

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 399**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2011 PCT/US2011/026974**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11109587**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2011 E 11709244 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2542552**

54 Título: **Derivados de imidazol aza-bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de receptores TRPM8**

30 Prioridad:

05.03.2010 US 310870 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**PLAYER, MARK, R.;
CALVO, RAUL;
CHEN, JINSHENG;
MEEGALLA, SANATH;
PARKS, DANIEL;
PARSONS, WILLIAM;
BALLENTINE, SCOTT y
BRANUM, SHAWN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 654 399 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).

Derivados de imidazol aza-bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de receptores TRPM8**Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica los beneficios de la presentación de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/310.870 presentada el 5 de marzo, 2010.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a derivados de imidazol aza-bicíclicos sustituidos, composiciones farmacéuticas que los contienen y dichos derivados y composiciones para uso en el tratamiento de trastornos y condiciones moduladas por el canal TRPM8 (potencial receptor transitorio, subfamilia melastatina, tipo 8). Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, condición de hipersensibilidad inflamatoria, dolor neuropático, alodinia fría neuropática, hiperalgesia inflamatoria somática, hiperalgesia visceral inflamatoria, enfermedad cardiovascular agravada por la enfermedad fría y pulmonar agravada por el frío.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

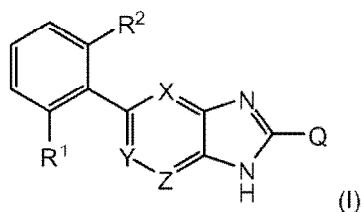
[0003] Canales de potencial de receptor transitorio (TRP) son canales de cationes no selectivos que son activados por una variedad de estímulos. Numerosos miembros de la familia de canales iónicos se han identificado hasta la fecha, incluyendo el receptor de frío-mentol, también llamado TRPM8 (McKemy, DD, et al "Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation", Nature, 2002, pp52-58, vol. 416 (6876)). Colectivamente, los canales termosensitivos TRP y receptores relacionados de tipo PRT, como TRPV1/2/3 y TRPM8, connotan responsividad sensorial a todo el continuo de la exposición térmica, respondiendo selectivamente a temperaturas umbrales que varían desde nocivo caliente a frío nocivo, así como a ciertos productos químicos que imitan estas sensaciones. Específicamente, se sabe que TRPM8 está estimulada por temperaturas frescas a frías, así como por agentes químicos, tales como mentol y icilina, que pueden ser responsables de la sensación de enfriamiento terapéutico que provocan estos agentes.

[0004] TRPM8 se encuentra en las neuronas nociceptivas primarias (fibras Aδ y C) y también es modulada por señales de segundo mensajero mediadas por inflamación (ABE, J., et al. "activación de PKC dependiente de Ca²⁺ media desensibilización inducida por mentol de receptor de potencial transitorio M8", Neurosci. Lett, 2006, pp140-144, Vol. 397 (1-2); Premkumar, LS, et al. "Downregulation of Transient Receptor Potential Melastatin 8 by Protein Kinase C-Mediated Defosforilation", J. Neurosci., 2005, pp11322-11329, Vol. 25 (49)). La localización de TRPM8 en fibras tanto A δ como C puede constituir una base para la sensibilidad al frío anormal en condiciones patológicas, en las que estas neuronas se alteran, resultando en dolor, a menudo de naturaleza ardiente (Kobayashi, K., et al. "Distinct expression of TRPM8, TRPA1 and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with a c-fibers and colocalization with trk receptors" J. Comp Neurol, 2005, pp 596-606, Vol 493 (4), 596-606; ROZA, C. et al, "Cold sensitivity in axotomized fibers of experimental neuromas in mice", Pain, 2006, pp 24-36, Vol 120 (1-2); y XING, H., et al, "Chemical and Cold Sensitivity of Two Distinct populations of TRPM8-Expressing Somatosensory Neurons", J. Neurophysiol., 2006, pp 1221-1230, Vol. 95 (2)). La intolerancia al frío y sensaciones de ardor paradójicas inducidas por enfriamiento químico o térmico se asemejan estrechamente a los síntomas observados en una amplia gama de trastornos clínicos y proporcionan así una fuerte razón fundamental para el desarrollo de moduladores TRPM8 como agentes novelos antihiperalgésicos o antialodínicos. También se sabe que TRPM8 se expresa en el cerebro, pulmón, vejiga, tracto gastrointestinal, los vasos sanguíneos, la próstata y las células inmunes, proporcionando de este modo la posibilidad de modulación terapéutica en una amplia gama de enfermedades. WO 2004/035549 describe compuestos como ligandos del receptor vainilloide. Sigue habiendo una necesidad en la técnica de antagonistas TRPM8 que se pueden utilizar para tratar una enfermedad o afección en un mamífero en el que la enfermedad o afección se ve afectada por la modulación de receptores TRPM8, tales como dolor crónico o agudo, o las enfermedades que llevan a tal dolor, así como la disfunción pulmonar o vascular.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)

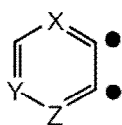
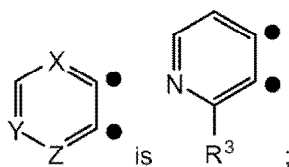
60



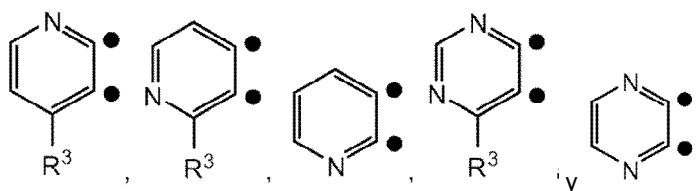
65

donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C₁₋₄ fluorado y alcoxi C₁₋₄ fluorado;
 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado y alcoxi
 C₁₋₄ fluorado; siempre que cuando R² es distinto de hidrógeno, entonces



se selecciona del grupo que consiste en



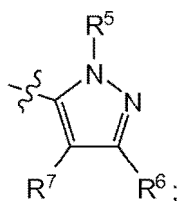
en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
 fluorado, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-
 (alquilo C₁₋₂ fluorado), -O-(CH₂)₂-NR^AR^B y -NR^AR^B;

en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo
 C₁₋₄; alternatively R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una
 estructura de anillo seleccionada del grupo

que consiste en pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-
 1-ilo y morfolina-4-ilo;

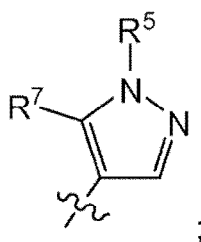
Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)



(a 5-pirazolilo)

(b)



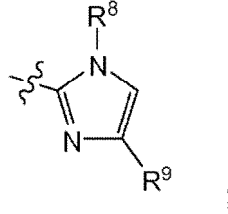
(a 4-pirazolilo)

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ fluorado; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluro, ciano, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

5

(c)

10



15

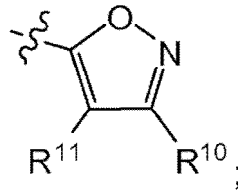
(a 2-imidazolilo)

20

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

(d)

25



30

35

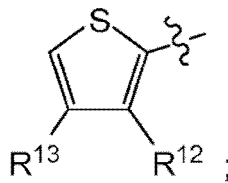
(a 5-isoxazolilo)

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

40

(e)

45



50

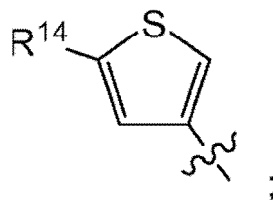
(a 2-tienilo)

55

en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

(f)

60

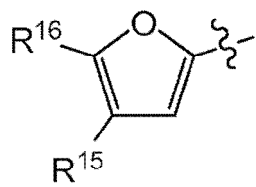


65

(a 3-tienilo) en la que R¹⁴ es alquilo C₁₋₄;

(g)

5



10

15

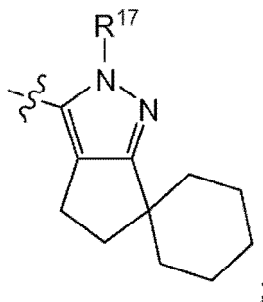
(a 2-furilo)

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo; y

20

(h)

25



30

35

(a grupo espiro-tricíclico)

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₄; y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

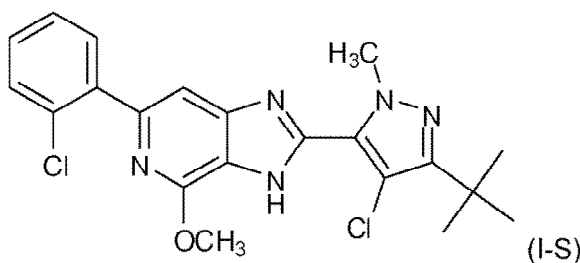
40

[0006] La presente invención se dirige además a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). La presente invención se dirige además a un producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento.

45

[0007] La presente invención se dirige además a un compuesto de fórmula (I-S)

50



55

50 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención se dirige además a una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S), como se describe aquí en más detalle.

60 **[0008]** Como ilustración de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mezclando el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar

el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 **[0009]** Como ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para uso en métodos de tratamiento de un trastorno modulado por TRPM8 (seleccionado de entre el grupo consistente en dolor inflamatorio, incluyendo el dolor visceral, dolor neuropático, incluyendo alodinia fría neuropática, enfermedad cardiovascular agravada por la enfermedad fría y pulmonar agravada por el frío, en un sujeto en necesidad del mismo.

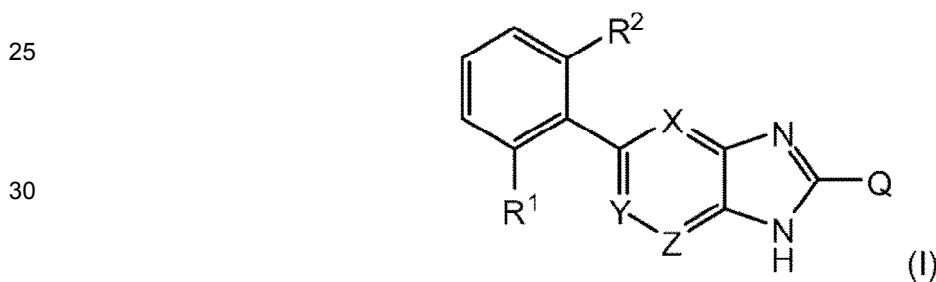
10 **[0010]** La presente divulgación también proporciona el uso de cualquiera de los compuestos descritos en este documento en la preparación de un medicamento en el que el medicamento se prepara para el tratamiento de: (a) el dolor inflamatorio, (b) el dolor neuropático, (c) la enfermedad cardiovascular agravada por frío, o (d) enfermedad pulmonar agravada por el frío, en un sujeto en necesidad del mismo.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011] La Figura 1 ilustra un espectro de PXRD representativo a partir del compuesto de fórmula (I-S), preparado como se describe en el Ejemplo 35, Etapa H.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



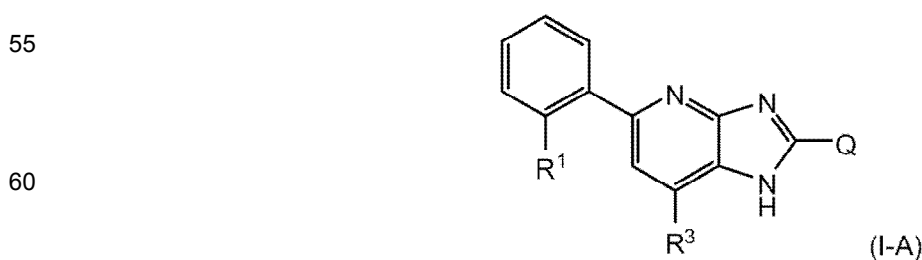
35 en la que R¹, R²,



45 y Q son como se define en el presente documento, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por TRPM8, incluyendo dolor inflamatorio (incluyendo dolor visceral), hiperalgesia inflamatoria, dolor neuropático (incluyendo alodinia fría neuropática), hiperalgesia inflamatoria somática, hiperalgesia visceral inflamatoria, enfermedad cardiovascular agravada por el frío y enfermedad pulmonar agravada por el frío.

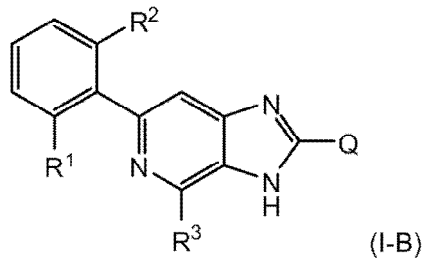
50

[0013] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-A)



65 donde todas las variables son como se definen en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B)

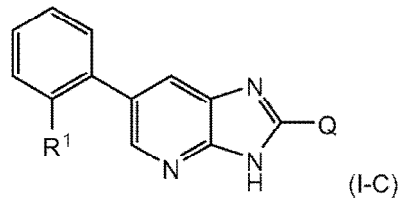
5



10

15 donde todas las variables son como se definen en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-C)

20

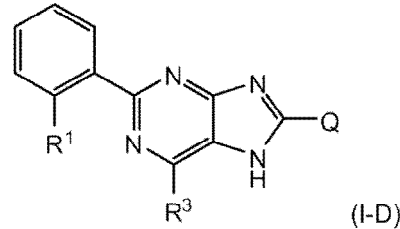


25

30 donde todas las variables son como se definen en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-D)

30

35

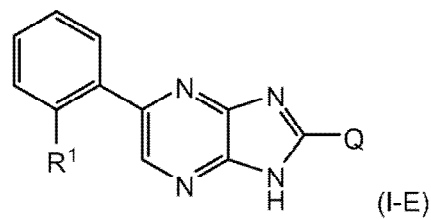


40

45 donde todas las variables son como se definen en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-E)

45

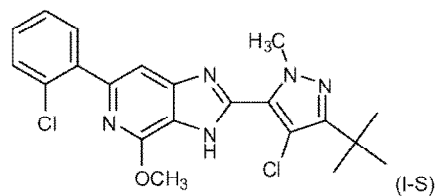
50



55 donde todas las variables son como se definen en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0014] En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I-S)

60

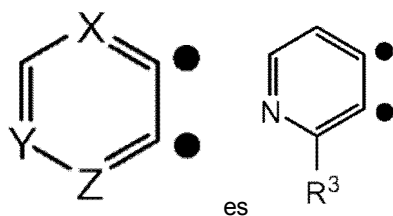


65

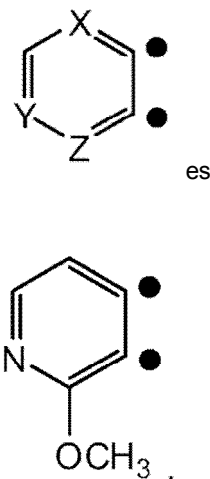
y solvatos, hidratos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I-S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I-S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de los mismos del grupo que consiste de sal de sodio, sal de potasio, sal de hidrocloreuro, sal de ácido trifluoroacético y sal de ácido metanosulfónico de la misma, preferiblemente, la sal de sodio del mismo.

[0015] En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C_{1-2} fluorado y alcoxi C_{1-2} fluorado. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo.

[0016] En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi; siempre que cuando R^2 es distinto de hidrógeno, entonces

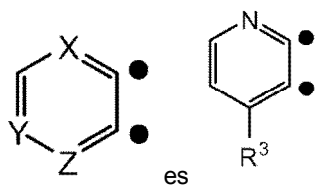


En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; siempre que cuando R^2 es cloro, entonces



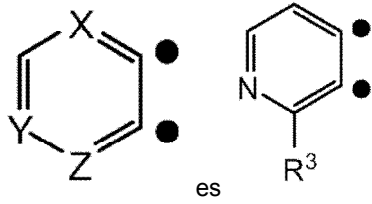
En otra realización de la presente invención, R^2 es hidrógeno.

[0017] En una realización de la presente invención,



En otra realización de la presente invención,

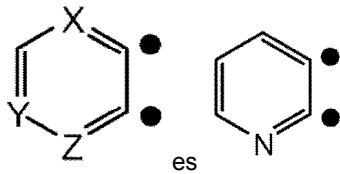
5



10

En otra realización de la presente invención,

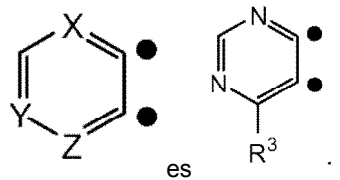
15



20

En otra realización de la presente invención,

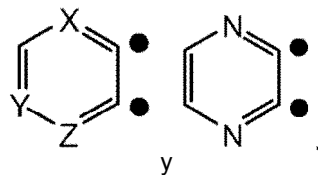
25



30

En otra realización de la presente invención,

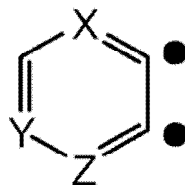
35



40

[0018] Un experto en la técnica reconocerá que en la definición de la

45



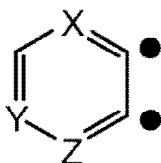
50

grupo, las variables X, Y y Z son bivalentes y se seleccionan para producir las estructuras de anillo deseados. Más particularmente, X se selecciona del grupo que consiste en CH y N; Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N; y Z se selecciona del grupo que consiste en CH-R³ y N, en el que R³ es como se define aquí.

55

[0019] En una realización de la presente invención,

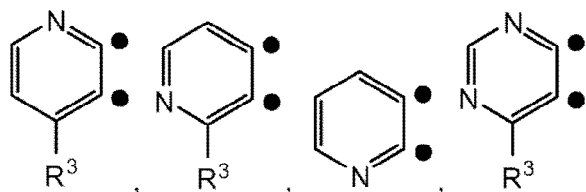
60



65

se selecciona del grupo que consiste en

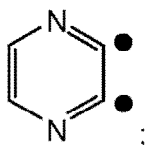
5



10

y

15



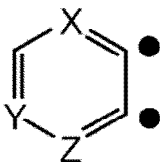
20

en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₂ fluorado, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-(fluorado alquilo C₁₋₂), -O-(CH₂)₂-NR^AR^B y -NR^AR^B; en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₂; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo.

25

30 **[0020]** En otra realización de la presente invención,

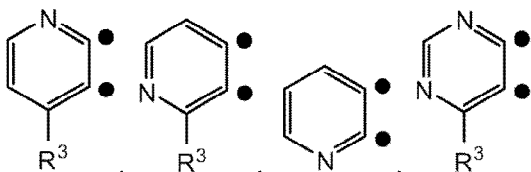
35



40

se selecciona del grupo que consiste en

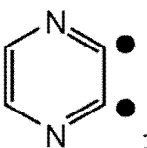
45



50

y

55



60

en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C₁₋₂, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₂), O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado), -O-(CH₂)₂-NR^AR^B, pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo; y en el que R^A y R^B son cada uno un alquilo C₁₋₂ independientemente seleccionado; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-

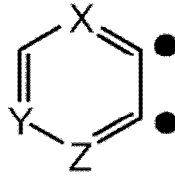
65

1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo.

[0021] En otra realización de la presente invención,

5

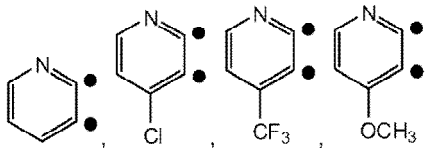
10



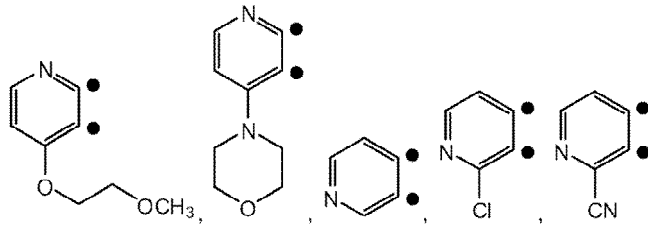
15

se selecciona del grupo que consiste en

20

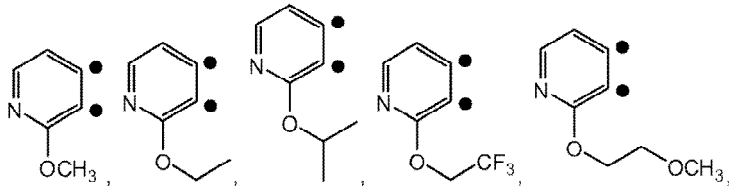


25



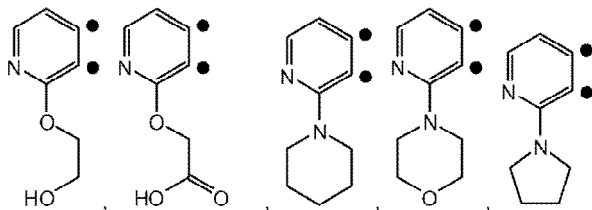
30

35



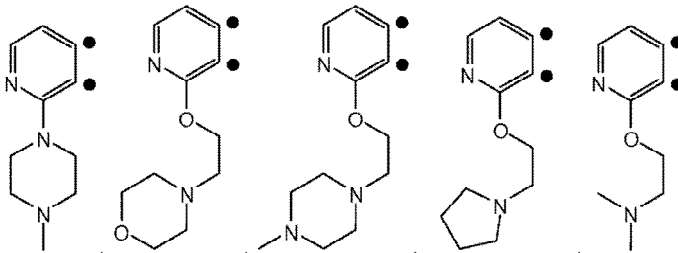
40

45



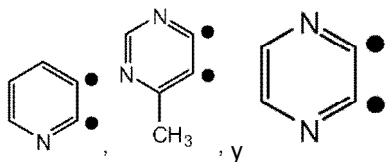
50

55



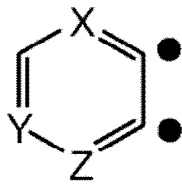
60

65



[0022] En otra realización de la presente invención,

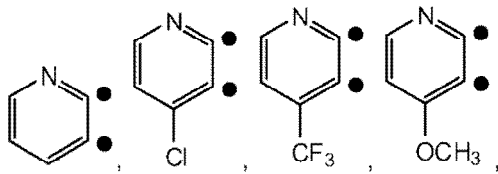
5



10

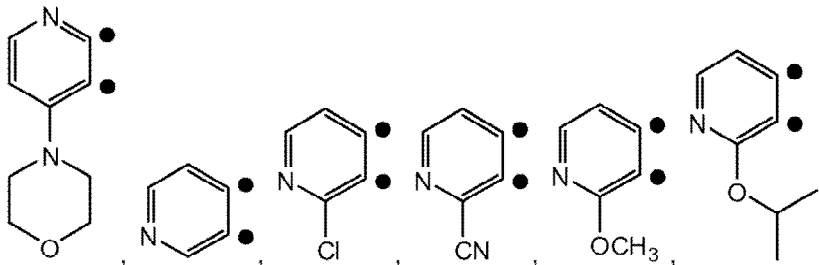
se selecciona del grupo que consiste en

15



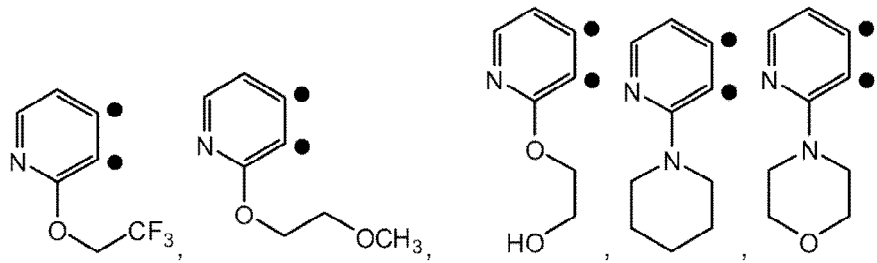
20

25



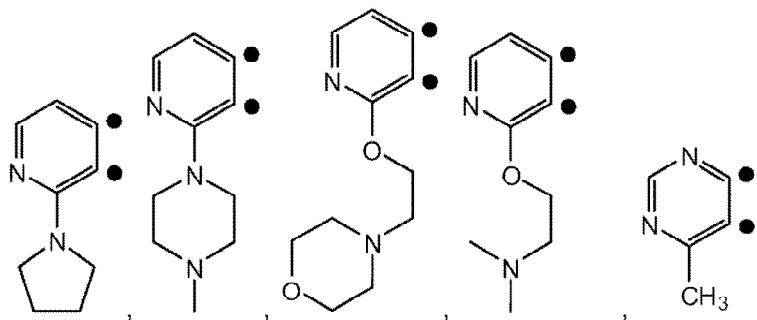
30

35



40

45

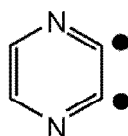


50

55

y

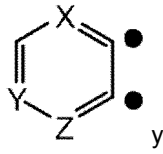
60



65

En otra realización de la presente invención,

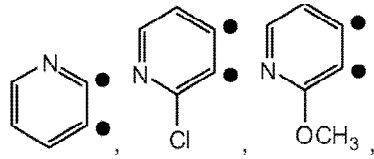
5



10

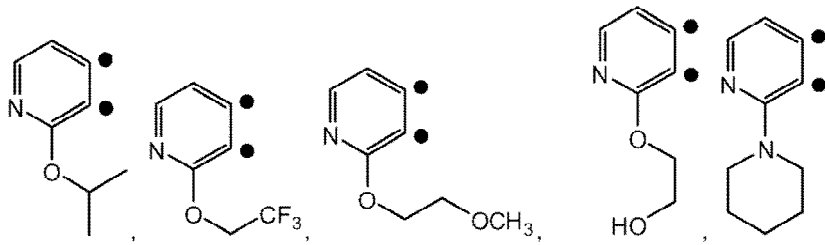
seleccionado del grupo que consiste en

15



20

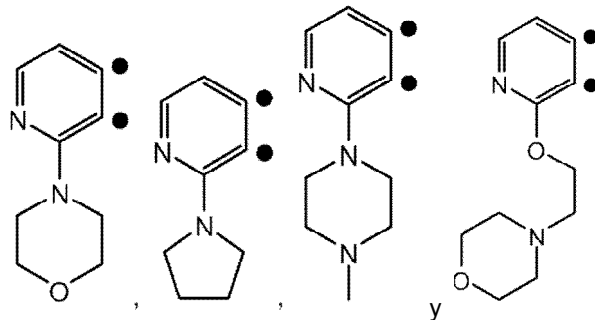
25



30

35

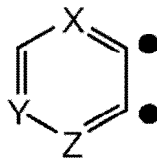
40



[0023] En otra realización de la presente invención,

45

50

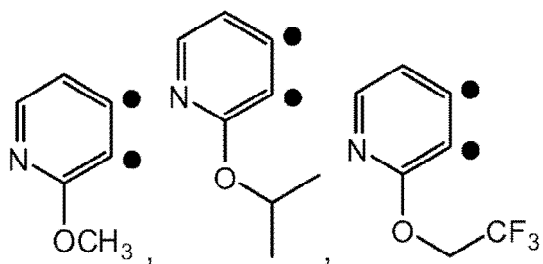


55

se selecciona del grupo que consiste en

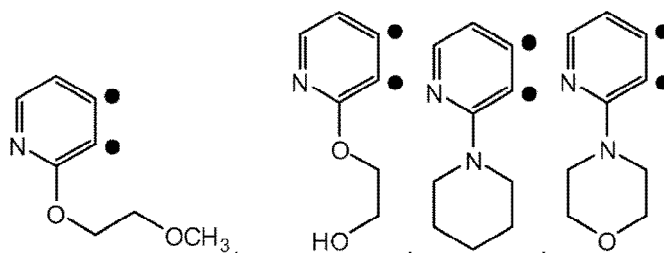
60

65



5

10



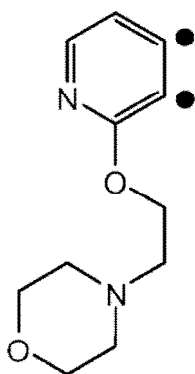
y

15

20

25

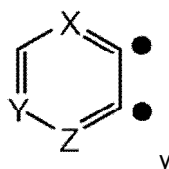
30



En otra realización de la presente invención,

35

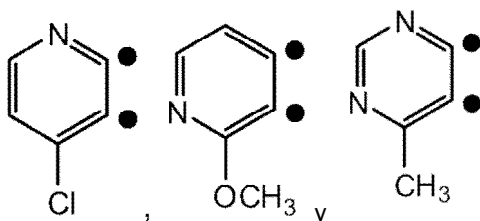
40



seleccionado del grupo que consiste en

45

50



55

60

65

[0024] En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} fluorado, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-(CH_2)_2-O$ (alquilo C_{1-4}), $-O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado), $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$ y $-NR^A R^B$. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C_{1-2} , trifluorometilo, alcoxi C_{1-4} , $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-(CH_2)_2-O$ (alquilo C_{1-2}), $-O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado), $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$, pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-(CH_2)_2-OCH_3$, $-O-CH_2-CF_3$, pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo, morfolina-4-ilo, $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-O-(CH_2)_2$ -(pirrolidina-1-ilo), $-O-(CH_2)_2$ -(4-metilo-piperazina-1-ilo) y $-O-((CH_2)_2)$ -(morfolina-4-ilo).

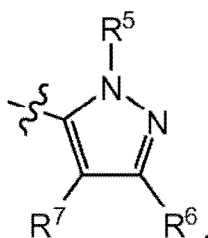
[0025] En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro,

ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, isopropoxi, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, piperidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo, morfolina-4-ilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-(morfolina-4-ilo)}$. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, isopropoxi, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, piperidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo, morfolina-4-ilo y $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-(morfolina-4-ilo)}$. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en metoxi, isopropoxi, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, piperidina-1-ilo, morfolina-4-ilo y $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-(morfolina-4-ilo)}$. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, metilo y metoxi.

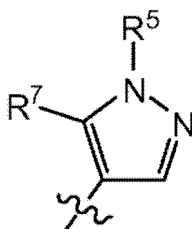
[0026] En una realización de la presente invención, R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste de piperidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo. En otra realización de la presente invención, R^A y R^B son cada uno un alquilo C_{1-2} seleccionado independientemente; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste de piperidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo. En otra realización de la presente invención R^A y R^B son cada uno etilo. En otra realización de la presente invención R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste de piperidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo.

[0027] En una realización de la presente invención, Q es una o más estructuras de anillo seleccionadas del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h), como se define aquí.

[0028] En una realización de la presente invención, Q es (a)



En otra realización de la presente invención, Q es (b)



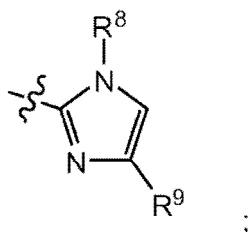
[0029] En una realización de la presente invención, R^5 es alquilo C_{1-4} . En otra realización de la presente invención, R^5 es alquilo C_{1-2} . En otra realización de la presente invención, R^5 se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butilo y metilo. En otra realización de la presente invención, R^5 es metilo.

[0030] En una realización de la presente invención, R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} fluorado. En otra realización de la presente invención, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en *tert*-butilo, trifluorometilo y 1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo. En otra realización de la presente invención, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en *tert*-butilo y 1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo. En otra realización de la presente invención, R^6 es *tert*-butilo.

[0031] En una realización de la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En otra realización de la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} . En otra realización de la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, metilo y metoxi. En otra realización de la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano y metoxi. En otra realización de la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en cloro y ciano.

[0032] En otra realización de la presente invención, Q es (c)

5

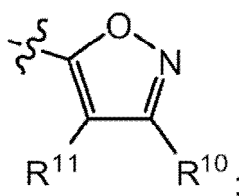


10

15 en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo y *terc*-butilo. En otra realización de la presente invención, R⁸ es metilo y R⁹ es *terc*-butilo.

[0033] En otra realización de la presente invención, Q es (d)

20

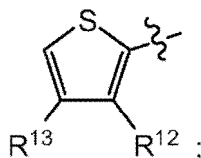


25

30 en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano. En otra realización de la presente invención, R¹⁰ es *terc*-butilo. En otra realización de la presente invención, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano. En otra realización de la presente invención, R¹¹ es hidrógeno.

[0034] En otra realización de la presente invención, Q es (e)

35

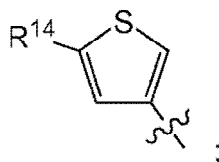


40

45 en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En una realización de la presente invención, R¹² es hidrógeno. En otra realización de la presente invención, R¹³ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, R¹³ es *terc*-butilo e isopropilo. En otra realización de la presente invención, R¹³ es isopropilo.

[0035] En otra realización de la presente invención, Q es (f)

50



55

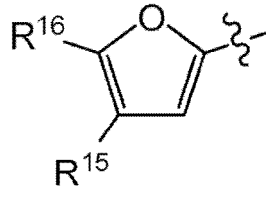
60 en el que R¹⁴ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, R¹⁴ es *terc*-butilo e isopropilo. En otra realización de la presente invención, R¹⁴ es isopropilo.

60

[0036] En otra realización de la presente invención, Q es (g)

65

5



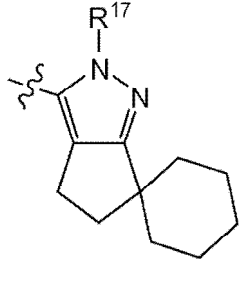
10

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo. En otra realización de la presente invención, R¹⁵ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, R¹⁵ es *tert*-butilo. En otra realización de la presente invención, R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo. En otra realización de la presente invención, R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo.

15

[0037] En otra realización de la presente invención, Q es (h)

20



25

30

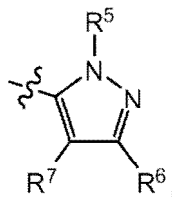
en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, R¹⁷ es alquilo C₁₋₂. En otra realización de la presente invención, R¹⁷ es metilo.

35

[0038] En una realización de la presente invención, Q es una estructura de anillo seleccionado del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)

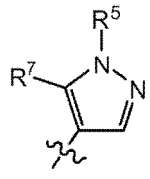
40



45

50

(b)



55

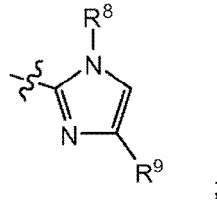
60

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;

65

(c)

5



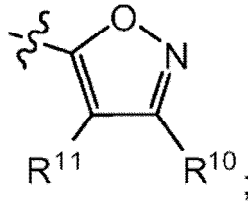
10

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

15

(d)

20



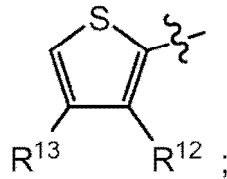
25

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

30

(e)

35



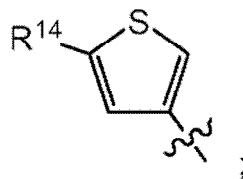
40

en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

45

(f)

50



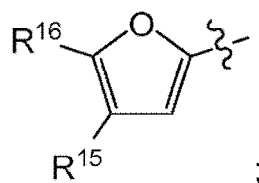
55

en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

60

(g)

65

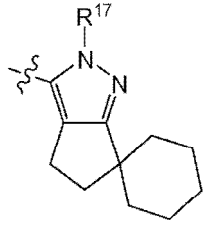


70

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo; y

(h)

5



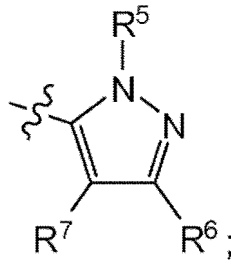
10

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₂.

15 **[0039]** En otra realización de la presente invención, Q es una estructura de anillo seleccionado del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)

20

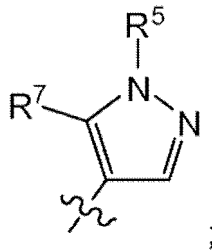


25

30

(b)

35



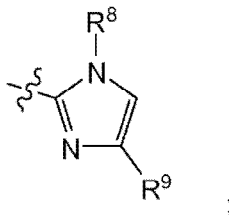
40

45

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;

50 (c)

55



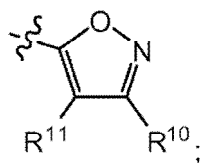
60

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

65

(d)

5

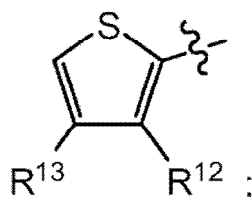


10

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

(e)

15



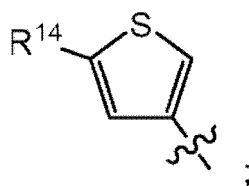
20

25

en el que R¹² es hidrógeno y R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

(f)

30



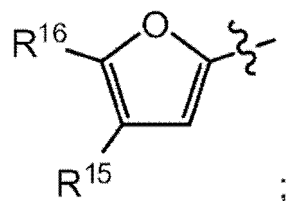
35

40

en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

(g)

45



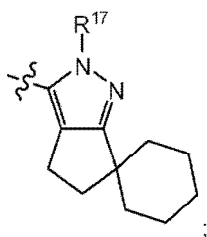
50

55

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo; y

(h)

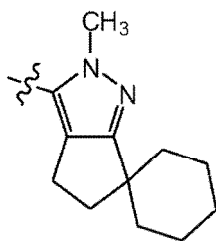
60



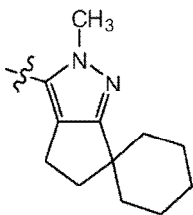
65

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₂.

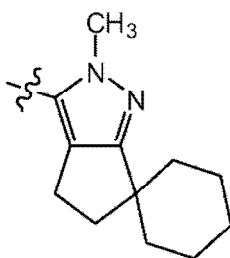
[0040] En otra realización de la presente invención, Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-trifluorometilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoroetilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-*terc*-butilo-pirazol-4-ilo, 1-*terc*-butilo-5-metilo-pirazol-4-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-imidazol-2-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y



[0041] En otra realización de la presente invención, Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y

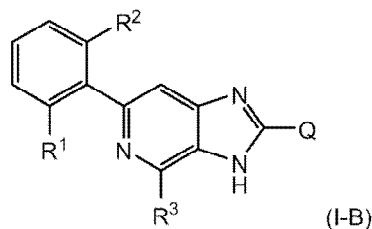


En otra realización de la presente invención, Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoroetilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo y



En otra realización de la presente invención, Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo. En otra realización de la presente invención, Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo.

[0042] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B)



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en este documento, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0043] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C_{1-2} fluorado y alcoxi C_{1-2} fluorado. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo.

[0044] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en donde R^2 es hidrógeno.

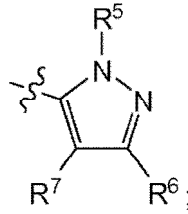
[0045] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} fluorado, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-(CH_2)_2-O$ -(alquilo C_{1-4}), $-O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado), $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$ y $-NR^A R^B$; en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alcoxi C_{1-4} , $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-((CH_2)_2-O$ -(alquilo C_{1-2}), $-O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado), $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$, pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo; en donde R^A y R^B son cada uno alquilo C_{1-2} una selecciona independientemente; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo.

[0046] En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_2-OCH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-(CH_2)_2-CO_2H$, pirrolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperizina-1-ilo, $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-O-(CH_2)_2$ -(morfolina-4-ilo), $-O-(CH_2)_2$ -(pirrolidina-1-ilo) y $-O-(CH_2)_2$ -(4-metilo-piperazina-1-ilo). En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, isopropoxi, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_2-OCH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, pirrolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperiazina-1-ilo, $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ y $-O-(CH_2)_2$ -(morfolina-4-ilo). En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en cloro, metoxi, isopropoxi, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_2-OCH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, pirrolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperiazina-1-ilo y $-O-(CH_2)_2$ -(morfolina-4-ilo). En otra realización, la presente intervención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en cloro, metoxi, isopropoxi, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-((CH_2)_2-OCH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo y $-O-(CH_2)_2$ -(morfolina-4-ilo). En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que R^3 es $-OCH_3$.

[0047] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)

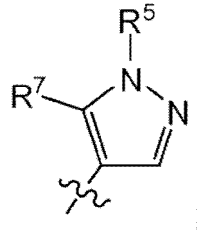
5



10

(b)

15



20

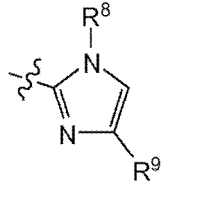
25

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;

30

(c)

35



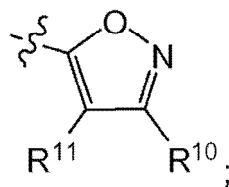
40

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

45

(d)

50



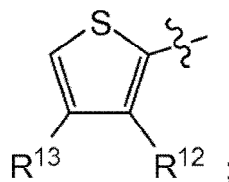
55

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

60

(e)

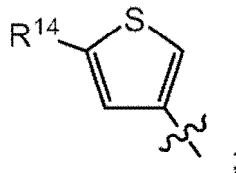
65



en el que R¹² es hidrógeno y R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

(f)

5



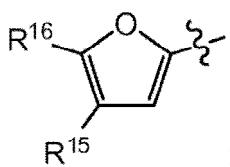
10

en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

15

(g)

20



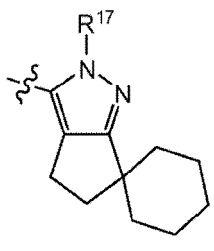
25

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo; y

30

(h)

35



40

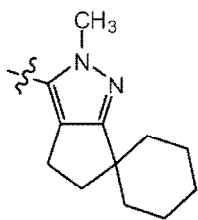
en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₂.

45

[0048] En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-trifluorometilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-*terc*-butilo-pirazol-4-ilo, 1-*terc*-butilo-5-metilo-pirazol-4-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-imidazol-2-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y

50

55

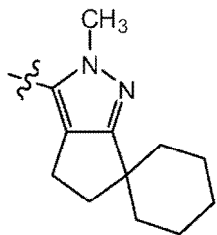


60

65

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y

5

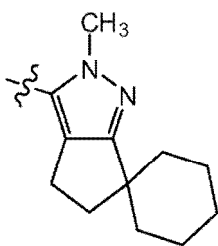


10

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo y

15

20



25

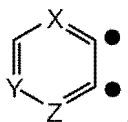
En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-B) en la que Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo.

30

[0049] Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellos en los que los sustituyentes para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir, R¹, R²,

35

40



Q, etc.) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define aquí.

45

[0050] Los compuestos representativos de fórmula (I) se enumeran en la Tabla 1, a continuación. En otra realización, la presente invención se refiere a cualquier compuesto sencillo o subgrupo de compuestos seleccionados entre los compuestos representativos enumerados en la Tabla 1, a continuación.

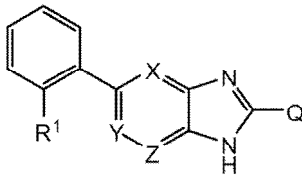
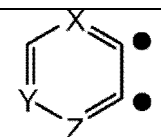
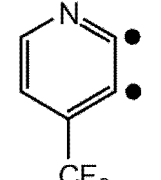
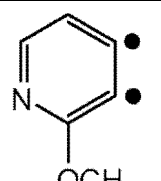
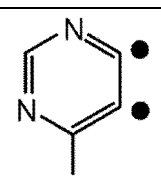
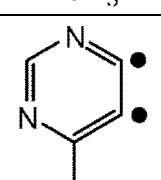
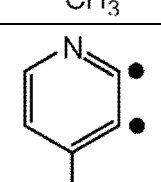
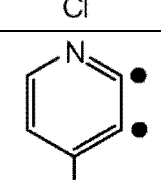
50

55

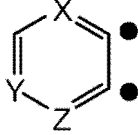
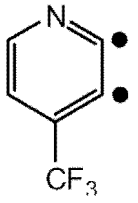
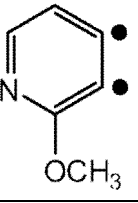
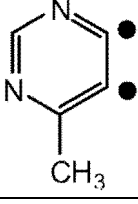
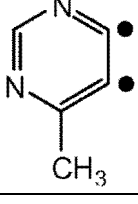
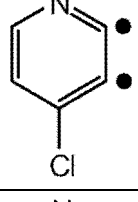
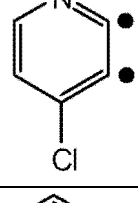
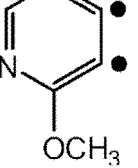
60

65

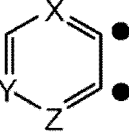
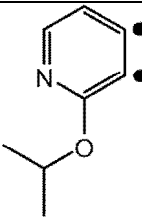
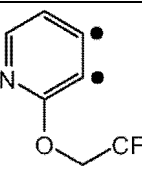
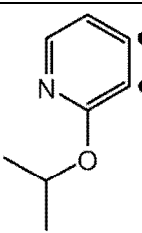
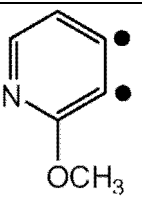
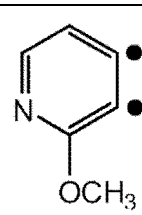
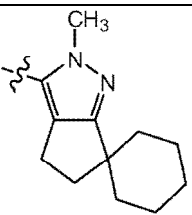
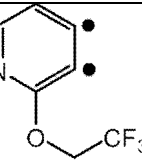
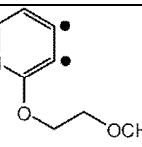
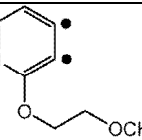
Tabla 1: Compuestos representativos de fórmula (I)

			
Nº de compuesto	R ¹		Q
1	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
2	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
3	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
4	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
5	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
6	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo

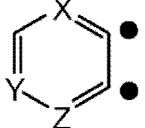
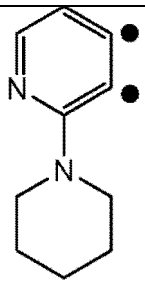
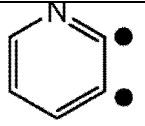
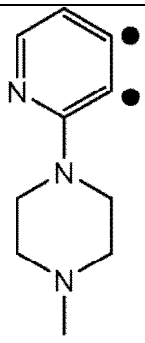
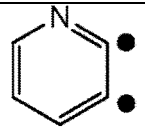
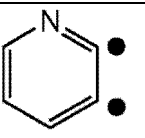
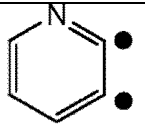
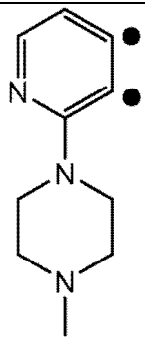
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
7	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
8	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-4-isoxazol-5-ilo
9	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
10	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
11	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
12	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
13	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo

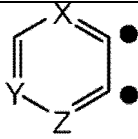
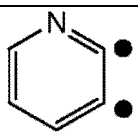
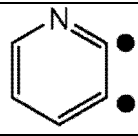
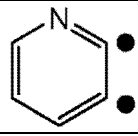
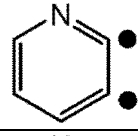
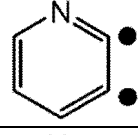
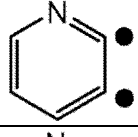
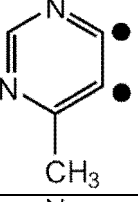
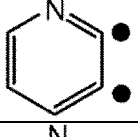
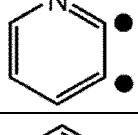
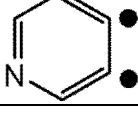
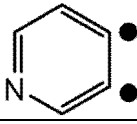
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
14	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
15	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
16	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
17	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
18	Cl		
19	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
20	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
21	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo

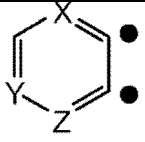
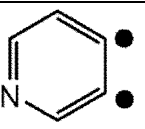
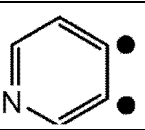
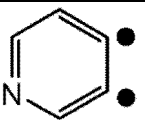
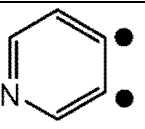
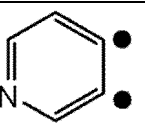
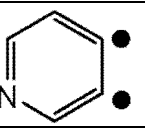
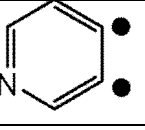
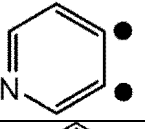
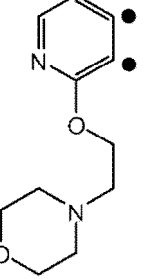
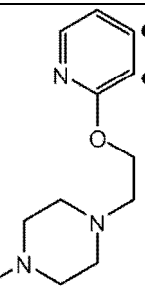
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
22	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
23	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
24	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
25	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
26	Cl		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
27	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
28	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

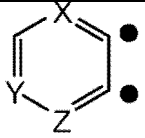
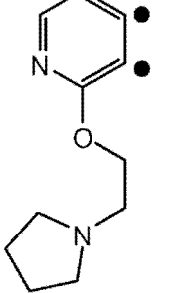
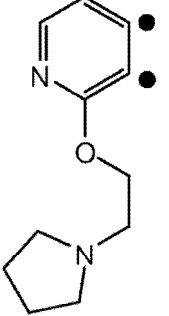
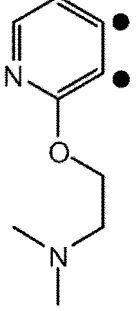
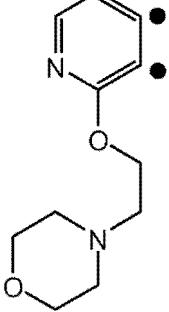
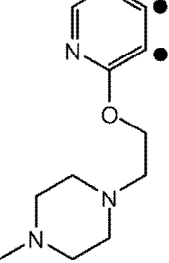
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
29	OC F ₃		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
30	F		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
31	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo
32	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
33	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
34	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
35	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
36	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
37	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
39	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
40	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo

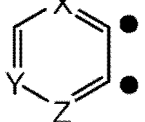
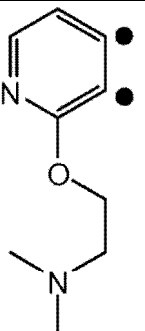
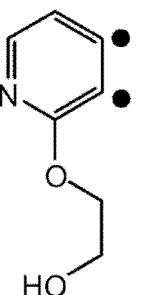
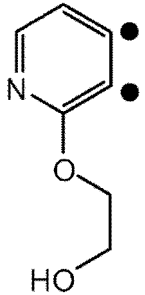
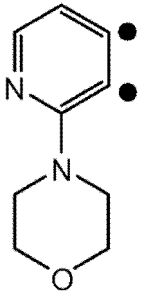
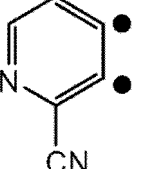
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
41	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
42	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
43	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
44	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
45	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
46	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
47	H		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
48	F		1-metilo-3-trifluorometilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
49	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
50	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

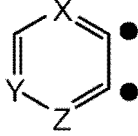
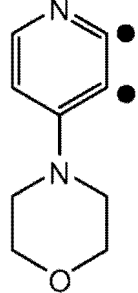
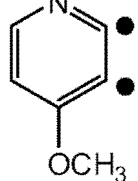
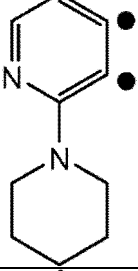
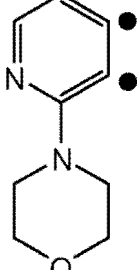
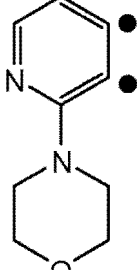
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
51	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
52	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
53	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
54	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
55	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

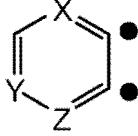
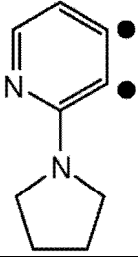
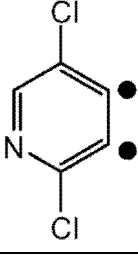
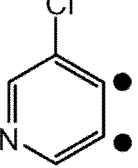
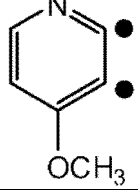
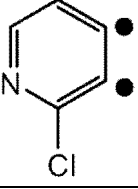
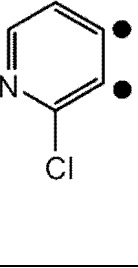
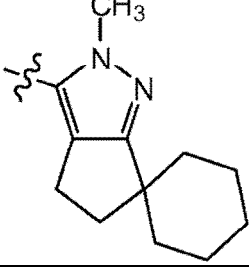
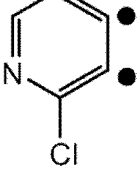
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
56	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
57	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
58	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
59	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
60	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

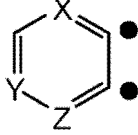
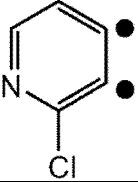
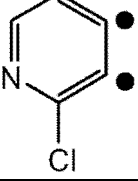
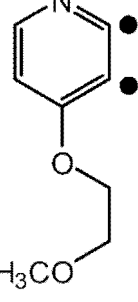
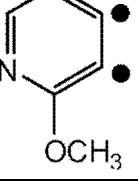
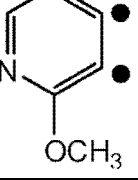
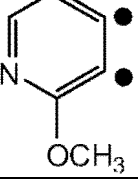
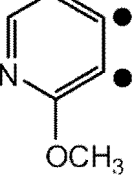
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
61	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
62	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
63	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
64	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo
65	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo

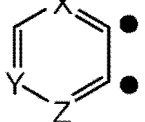
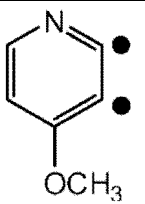
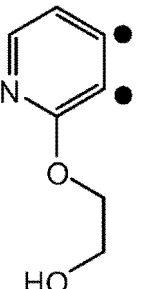
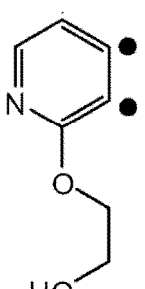
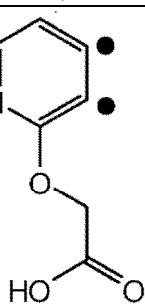
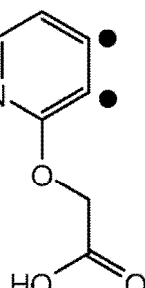
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
66	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
67	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
68	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
70	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo
71	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
72	CF ₃		
73	CF ₃		3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo

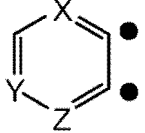
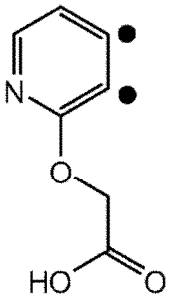
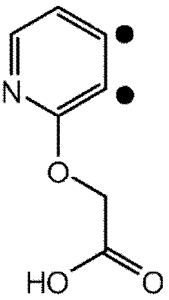
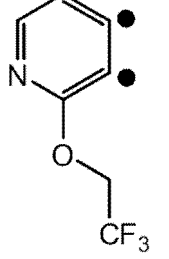
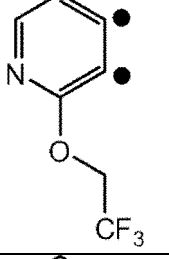
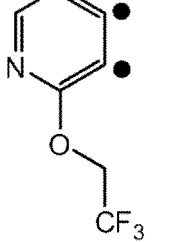
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
74	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
75	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
76	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
77	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
78	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo
79	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo
80	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo

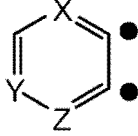
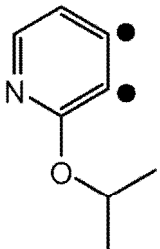
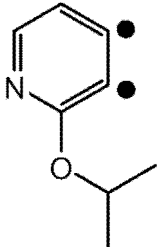
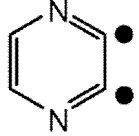
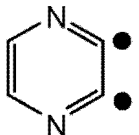
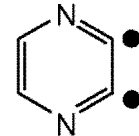
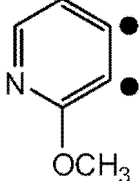
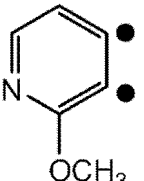
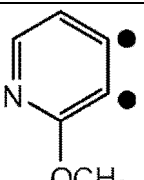
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
81	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo
83	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
84	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
85	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo
86	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo

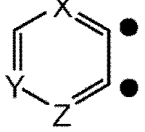
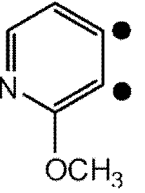
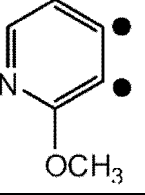
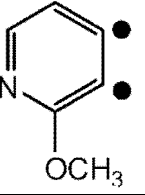
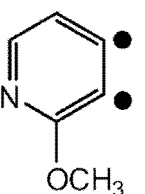
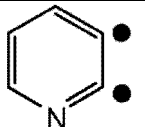
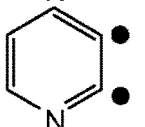
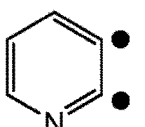
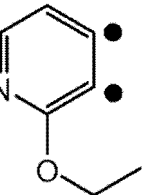
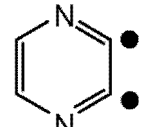
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
87	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
88	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
89	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
90	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
91	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

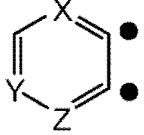
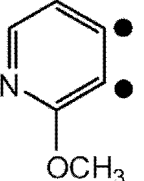
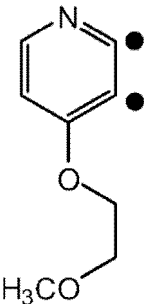
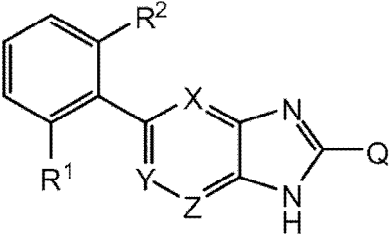
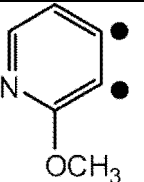
(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
92	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
93	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
94	OC F ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
95	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
96	F		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
97	Cl		1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo
98	Cl		5-isopropilo-tieno-3-ilo
99	Cl		4- <i>terc</i> -butilo-fur-2-ilo

(continúa)

Nº de compuesto	R ¹		Q
100	Cl		1- <i>terc</i> -butilo-5-metilo-pirazol-4-ilo
101	Cl		4- <i>terc</i> -butilo-5-bromo-fur-2-ilo
102	Cl		1- <i>terc</i> -butilo-pirazol-4-ilo
105	Cl		4-isopropilo-tieno-2-ilo
106	Cl		4- <i>terc</i> -butilo-5-bromo-fur-2-ilo
107	Cl		1- <i>terc</i> -butilo-5-metilo-pirazol-4-ilo
108	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
109	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo
110	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

(continúa)

5	Nº de compuesto	R ¹		Q	
10	111	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-imidazol-2-ilo	
15	112	CF ₃		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-pirazol-5-ilo	
20					
25	Nº de compuesto	R ¹	R ²	Q	
30	103	Cl	Cl		1-metilo-3- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo

50 **[0051]** En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) que exhibe un % de inhibición a 0,2 µM de mayor que o igual a aproximadamente 10% (preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 25%, más preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 80%), también preferidos son mayor que o igual a 20% a 0,5 µM, y preferido además son mayor que o igual a 30% a 1 µM, tal como se mide de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo biológico 1, que sigue en el presente documento.

60 **[0052]** En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) que exhibe un Cl₅₀ de menos de o 0,100 µM, preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 0,05 µM, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 0,025 µM, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 0,01 µM, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 0,005 µM, tal como se mide de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo biológico 1, que sigue en el presente documento.

65 **[0053]** Tal como se utiliza aquí, el término "**alquilo**" tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, la notación "**C_x-alquilo**" en la que X e Y son números enteros deberán indicar un grupo alquilo como aquí se define que contiene

entre X y los átomos de carbono. Por ejemplo, el término "**alquilo C₁₋₄**" incluirá cadenas de alquilo lineal y ramificada que contienen entre uno a cuatro átomos de carbono.

[0054] Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "**alcoxi**" denotará un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-hexiloxi y similares. Del mismo modo, el término "**C_{x-y}alkoxi**" en la que X e Y son números enteros indicará un grupo alcoxi como aquí se define que contiene entre átomos de carbono X y Y. Por ejemplo, el término "**alcoxi C₁₋₄**" incluirá grupos alcoxi lineales y ramificados que contienen de uno a cuatro átomos de carbono, más particularmente, metoxi y etoxi.

[0055] Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C₁₋₄ fluorado**" significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CCl₃, CH₂CCl₃, y similares. Del mismo modo, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**alcoxi C₁₋₄ fluorado**" significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

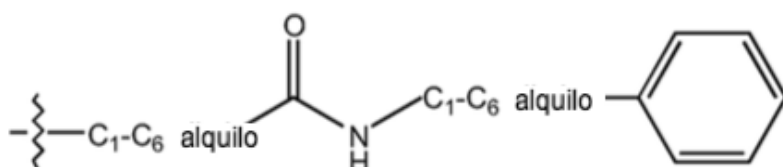
[0056] Cuando un grupo particular está "sustituido", ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

[0057] Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

[0058] Como se usa en este documento, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 99%. Del mismo modo, en el que el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 99%.

[0059] Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

[0060] Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "feniloC₁-C₆alquiloaminocarboniloC₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula



[0061] Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como sigue:

	AcOH o HOAc	= Ácido acético
	BF ₃ •OEt ₂	= Eterato de trifluoruro de boro
5	<i>tert</i> -BuOH	= <i>tert</i> -Butanol
	DCM	= Diclorometano
	DCE	= 1,2-Dicloroetano
	DDQ	= 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
10	Peryodinano Dess-Martin	= [1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-3(1H)-ona]
	DIEA o DIPEA	= Diisopropiletilamina
	DMA	= Dimetilacetamida
	DME	= 1,2-Dimetoxietano
15	DMF	= <i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMFDMA	= <i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal
	DMSO	= Dimetilsulfóxido
	Et ₂ O	= Éter de dietilo
20	EtOAc	= Acetato de etilo
	EtOH	= Etanol
	FBS	= Suero bovino fetal
	HPLC	= Cromatografía líquida de alta presión
25	IPA	= Isopropanol
	KOMe	= Metóxido de potasio
	MeOH	= Metanol
	MsOH	= Ácido metanosulfónico
30	MTBE	= Éter <i>tert</i> -butilo de metilo
	NaOMe	= Metóxido sódico
	NaOEt	= Etóxido sódico
	NMP	= <i>N</i> -Metilo-2-pirrolidona
35	Pd/C	= Paladio en catalizador de carbono
	Pd(OAc) ₂	= Paladio (II) Acetato
	PdCl ₂ dppf o (dppf)PdCl ₂	= [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).
	PdCl ₂ dppf • DCM o (dppf)PdCl ₂ • DCM	= (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno) dicloropaladio(II) diclorometano (1:1) aducto (o complejo)
40	Pd ₂ (dba) ₃	= Tris(dibencilideno acetona)dipaladio(0)
	Pd(PPh ₃) ₄	= Tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0)
	Pt(sulfurado)/C	= Platino sulfurado en catalizador de carbono
	TEA	= Trietilamina
45	TFA	= Ácido trifluoroacético
	THF	= Tetrahidrofurán
	TLC	= Cromatografía de capa fina
	TRPM8	= Canal potencial de receptor transiente M8

50

[0062] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluyen la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

[0063] Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención" incluirá (a) reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; reducción (b) en la severidad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación de la aparición de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo de la enfermedad o condición.

[0064] Un experto en la técnica reconocerá cuando la presente descripción se dirige a métodos de prevención, un sujeto en necesidad del mismo (es decir, un sujeto en necesidad de la prevención) incluirá cualquier (preferiblemente un mamífero sujeto o paciente, más preferiblemente un ser humano) que ha experimentado o exhibido al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Además, un sujeto en

necesidad del mismo puede ser, además, un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no ha expuesto ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe evitarse, pero que ha sido considerado por un médico, clínico o otro profesional médico para estar en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede ser considerado en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por lo tanto en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de la historia médica del sujeto, incluyendo pero no limitado a los antecedentes familiares, predisposición,) trastornos o afecciones coexistentes (comorbilidad, pruebas genéticas y similares.

[0065] El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o expuesto al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que va a tratarse y/o prevenirse.

[0066] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

[0067] Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0068] Para los fines de la presente invención, el término "antagonista" se usa para referirse a un compuesto capaz de producir, dependiendo de las circunstancias, un antagonismo funcional de un canal iónico, incluyendo pero no limitado a los antagonistas competitivos, no antagonistas competitivos, agonistas desensibilizantes y agonistas parciales.

[0069] Para los propósitos de la presente invención, el término "TRPM8 modulada" se usa para referirse a la condición de ser afectado por la modulación del canal TRPM8, incluyendo, pero no limitado al estado de mediarse por el canal TRPM8.

[0070] Como antagonistas del canal TRPM8, los compuestos de fórmula (I) son útiles en métodos para tratar y prevenir una enfermedad, un síndrome, una condición o un trastorno en un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano en que la enfermedad, el síndrome de Down, la condición o el trastorno se ve afectado por la modulación de los canales TRPM8. Tales métodos comprenden, consisten en y consisten esencialmente en administrar a un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano en necesidad de tal tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I). En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar el dolor o enfermedades, síndromes, condiciones o trastornos que causa tal dolor o disfunción pulmonar o vascular. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar el dolor inflamatorio, las condiciones de hipersensibilidad inflamatoria, dolor neuropático, ansiedad, depresión y enfermedad cardiovascular agravado por el frío, incluyendo la enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar de Raynaud, y la enfermedad arterial coronaria, mediante la administración a un sujeto en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

[0071] Los ejemplos de **dolor inflamatorio** incluyen dolor debido a una enfermedad, condición, síndrome o trastorno, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor post operatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor de espalda baja, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, mano de obra, enfermedades del aparato locomotor, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemadura, quemaduras de sol, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor de postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza tensional, o aracnoiditis.

[0072] Un tipo de dolor inflamatorio es **hiperalgesia inflamatoria**, que puede distinguirse además como hiperalgesia somática inflamatoria o hiperalgesia visceral inflamatoria. Hiperalgesia inflamatoria somática puede caracterizarse por la presencia de un estado hiperalgésico inflamatorio en el que existe una hipersensibilidad a los estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos. La hiperalgesia visceral inflamatoria también puede estar caracterizada por la presencia de un estado hiperalgésico inflamatorio, en el que existe una irritabilidad visceral mejorada. Ejemplos de **hiperalgesia inflamatoria** incluyen una enfermedad, síndrome, condición, trastorno o estado de dolor incluyendo la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades del aparato locomotor, enfermedades de la piel, dolor post operatorio, dolor de cabeza, dolor de muelas, quemadura, quemaduras solares, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedades

inflamatorias del intestino incluyendo la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

5 **[0073]** Una realización de la presente invención está dirigida a un compuesto, sal o solvato de fórmula (I) para uso en un método para tratar la hiperalgesia somática inflamatoria en la que existe una hipersensibilidad a los estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos, que comprende la etapa de administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I).

10 **[0074]** Una realización adicional de la presente invención está dirigida a un compuesto, sal o solvato de fórmula (I) para uso en un método para tratar la **hiperalgesia visceral inflamatoria** en la que existe una irritabilidad visceral mejorada, que comprende, consiste en, y/o que consiste esencialmente en la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I).

15 **[0075]** Una realización adicional de la presente invención está dirigida a un compuesto, sal o solvato de fórmula (I) para uso en un método para tratar la alodinia fría neuropática en la que existe una hipersensibilidad a un estímulo de refrigeración, que comprende, consiste en, y/o que consiste esencialmente en la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I).

20 **[0076]** Los ejemplos de un **dolor neuropático** incluyen el dolor debido a una enfermedad, síndrome, condición o trastorno, incluyendo cáncer, trastornos neurológicos, la columna vertebral y la cirugía del nervio periférico, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, neuralgias (por ejemplo, neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea, neuralgia postherpética y causalgia), lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, complejo de síndrome de dolor regional I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, migración de la neuritis, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, Neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngeo, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatino, neuralgia supraorbital, vulvodinia, o neuralgia de vidian.

35 **[0077]** Un tipo de dolor neuropático es **alodinia fría neuropática**, que puede ser caracterizado por la presencia de un estado alodínico asociado a neuropatía en la que existe una hipersensibilidad a los estímulos de refrigeración. Ejemplos de alodinia fría neuropática incluyen alodinia debida a una enfermedad, condición, síndrome, trastorno o estado de dolor incluyendo el dolor neuropático (neuralgia), dolor que surge de la cirugía de nervios de la columna vertebral y periférica o trauma, lesión cerebral traumática (TBI), neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, derrame cerebral, neuritis periférica, polineuritis, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II) y radiculopatía.

40 **[0078]** Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "enfermedad cardiovascular agravada por frío" incluirá enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar, enfermedad de Raynaud y enfermedad de la arteria coronaria.

45 **[0079]** En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para uso en métodos para el tratamiento de dolor inflamatorio, condición hipersensibilidad inflamatoria o de dolor neuropático, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula (I).

50 **[0080]** En una realización de la presente invención, el dolor inflamatorio es el dolor debido a enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor post operatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbago, dolor en las articulaciones, dolor abdominal de espalda, dolor del pecho, labor, enfermedades del aparato locomotor, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemadura, quemaduras de sol, mordedura de serpiente, mordedura venenosa de serpiente, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor de postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza de tensión, o aracnoiditis. Preferiblemente, el dolor inflamatorio es la hiperalgesia inflamatoria.

60 **[0081]** En otra realización de la presente invención, la hiperalgesia inflamatoria es hiperalgesia somática inflamatoria o hiperalgesia visceral inflamatoria.

65 **[0082]** En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de la hiperplasia inflamatoria, en el que la hiperalgesia inflamatoria es debido a la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor post operatorio, dolor de cabeza, fibromialgia, dolor de muelas,

quemadura, quemaduras de sol, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

5 **[0083]** En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento de condiciones inflamatorias de hipersensibilidad, en donde la condición de hipersensibilidad inflamatoria es incontinencia urinaria, hipertrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis, hipersensibilidad nasal, prurito, dermatitis de contacto, alergia cutánea, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10 **[0084]** En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento del dolor neuropático, en el que el dolor neuropático se debe a cáncer, un trastorno neurológico, la columna vertebral o cirugía del nervio periférico, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), traumatismo de la médula espinal, un síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, una neuralgia, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con la lesión de médula espinal, derrame cerebral, ALS, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, una fractura ósea, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migrante, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina supraorbital, neuralgia, vulvodinia o neuralgia de vidian. Preferiblemente, el dolor neuropático es alodinia fría neuropática o neuralgia. Preferiblemente, la neuralgia es la neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea, neuralgia postherpética, o causalgia.

20 **[0085]** En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de la alodinia fría neuropática, en la que la alodinia fría neuropática es el dolor que surge de la columna vertebral y cirugía de los nervios periféricos o trauma, lesión cerebral traumática (TBI), neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, derrame cerebral, neuritis periférica, polineuritis, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), o radiculopatía.

30 **[0086]** En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de la ansiedad, en el que la ansiedad es ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad por separación, o trastorno de ansiedad generalizada.

40 **[0087]** En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de la depresión en el que la depresión es depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión posnatal, depresión maníaca, o depresión bipolar.

45 **[0088]** En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la invención para uso en un método para el tratamiento de la hiperalgesia inflamatoria somática en el que existe una hipersensibilidad a los estímulos térmicos. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la invención para uso en un método para el tratamiento de la hiperalgesia visceral inflamatoria en el que existe una irritabilidad visceral mejorada. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la invención para uso en un método para el tratamiento de la alodinia fría neuropática en el que existe una hipersensibilidad a los estímulos de refrigeración.

50 **[0089]** En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de la invención para uso en un método para el tratamiento de enfermedad cardiovascular agravada por el frío, incluyendo la enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar de Raynaud y la arteria coronaria enfermedad.

55 **[0090]** En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de la migraña, neuralgia post herpética, neuralgia post traumática, neuralgia post quimioterapia, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), fibromialgia, enfermedad inflamatoria intestinal, prurito, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolor de muelas, dolor de huesos o piresis en un mamífero, método que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de TRPM8.

60 **[0091]** En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, la lesión por reperfusión o quemaduras por congelación en un mamífero, método que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista TRPM8.

65 **[0092]** En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para acelerar la recuperación post *terc*-anestésica o recuperación post hipotermia en un mamífero, método que

comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista TRPM8.

5 [0093] Tal como se establece más ampliamente en esta descripción escrita, términos tales como "**reaccionar**" y "**reaccionado**" se usan en este documento en referencia a una entidad química que es uno cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombra.

10 [0094] Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, el paso de reacción se lleva a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y reivindicaciones como se presenta en este documento, en el que un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y puede ser el mismo o diferentes unos de otros. Por ejemplo en el que dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica tal como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la materia reconocerá que en donde una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolventes. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando dos pasos de reacción o proceso consecutivos se ejecutan sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas de reacción o de proceso consecutivas), a continuación, el primero y segundo pasos de reacción o proceso pueden ser ejecutados en el mismo disolvente o sistema disolvente; o alternativamente puede ser ejecutado en diferentes disolventes o sistemas de disolventes tras intercambio de disolvente, que puede ser completado de acuerdo con métodos conocidos.

25 [0095] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento pretende referirse al valor real dado, y también se pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se infiere en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

30 [0096] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que cuando se cita un intervalo, el rango no se limita a los límites superior e inferior citados, sino que incluye toda la gama de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y, o cualquier intervalo dentro de la misma.

35 [0097] Ejemplos de disolventes adecuados, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes de la reacción están dentro de las descripciones detalladas que siguen en el presente documento. Un experto en la técnica reconocerá que no se pretende el listado de dichos ejemplos, y no se deben interpretar, como limitantes en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

40 [0098] Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato y similares.

45 [0099] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a carbamatos - grupos de la fórmula -C(O)OR en el que R es por ejemplo metilo, etilo, *terc*-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de la fórmula -C(O)-R' en donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula -SO₂-R" en el que R" es, por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetilo-4-metoxibenceno, y similares; y los grupos bencílicos, tales como bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

60 [0100] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de

estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como ácido (-)-di-p-toluoilo-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoilo-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

[0101] Además, HPLC quiral contra un estándar se puede utilizar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). El exceso enantiomérico puede calcularse como sigue

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles + Smoles = 1. El exceso enantiomérico alternativamente puede calcularse a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada como sigue:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

[0102] Una realización de la presente invención está dirigida a una composición que comprende el enantiómero dextrógiro de un compuesto de fórmula (I) en el que dicha composición está sustancialmente libre del isómero levógiro de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de 25%, preferiblemente menos de 10%, más preferiblemente menos de 5%, incluso más preferiblemente menos de 2% e incluso más preferiblemente menos de 1% del isómero de levógiro calculado como.

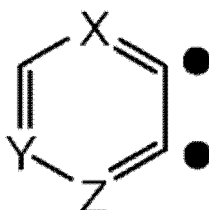
$$\% \text{ dextrorrotatorio} = \frac{(\text{dextrorrotatorio de masa})}{(\text{dextrorrotatorio de masa}) + (\text{levorotatorio de masa})} \times 100$$

[0103] Otra realización de la presente invención es una composición que comprende el enantiómero levógiro de un compuesto de fórmula (I) en el que dicha composición está sustancialmente libre del isómero dextrógiro de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de 25%, preferiblemente menos de 10%, más preferiblemente menos de un 5%, incluso más preferiblemente menos de 2% e incluso más preferiblemente menos de 1% del isómero dextrógiro calculado como

$$\% \text{ levorotatorio} = \frac{(\text{levorotatorio de masa})}{(\text{dextrorrotatorio de masa}) + (\text{levorotatorio de masa})} \times 100.$$

Métodos generales de síntesis

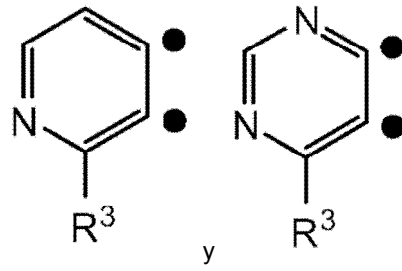
[0104] Los compuestos de fórmula (I) en la que



se selecciona del grupo que consiste en

5

10



15 puede prepararse como se describe en el Esquema 1, a continuación.

20

25

30

35

40

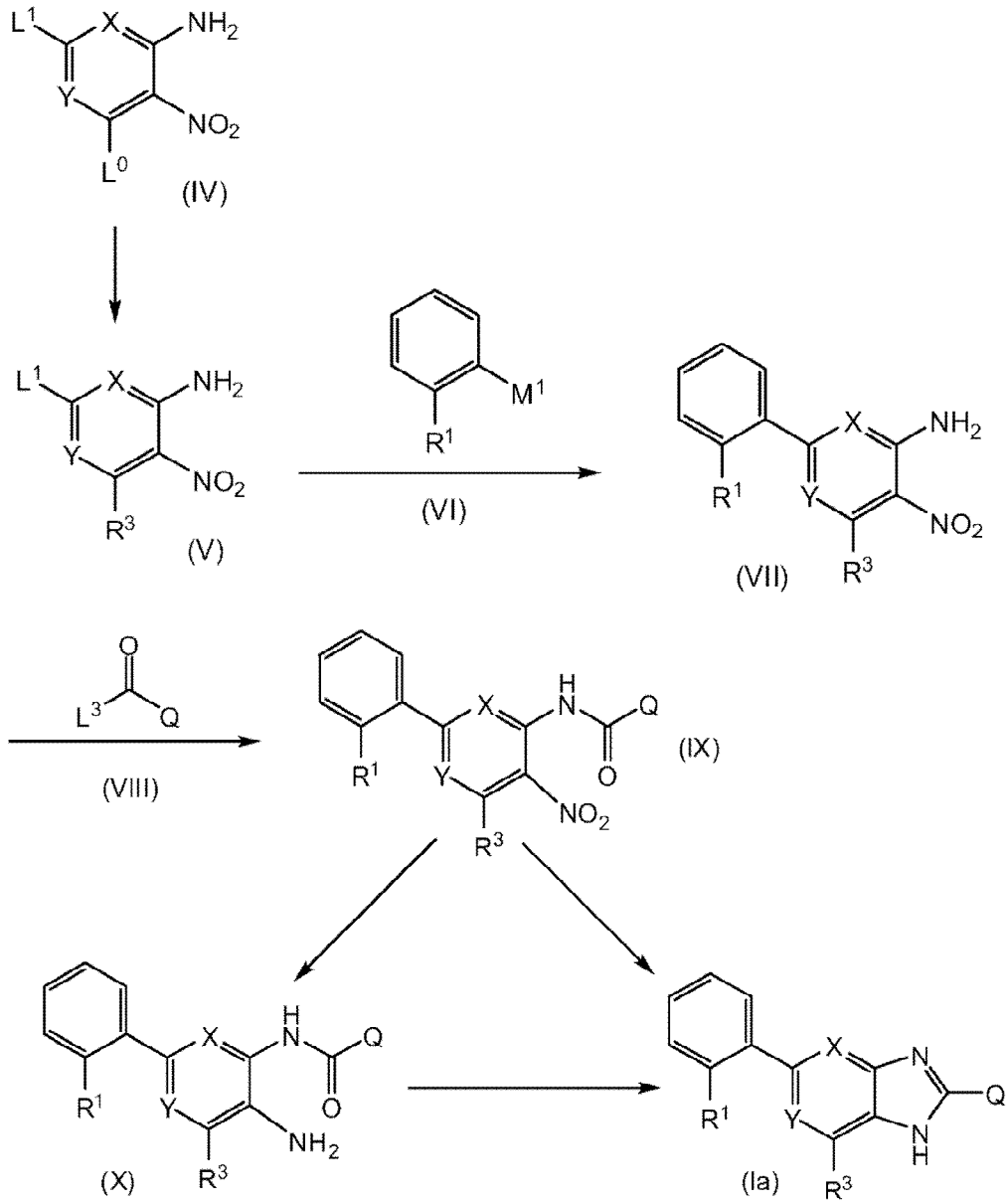
45

50

55

60

65



Esquema 1

[0105] Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IV), en la que L^0 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, y similares y en la que L^1 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, triflato, y la, un compuesto conocido como o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un reactivo nucleófilo seleccionado adecuadamente; de acuerdo con métodos conocidos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (V).

[0106] Más particularmente, para la preparación de un compuesto de fórmula (V) en la que R^3 es $-NR^A R^B$, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con una amina adecuadamente sustituida de la fórmula $NHR^A R^B$, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, NMP, DMA, y similares. Para la preparación de un compuesto de fórmula (V) en la que R^3 es ciano, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con, por ejemplo, NaCN, CuCN, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como NMP, DMF, y similares. Para la preparación de un compuesto de fórmula (V) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-(CH_2)_2-O$ -(alquilo C_{1-4}), $-O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado) y $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con, por ejemplo, el correspondiente reactivo R^3-Na o R^3-K , un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, como sería fácilmente reconocible por un experto en la técnica.

[0107] Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (V) en la que R^3 es $-O-CH_2-C(O)OH$ se pueden preparar mediante la oxidación posterior de un compuesto correspondiente de fórmula (V) en la que R^3 es $-O-(CH_2)_2-OH$, de acuerdo con métodos conocidos, para convertir el $-O-CH_2-CH_2-OH$ en el correspondiente aldehído (es decir, la conversión de $-O-CH_2-CH_2-OH$ a la correspondiente $-O-CH_2-CHO$). Por ejemplo, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V) en la que R^3 es $-O-(CH_2)_2-OH$ se puede hacer reaccionar con un reactivo adecuadamente seleccionado, tal como peryodinato de Dess-Martin, cloruro de oxalilo/DMSO, y similares, de acuerdo con métodos conocidos. El compuesto aldehído resultante puede entonces ser oxidado adicionalmente, por ejemplo, haciéndose reaccionar con un reactivo seleccionado adecuadamente tal como $NaClO_2$, y similares, en presencia de 2-metilo-2-buteno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (V) en el que el aldehído se convierte en el ácido carboxilo correspondiente (es decir, la conversión del grupo $-O-(CH_2)_2-CHO$ al grupo correspondiente $-O-CH_2-C(O)OH$).

[0108] Los compuestos de fórmula (V) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, compuestos de cloro, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} fluorado son compuestos conocidos, compuestos comercialmente disponibles, compuestos preparados por métodos conocidos y, como tal, se seleccionan como el material de partida. (Por lo tanto, para dichos compuestos, la transformación de un compuesto de fórmula (IV) no es necesario).

[0109] El compuesto de fórmula (V), se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en la que M^1 es un grupo activador seleccionado adecuadamente tal como (a) ácido borónico ($-B(OH)_2$), (b) un éster seleccionado adecuadamente borónico tal como pinacolborano, neopentilglicolatorborilo, y similares, (c) un trialquilestannilo adecuadamente seleccionado tal como tri(n-butilo)estaño, y similares, (d) un trialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como trialilsililo, y similares o (e) un arildialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como 2-(hidroximetilo)fenilo-dimetilsililo, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en condiciones de acoplamiento adecuadas, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

[0110] Por ejemplo, en el que compuesto de fórmula (VI), en donde M^1 es $-B(OH)_2$ o un éster borónico adecuadamente seleccionado, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki, más particularmente en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente tal como paladio (II) acetato de paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo)-dicloro-paladio (II), alilpaladio (II) cloruro de dímero, tris(dibencilidinoacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), 2-(di-*terc*-butilfosfina)bifenilo, dicloro-bis(di-*terc*-butilfenilfosfina)-paladio (II), (1,1'-*bis*(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) paladio (II) cloruro [1,1'-*bis*(difenilfosfina)ferroceno] paladio (II) aducto de diclorometano de dicloruro ((dppf) $PdCl_2 \cdot DCM$), 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-tri-*iso*-propilo-1,1'-bifenilo, *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), y similares; opcionalmente en presencia de un ligando añadido adecuadamente seleccionado tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri(*terc*-butilo)fosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-*bis*(difenilfosfina)ferroceno, bis[2-(difenilo-fosfina)fenilo] éter, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, tris(2-furilo)fosfina, hexafluorofosfato de 1-butilo-3-metilimidazolio, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido sódico, hidróxido sódico acuoso, bicarbonato sódico acuoso; fosfato de potasio o carbonato de sodio, preferentemente acuoso; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como etanol, THF, DMF, tolueno, benceno, DME, 1,4-dioxano, y similares, o una mezcla de disolventes orgánico, por ejemplo en una mezcla de tolueno y etanol; preferiblemente a una temperatura adecuada en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180°C.

[0111] El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en donde L^3 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de

una base inorgánica adecuadamente seleccionada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, *terc*-butóxido potásico, *n*-butilo-litio, y, preferiblemente, hidruro de sodio similar; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, THF, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

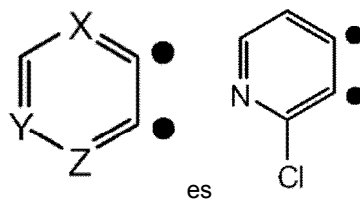
5 [0112] El compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino sobre carbono dopado con vanadio, cloruro de estaño (II), Pt(sulfuro)/C, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como metanol, etanol, THF, acetato de etilo, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

10 [0113] El compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con POCl_3 o un catalizador ácido seleccionado adecuadamente, tal como ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como 1,4-dioxano, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-A).

15 [0114] Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como polvo de hierro, y similares; en presencia de un catalizador ácido seleccionado adecuadamente, tal como ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como ácido acético, 1,4-dioxano, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C , para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

[0115] Los compuestos de fórmula (I) en la que

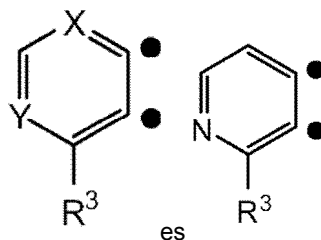
25



30

se preparan preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII) en la que

35

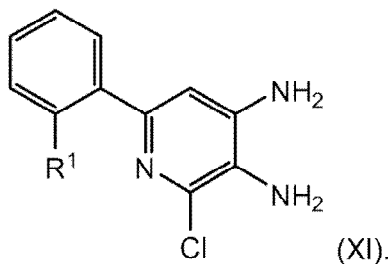


40

45

y en el que R^3 es hidrógeno, con una mezcla de SnCl_2 y ácido clorhídrico; para reducir el grupo nitro al grupo amino correspondiente, mientras que se sustituye simultáneamente el grupo de hidrógeno R^3 con cloro, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI)

50

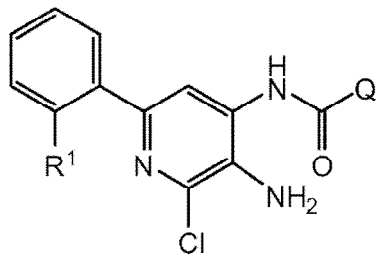


55

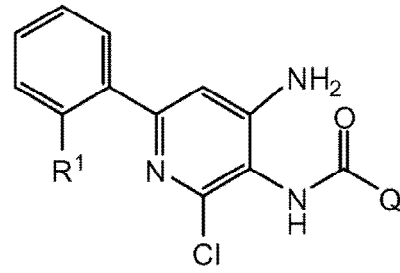
60

[0116] Dicho compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), según lo estipulado anteriormente, para dar una mezcla de los correspondientes compuestos de fórmula (XI) y (XII)

5



(XI) y



(XII)

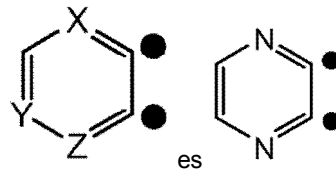
10

15

cuya mezcla de compuestos se hace reaccionar a continuación bajo condiciones de cierre del anillo, como se describe anteriormente, para producir el compuesto deseado correspondiente de fórmula (I).

[0117] Los compuestos de fórmula (I) en la que

20



25

pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento como se describe en el Esquema 2, a continuación.

30

35

40

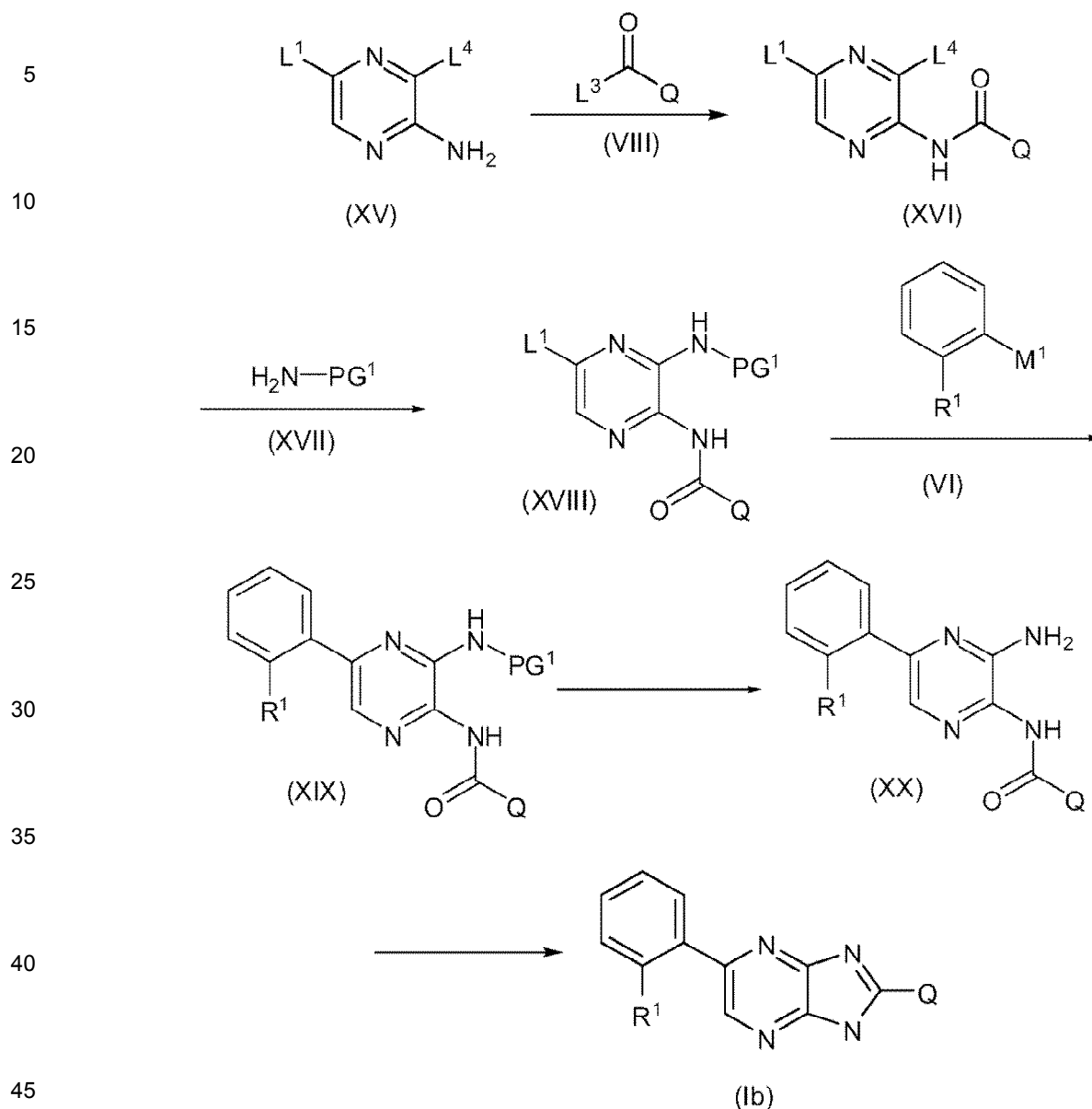
45

50

55

60

65



Esquema 2

50 **[0118]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente seleccionado de la fórmula (XV), en la que L^1 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, y similares, preferiblemente bromo, y en el que L^4 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, y similares, preferiblemente bromo, en el que L^1 y L^4 son preferiblemente los mismos; se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en donde L^3 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, *terc*-butóxido de potasio y similares, preferiblemente hidruro de sodio, en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, THF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

60 **[0119]** El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVII), en el que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado, tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, *terc*-butilo, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, preferiblemente 4-metoxibencilo-amina; opcionalmente en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como THF, DMF, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente 1,4-dioxano; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C; para producir el compuesto

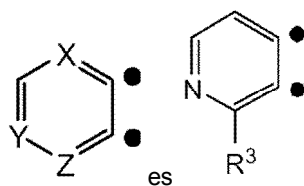
correspondiente de fórmula (XVIII).

[0120] El compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en la que M¹ es un grupo activador seleccionado adecuadamente tal como (a) ácido borónico (-B(OH)₂), (b) un éster borónico adecuadamente seleccionado tal como pinacolborano, neopentilglicolatorborilo, y similares, (c) un trialquilestannilo adecuadamente seleccionado tal como tri(n-butilo)estaño, y similares, (d) un trialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como tri(n-butilo)sililo, y similares, o (e) un arildialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como 2-(hidroximetilo) fenilo-dimetilsililo, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en condiciones de acoplamiento adecuadas, por ejemplo, como se describe en más detalle en el Esquema 1, anteriormente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIX).

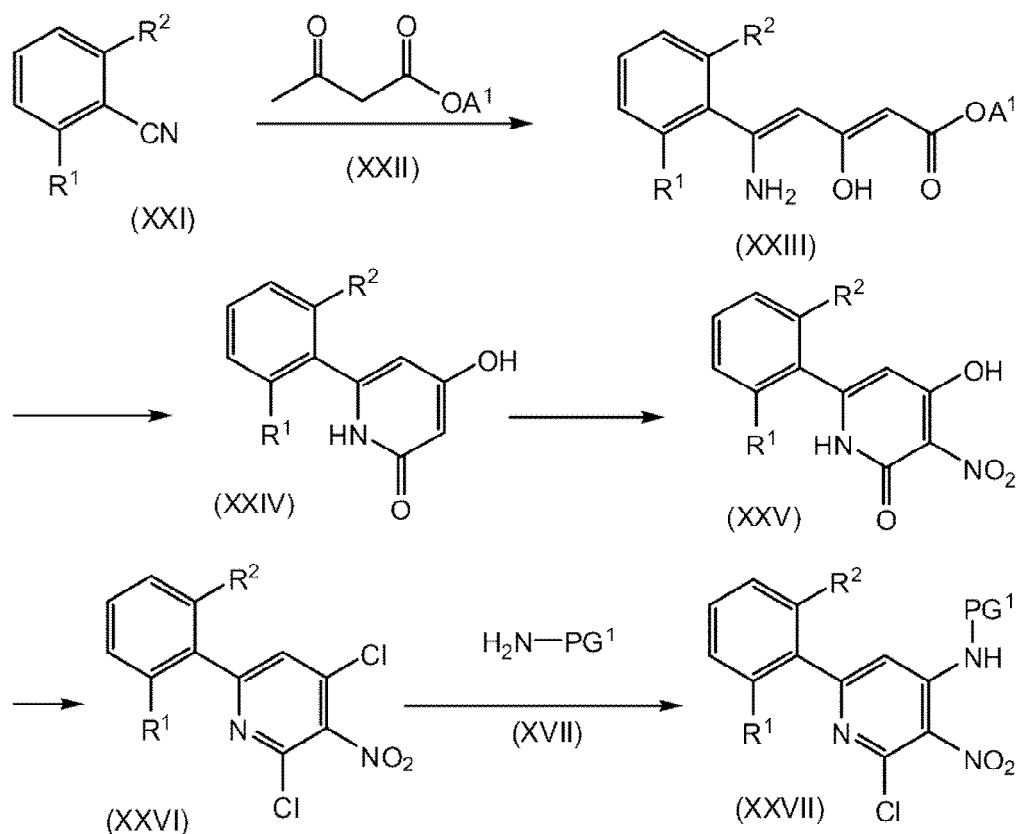
[0121] El compuesto de fórmula (XIX) se desprotege según los métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XX). Por ejemplo, en el que PG¹ es 4-metoxibencilo, el compuesto de fórmula (XIX) puede ser desprotegido por reacción con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl, TFA, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCE, cloroformo, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

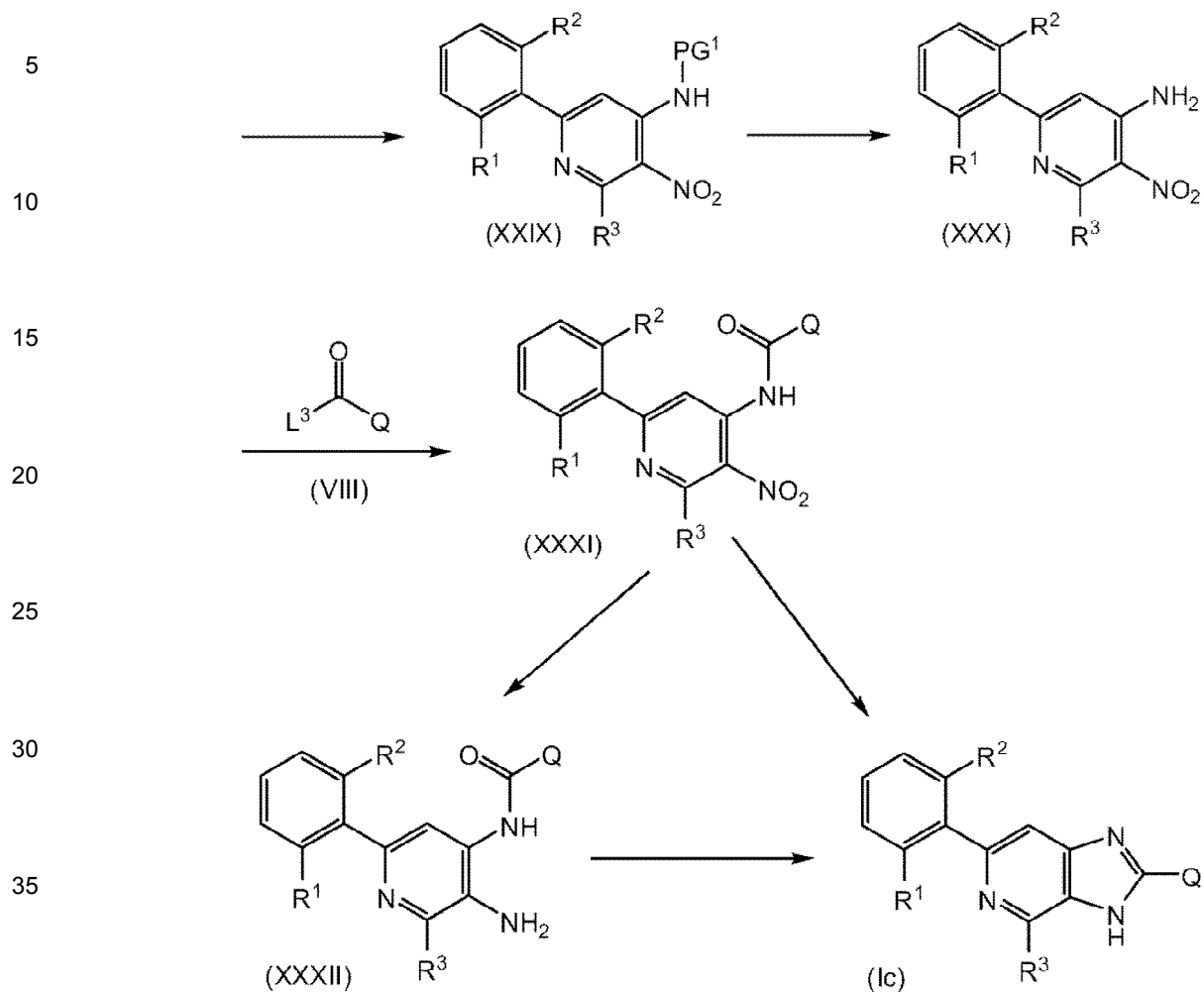
[0122] El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con POCl₃ o un catalizador ácido seleccionado adecuadamente, tales como ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como 1,4-dioxano, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

[0123] Los compuestos de fórmula (I) en la que



pueden prepararse alternativamente como se describe en el Esquema 3, a continuación.





Esquema 3

[0124] Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXII), en el que A1 es alquilo C₁₋₄ o fenilo, preferiblemente metilo o etilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, *tert*-butóxido potásico, *n*-butilo-litio y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII).

[0125] El compuesto de fórmula (XXIII) se cicla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por calentamiento a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como tolueno, xileno, clorobenceno, y similares, preferiblemente tolueno; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIV).

[0126] El compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con un agente de nitración seleccionado adecuadamente, tal como ácido nítrico, ácido nítrico fumante, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como ácido acético, ácido sulfúrico, y similares, preferiblemente ácido acético; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 80°C, más preferiblemente a aproximadamente 60°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXV).

[0127] El compuesto de fórmula (XXV) se hace reaccionar con un agente de cloración adecuadamente seleccionado tal como POCl₃, PCl₃, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como tolueno, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a aproximadamente 100°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVI).

[0128] Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XXV) puede hacerse reaccionar alternativamente con un agente de bromación seleccionado adecuadamente tal como POBR₃, PBR₃, y similares; puro o en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como tolueno, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVI) en la que el grupo cloro en la posición de la piridina se sustituye con un bromo. Dicho compuesto se puede hacer reaccionar como se describe más adelante, utilizando el bromo en lugar del cloro como grupo saliente.

[0129] El compuesto de fórmula (XXVI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVII), en el que PG¹ es un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como *tert*-butilo, bencilo, 4-metoxibencilo, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; opcionalmente en presencia de una base tal como TEA, DIPEA y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como THF, DMF, 1,4-dioxano, acetato de etilo, NMP, y similares, preferiblemente 1,4-dioxano; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII).

[0130] Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XXVI) puede hacerse reaccionar alternativamente con amoníaco o un equivalente de amoníaco, tal como acetato de amonio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado, tal como metanol, 1,4-dioxano, NMP, THF, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII) en el que el grupo PG¹ se sustituye con hidrógeno.

[0131] Para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R³ es distinto de hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ fluorado, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXVII) en la que R³ es cloro, con un nucleófilo adecuadamente seleccionado, de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente o de fórmula (XXIX).

[0132] Más particularmente, un compuesto de fórmula (XXIX) en la que R³ es -NR^AR^B se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) en la que R³ es cloro con una amina adecuadamente sustituida de la fórmula NHRAR^B, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, DMA, NMP, y similares. Además, un compuesto de fórmula (XXIX) en la que R³ es ciano se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) en la que R³ es cloro con, por ejemplo, NaCN, CuCN, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, NMP, y similares. Además, un compuesto de fórmula (XXIX) en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado) y -O-(CH₂)₂-NR^AR^B se pueden preparar por volver a actuar un compuesto de fórmula (XXVII) con, por ejemplo, el correspondiente reactivo R³-Na o R³-K, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, como sería fácilmente reconocible por un experto en la técnica.

[0133] Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (XXIX) en la que R³ es -O-CH₂-C(O)OH se pueden preparar mediante la oxidación adicional, el compuesto correspondiente de fórmula (XXIX) en la que R³ es -O-(CH₂)₂-OH, de acuerdo con métodos conocidos, para convertir el -O-CH₂-CH₂-OH en el correspondiente aldehído (es decir, la conversión de -O-CH₂-CH₂-OH a la correspondiente -O-CH₂-CHO). Por ejemplo, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V) en la que R³ es -O-(CH₂)₂-OH se puede hacer reaccionar con un reactivo adecuadamente seleccionado, tal como peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo/DMSO, y similares, de acuerdo con métodos conocidos. El compuesto aldehído resultante puede entonces ser oxidado adicionalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar con un reactivo seleccionado adecuadamente tal como NaClO₂, y similares, en presencia de 2-metilo-2-buteno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIX) en la que el aldehído se convierte en el ácido carboxilo correspondiente (es decir, la conversión del grupo -O-(CH₂)₂-CHO al grupo correspondiente -O-CH₂-C(O)OH).

[0134] El compuesto de fórmula (XXIX) (o el compuesto de fórmula (XXVII) si R³ es hidrógeno) se desprotege de acuerdo con los métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXX). Por ejemplo, en el que PG¹ es *p*-metoxibencilo, el compuesto de fórmula (XXIX) se pueden desproteger por reacción con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl, TFA, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCE, cloroformo, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXX).

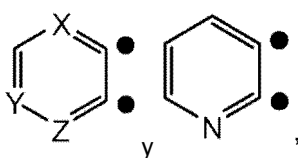
[0135] El compuesto de fórmula (XXX) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en donde L³ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, *tert*-butóxido de potasio y similares, preferiblemente hidruro de sodio, en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, THF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXI).

[0136] El compuesto de fórmula (XXXI) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino sobre carbono dopado con vanadio, cloruro de estaño (II), Pt (sulfurado)/C, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como metanol, etanol, THF, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXII).

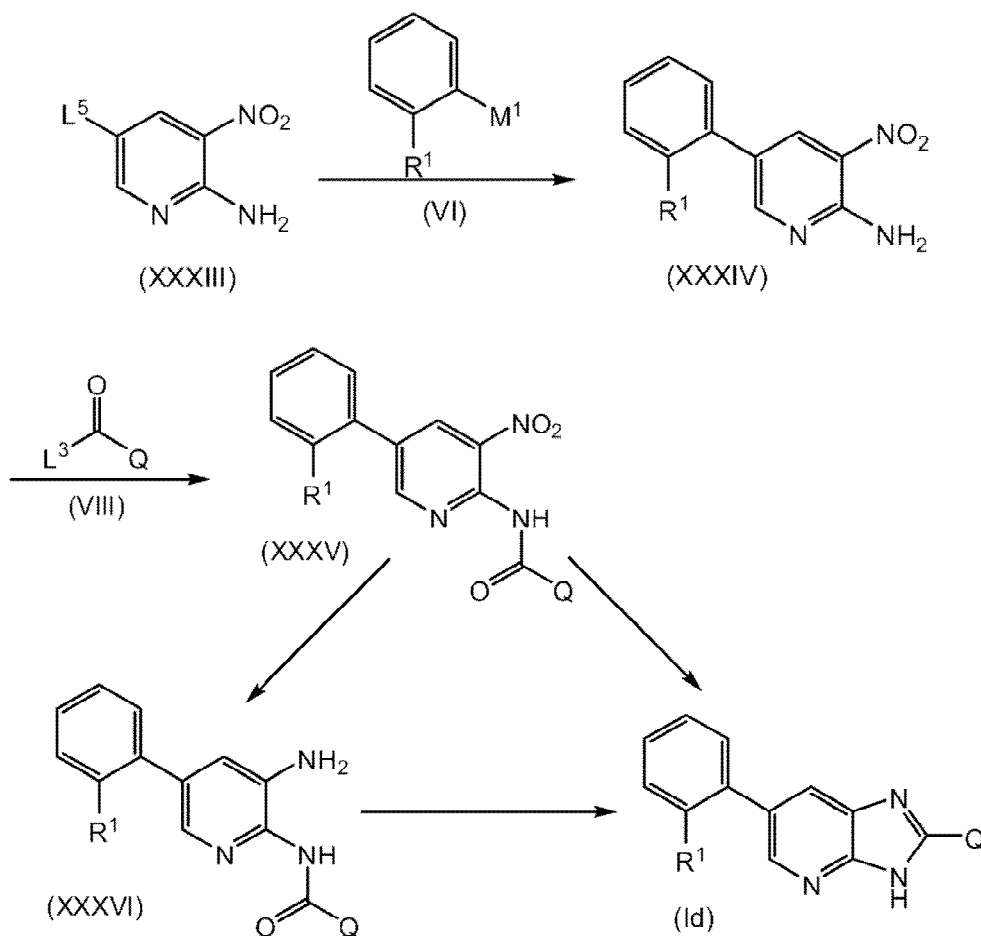
[0137] El compuesto de fórmula (XXXII) se hace reaccionar con POCl_3 o un catalizador seleccionado adecuadamente ácido, tal como ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como 1,4-dioxano, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

[0138] Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXI) con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como polvo de hierro, y similares; en presencia de un catalizador ácido seleccionado adecuadamente, tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como ácido acético, 1,4-dioxano, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C , para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-C).

[0139] Los compuestos de fórmula (I) en la que



puede prepararse como se describe en el Esquema 4, a continuación.



Esquema 4

[0140] Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXIII), en la que L^5 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, triflato, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en la que M^1 es un grupo activador seleccionado adecuadamente tal como (a) ácido borónico ($-B(OH)_2$), (b) un éster borónico adecuadamente seleccionado, tal como pinacolborano, neopentilglicolatoborilo, y similares, (c) un trialquilestannilo adecuadamente seleccionado tal como tri(n-butilo)estaño, y similares, (d) un trialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como trialilsililo, y similares, o (e) un arildialquilsililo seleccionado adecuadamente tal como 2-(hidroximetilo)fenilodimetilsililo, y similares, un compuesto o un compuesto preparado por métodos conocidos conocida, en condiciones de acoplamiento adecuadas, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXIV).

[0141] Por ejemplo, en el que compuesto de fórmula (VI), en donde M^1 es $-B(OH)_2$ o un éster borónico adecuadamente seleccionado, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIII) con el compuesto de fórmula (VI) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki, más particularmente en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente tal como paladio (II) acetato de paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo) dicloro-paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$), 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, dicloro-bis(di-*tert*-butilfenilfosfina)-paladio (II), [1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno]-paladio (II) aducto de diclorometano de dicloruro ((dppf) $PdCl_2 \cdot DCM$), 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-tri-*i*-propilo-1,1'-bifenilo, *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) ($Pd(PPh_3)_4$), (1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno) paladio (II) cloruro, y similares; opcionalmente en presencia de un ligando añadido adecuadamente seleccionado tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri(*tert*-butilo)-fosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, bis[2-(difenilo-fosfina)fenilo] éter, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, tris(2-furilo)-fosfina, hexafluorofosfato de 1-butilo-3-metilimidazolio, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido sódico, hidróxido sódico acuoso, bicarbonato sódico acuoso; fosfato de potasio o carbonato de sodio, preferentemente acuoso; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como etanol, THF, DMF, tolueno, benceno, DME, 1,4-dioxano, y similares; preferiblemente a una temperatura adecuada en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180°C.

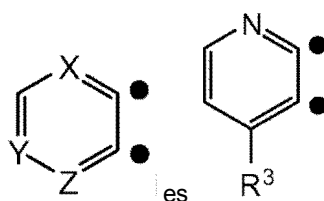
[0142] El compuesto de fórmula (XXXIV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en donde L^3 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, *tert*-butóxido potásico, *n*-butilo-litio, y similares, preferiblemente hidruro de sodio; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, THF, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXV).

[0143] El compuesto de fórmula (XXXV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino sobre carbono dopado con vanadio, cloruro de estaño (II), Pt (sulfurado)/C, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como metanol, etanol, THF, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXVI).

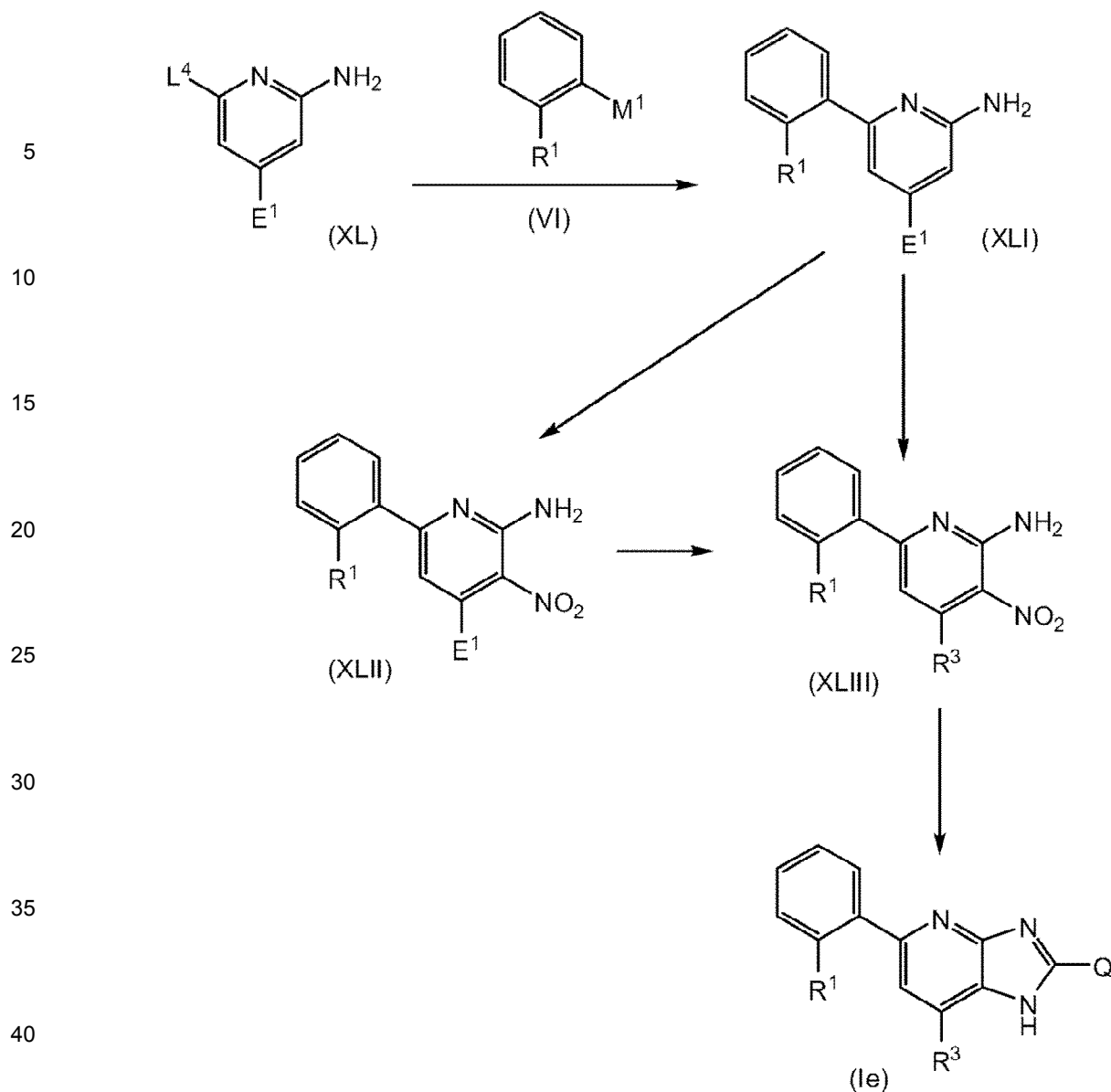
[0144] El compuesto de fórmula (XXXVI) se hace reaccionar con $POCl_3$ o un catalizador seleccionado adecuadamente ácido, tal como ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como 1,4-dioxano, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

[0145] Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXV) con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como polvo de hierro, y similares; en presencia de un catalizador ácido seleccionado adecuadamente, tal como ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, y similares; puro o en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como ácido acético, 1,4-dioxano, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

[0146] Los compuestos de fórmula (I) en la que



pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 5, a continuación.



Esquema 5

45

50

55

[0147] Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XL), en el que L⁴ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, y similares, y en el que E¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ fluorado, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en la que M¹ es un grupo activador seleccionado adecuadamente tal como (a) ácido borónico (-B(OH)₂), (b) un éster borónico adecuadamente seleccionado tal como pinacolborano, neopentilglicolatorborilo, y similares, (c) un trialquilestannilo adecuadamente seleccionado tal como tri(n-butilo)estaño, y similares, (d) un trialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como trialilsililo, y similares, o (e) un arildialquilsililo adecuadamente seleccionado tal como 2-(hidroximetilo)fenilo-dimetilsililo, y similares, un compuesto o un compuesto conocido preparado por métodos conocidos, en condiciones de acoplamiento adecuadas, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XLI).

60

65

[0148] Por ejemplo, en el que el compuesto de fórmula (VI), M¹ es -B(OH)₂ o un éster borónico adecuadamente seleccionado, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XL) con el compuesto de fórmula (VI) bajo condiciones de acoplamiento Suzuki, más particularmente en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente tal como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)-dicloro-paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃), 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, dicloro-bis(di-*tert*-butilfenilfosfina)-paladio (II), [1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) aducto de diclorometano de dicloruro ((dppf) PdCl₂•DCM), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*iso*-propilo-1,1' bifenilo, *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (Pd(PPh₃)₄), (1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino) ferroceno) paladio (II) cloruro, y similares; opcionalmente en presencia

de un ligando añadido adecuadamente seleccionado tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri(*terc*-butilo)-fosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino) rocene -fer-, bis[2 -(difenilo-fosfino)fenilo] éter, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, tris(2-furilo) Phine fosfatasa, hexafluorofosfato de 1-butilo-3-metilimidazolio, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionado, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, tetrabutilamonio fluoruro, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido sódico, hidróxido sódico acuoso, bicarbonato de sodio acuoso; fosfato de potasio o carbonato de sodio, preferentemente acuosa; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como etanol, THF, DMF, tolueno, benceno, DME, 1,4-dioxano, y similares; preferiblemente a una temperatura adecuada en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 180°C.

[0149] El compuesto de fórmula (XLI) se hace reaccionar con un agente de nitración seleccionado adecuadamente, tal como ácido nítrico, nitrato de potasio, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente, tal como ácido sulfúrico concentrado, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XLIII) en el que R³ es el sustituyente E¹ correspondiente, seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ fluorado. Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XLI) se puede hacer reaccionar para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XLIII) por reaccionar con otros agentes de nitración conocidos, según métodos conocidos (por ejemplo, haciendo reaccionar con tetrafluoroborato de nitronio en DCM).

[0150] Alternativamente, en el que el compuesto de fórmula (XLI) E¹ es cloro, el compuesto de fórmula (XLI) se puede hacer reaccionar con un agente de nitración seleccionado adecuadamente, tal como ácido nítrico, nitrato de potasio, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente, tal como ácido sulfúrico concentrado, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XLII).

[0151] se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XLII), después con un nucleófilo adecuadamente seleccionado, según métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XLIII) en la que R³ es el correspondiente sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -NR^AR^B, ciano, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado) y -O-(CH₂)₂-NR^AR^B.

[0152] Más particularmente, para la preparación de un compuesto de fórmula (XLV) en la que R³ es -NR^AR^B, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XLII) con una amina adecuadamente sustituida de la fórmula NHR^AR^B, un compuesto conocido o compuesto preparado por conocida métodos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, DMA, NMP, y similares. Para la preparación de un compuesto de fórmula (XLIII) en la que R³ es ciano, el compuesto de fórmula (XLII) se hace reaccionar con, por ejemplo, NaCN, CuCN, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, NMP, y similares. Para la preparación de un compuesto de fórmula (XLIII) en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado) y -O-(CH₂)₂-NR^AR^B, el compuesto de fórmula (XLII) se hace reaccionar con, por ejemplo, el correspondiente R³-Na o R³-K reactivo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, como sería fácilmente reconocible por un experto en la técnica.

[0153] Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (XLV) en la que R³ es -O-CH₂-C(O)OH se pueden preparar mediante la oxidación adicional, el compuesto correspondiente de fórmula (XLV) en la que R³ es -O-(CH₂)₂-OH, de acuerdo con métodos conocidos, para convertir el -O-CH₂-CH₂-OH en el correspondiente aldehído (es decir, la conversión de -O-CH₂-CH₂-OH a la correspondiente -O-CH₂-CHO). Por ejemplo, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XLV) en la que R³ es -O-(CH₂)₂-OH puede hacerse reaccionar con un reactivo adecuadamente seleccionado, tal como peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo/DMSO, y similares, de acuerdo con métodos conocidos. El compuesto aldehído resultante puede entonces ser oxidado adicionalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar con un reactivo seleccionado adecuadamente tal como NaClO₂, y similares, en presencia de 2-metilo-2-buteno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XLV) en el que el aldehído se convierte en el ácido carboxilo correspondiente (es decir, la conversión del grupo -O-(CH₂)₂-CHO al grupo correspondiente -O-CH₂-C(O)OH).

[0154] El compuesto de fórmula (XLIII), es entonces reaccionar adicionalmente como se describe aquí, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-E). Más particularmente, el compuesto de fórmula (XLIII) se sustituye por el compuesto de fórmula (VII), y hacer reaccionar como se describe en el Esquema 1 anterior, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-E). (Más particularmente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XLIII) con un compuesto seleccionado adecuadamente de fórmula (VIII) y luego se hace reaccionar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento de una etapa o en dos etapas descrito, para reducir el grupo nitro a la amina correspondiente y de anillo cerca, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ie).)

[0155] Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a no tóxico "sales farmacéuticamente aceptables." Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido

sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio o sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, esultin, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, me-sylate, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

[0156] Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, (+)- canfórico, ácido canforsulfónico, (+)-(1S) alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, caprílico ácido, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

[0157] Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilo-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etilo)-morfolina, piperazina, hidróxido del potasio, 1-(2-hidroxi-etilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

[0158] La presente descripción incluye dentro de su alcance **profármacos** de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0159] La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o ser un recubrimiento entérico con el fin de modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril y otros ingredientes se pueden añadir para aumentar la solubilidad o la conservación. suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

[0160] Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede ser empleado. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo,

suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes tegrar desina- y similares. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma oral tajosa más ventajosa de unidad de dosificación, en el cual caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, a través de otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación, pueden ser incluidos. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares pueden ser empleados. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, y puede ser administrado a una dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto empleado. El uso de administración diaria o dosificación periódica *posterc* puede emplearse.

[0161] Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificador o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez por semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros productos farmacéuticos entos diluciones, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de material puede ser utilizado para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0162] Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, adecuadamente jarabes aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

[0163] El método de tratamiento de trastornos mediados por TRP M8 descritos en la presente descripción pueden también llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo; preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes necesarios e inertes farmacéuticas, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes,

conservantes, colorantes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una liberación inmediata incluso, liberación programada y formulaciones de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

[0164] Ventajosamente, los compuestos de la presente invención puede administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

[0165] Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, sodio cloruro y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

[0166] Las formas líquidas en suspensión adecuadamente aromatizados o agentes de dispersión tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilo-celulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desee la administración intravenosa.

[0167] Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I), como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

[0168] Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, revisada y ampliada, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medicaments, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

[0169] Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos mediados por TRP M8.

[0170] La dosificación diaria de los productos puede variarse en un amplio intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg por adulto humano por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

[0171] Las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la enfermedad condición. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

[0172] Un experto en la técnica reconocerá que, tanto in vivo como en los ensayos in vitro usando modelos celulares

y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivas de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos en humanos incluyendo primero en humanos, dosis que varía y eficacia ensayos, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en la clínica y artes médicas.

[0173] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

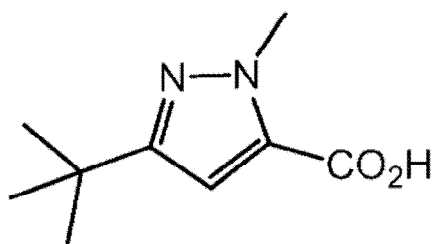
[0174] En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están listados como habiendo sido aislados como un residuo. Se entenderá por un experto ordinario en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, una jarabe, y similares.

[0175] Ejemplos A a O, que siguen en el presente documento, describen la síntesis de intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Ejemplo A

Ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico

[0176]



PASO A: Éster etílico del ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico

[0177] Etilo 5,5-dimetilo-2,4-dioxo-hexanoato (1,02 g, 5,09 mmol) se disolvió en EtOH absoluto (20 ml). CH_3NHNH_2 (0,270 ml, 5,09 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 4 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía usando una columna preenvasada de SiO_2 de 70 g eluyendo con 1:19 de EtOAc-hexanos para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,68 (s, 1H), 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H).

PASO B: Ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico

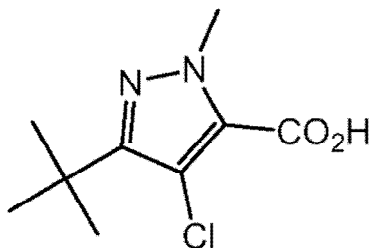
[0178] Éster etílico del ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (1,08 g, 5,14 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se disolvió en MeOH (15 ml) y H_2O se añadieron (15 ml) y NaOH acuoso 2,5 M (5,00 ml, 12,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, y después se extrajo con Et_2O (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó a ca. pH 2 usando 3 M HCl acuoso y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se filtraron, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,80 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo B

Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico

[0179]

5



10

PASO A: Éster etílico del ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

15 **[0180]** A una solución de éster etílico del ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-pirazol-3-carboxílico (2,10 g, 10,0 mmol) en 25 ml de DCM se añadió cloruro de sulfurilo (1,05 ml, 13,0 mmol) lentamente bajo Arkansas. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h bajo Ar, la mezcla resultante se trató con DCM (30 ml), se lavó con H₂O hielo, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₁H₁₇ClN₂O₂: 245,1 (M+H), medido: 245,1.

20

PASO B: Ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

25 **[0181]** Una mezcla de éster de etilo de ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el paso anterior, 2,20 g, 9,00 mmol) y 3 N NaOH acuoso (7,50 ml, 22,5 mmol) en MeOH (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trató con H₂O (30 ml) y se lavó con Et₂O. Después, la capa acuosa se acidificó a pH 7 por 2 N HCl acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,41 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₉H₁₃ClN₂O₂: 217,1 (M+H), medido: 217,1.

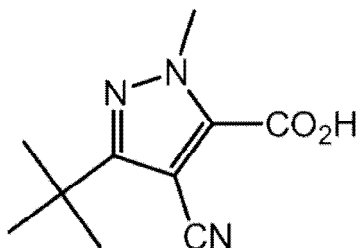
30

Ejemplo C

35 Ácido 5-*tert*-butilo-4-ciano-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0182]

40



45

50

PASO A: Éster etílico del ácido 4-Bromo-5-*tert*-butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

55 **[0183]** A una mezcla de éster etílico del ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-pirazol-3-carboxílico (2,00 g, 9,51 mmol) y K₂CO₃ (3,94 g, 28,5 mmol) en DCM (120 ml), en el oscuro, se añadió Br₂ (1,46 ml, 28,5 mmol) lentamente bajo Ar. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h bajo Ar, la mezcla resultante se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (m, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₁H₁₇BrN₂O₂: 289,1 (M+H), medido: 289,1.

60

PASO B: Éster etílico del ácido 5-*tert*-butilo-4-ciano-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

65 **[0184]** Una mezcla de éster etílico de ácido 4-bromo-éster 5-*tert*-butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (1,00 g, 3,46 mmol) y CuCN (372 mg, 4,15 mmol) en NMP (10 ml) se agitó a 200°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con DCM (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

(0:100-10: 90 EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: 236,1 (M+H), medido: 236,1.

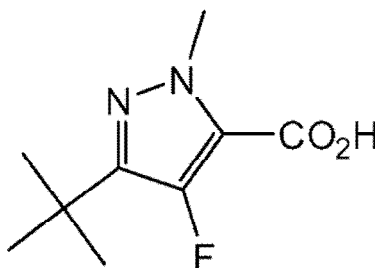
5 PASO C: Ácido 5-*terc*-butilo-4-ciano-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0185] Usando el procedimiento para el Ejemplo A, Paso B anterior, el compuesto del título se preparó a partir de éster etílico de ácido 5-*terc*-butilo-4-ciano-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el paso anterior, 610 mg, 2,59 mmol) y 1,0 N NaOH acuoso (4,00 ml, 4,00 mmol) en MeOH (10 ml). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,17 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo D

15 Ácido 5-*terc*-butilo-4-fluoro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0186]



30 PASO A: Éster etílico del ácido 5-*terc*-butilo-4-fluoro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0187] Éster etílico del ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (210 mg, 1,00 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de Selectfluor® (531 mg, 1,50 mmol) en anhidro acetonitrilo (4 ml) bajo una atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó entonces a 80°C durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (2 ml), y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió en una 24-g SiO_2 pre-envasados en columna eluyendo con 0: 1 - 1: 4 de EtOAc/hexanos para producir Ácido 5-*terc*-butilo-4-fluoro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-etilo éster de ácido carboxílico. $^1\text{H-RMN}$ - $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,34 (s, 9H).

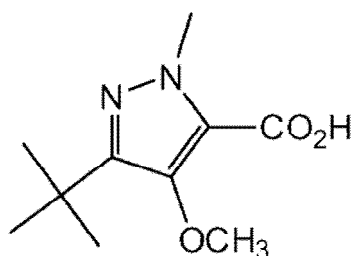
40 PASO B: Ácido 5-*terc*-butilo-4-fluoro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0188] Éster etílico de ácido 5-*terc*-Butilo-4-fluoro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (61,4 mg, 0,269 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se disolvió en MeOH (1 ml) después se añadió 2 M NaOH (175 ml, 0,350 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en H_2O (10 ml) y se acidificó a pH ~ 2 con HCl 3 M. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-fluoro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico. $^1\text{H-RMN}$ - $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,89 (br. s., 1H), 4,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).

50 Ejemplo E

55 Ácido 5-*terc*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0189]



PASO A: Éster etílico del ácido 5-*terc*-Butilo-4-metoxi-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

5 [0190] [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (430 mg, 1,00 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (4 ml), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. Después, se añadió BF₃·OEt₂ (0,123 ml, 1,00 mmol) mediante una jeringa. Se añadió trimetiloacetopiruvato de etilo (200 mg, 1,00 mmol) gota a gota mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOH seco (2 ml). CH₃NHNH₂ (52,6 ml, 1,00 mmol) se añadió mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 8 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió en una 24-g columna de SiO₂ preenvasados eluyendo con 0: 1-3: 7 de EtOAc/hexanos para producir éster etílico del ácido 5-*terc*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H).

PASO B: Ácido 5-*terc*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

15 [0191] Ácido 5-*terc*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico de etilo (52,8 mg, 0,220 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se disolvió en MeOH (1 ml) A continuación se añadió 2 M NaOH (143 ml, 0,286 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (10 ml) y se acidificó a pH ~ 2 con HCl 3 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,65 (br. s., 1H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

25 [0192] NOTA: El uso posterior de este material dio lugar a la conclusión de que este producto estaba contaminado por una pequeña cantidad de ácido 5-*terc*-butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico. Se sospecha que es el resultado de la presencia de una pequeña cantidad de éster éster etílico de ácido 5-*terc*-butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico del paso previo A pero nada del material estaba disponible después del uso para confirmar esta sospecha.

Ejemplo F

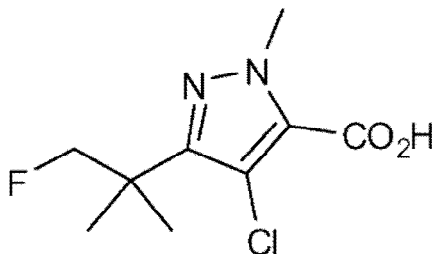
30

Ácido 4-cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0193]

35

40



45

PASO A: Ácido 5-etilo éster (2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

50 [0194] NaOEt (3,15 ml de una solución de 21% en peso en EtOH, 8,43 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (10 ml) y (CO₂CH₂CH₃)₂ (0,881 ml, 6,49 mmol) se añadió. Se añadió 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilo-2-butanona (1,00 g, 6,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla resultante se acidificó a pH ~ 5 usando 3 M HCl acuoso y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida.

55 [0195] El residuo resultante se disolvió en EtOH absoluto (20 ml) y CH₃NHNH₂ (0,342 ml, 6,49 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa a la mezcla agitada. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía utilizando un 70-g columna de SiO₂ preenvasados eluyendo con 0: 1-1: 4 de EtOAc/hexanos, produciendo éster etílico del ácido 5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,74 (s, 1H), 4,38 (d, J = 48 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 1,7 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, 1H acoplada-, CDCl₃) δ: -221 (t, J = 48 Hz, 1F).

60 [0196] NOTA: Los espectros de ¹H-RMN del producto indicaron la presencia de sólo 1 de flúor, por lo tanto, se cree que la cetona de partida comprada era incorrecta, y en realidad era 4-fluoro-3,3-dimetilo-2-butanona, sin embargo nada de material de partida estaba disponible para confirmar esta sospecha.

65

PASO B: Éster etílico del ácido 4-cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0197] Éster etílico de ácido 5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (722 mg, 3,16 mmol, preparado tal como se describe en el paso anterior) se disolvió en DCM (5 ml) y SO₂Cl₂ (0,256 ml, 3,16 mmol) se añadió gota a gota a la solución agitada. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cromatógrafió en una columna pre-envasada 40-g de SiO₂ eluyendo con 0: 1-1: 4 EtOAc/heptano para producir éster etílico de ácido 4-cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,59 (d, J = 47 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,43 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

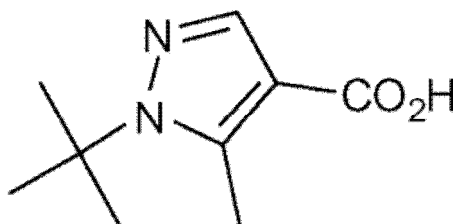
PASO C: Ácido 4-Cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico

[0198] Éster etílico de ácido 4-cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (738 mg, 2,81 mmol, preparado como se describe en el anterior paso) se disolvió en MeOH (3 ml) y 2 M NaOH (1,83 ml, 3,65 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en H₂O (10 ml) y después se acidificó a pH ~ 2 con HCl concentrado. El producto se engrasó de la solución y se solidificó en reposo. El sólido se aisló por filtración, se lavó con H₂O (2 x 20 ml), y se secó bajo alto vacío para producir 4-cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ácido carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (br. s., 1H) 13,89, 4,56 (d, J = 48 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,35 (d, J = 1,2 Hz, 6H).

Ejemplo G

Ácido 1-*terc*-butilo-5-metilo-1*H*-pirazol-4-carboxílico

[0199]



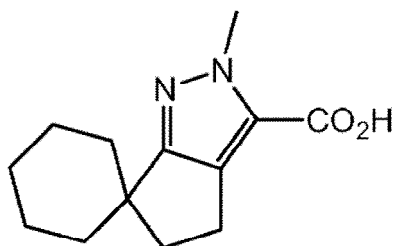
[0200] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe en Anderson, K.W., et al., Publicación PCT, WO 2007/107470, publicada el 27 de septiembre de 2007, como se describe en el Ejemplo 54, Pasos 2 y 3, páginas 97-98, y sustituyendo trietilamina para el reactivo de acetato de sodio en el paso 2) a partir de acetoacetato de metilo (1,14 ml, 10,6 mmol), DMFDMA (1,48 ml, 11,1 mmol), hidrocloreuro de *terc*-butilhidrazina (1,32 g, 10,6 mmol), y TEA (4,43 ml, 31,8 mmol) para producir metilo 1-*terc*-butilo-5-metilo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo después de la cromatografía utilizando una columna pre-envasada de 80-g de SiO₂ eluyendo con 0: 1 - 3: 7 EtOAc/heptano. Dicho producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,78 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,66 (s, 9H).

[0201] Una solución de metilo 1-*terc*-butilo-5-metilo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo en MeOH (20 ml) se trató con una solución 2 M NaOH acuosa (7,95 ml, 15,9 mmol) durante 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en H₂O (20 ml). La solución resultante se acidificó a pH ~ 2 con 2 M HCl. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó una vez con H₂O (20 ml), y se secó el sólido bajo alto vacío para dar ácido 1-*terc*-butilo-5-metilo-1*H*-pirazol-4-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 12,16 (br. s., 1H), 7,67 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

Ejemplo H

Ácido 2-Metilo-6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico

[0202]



PASO A: Éster etílico del ácido 2-metilo-2H-6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico

15 **[0203]** A una solución de NaOEt en EtOH (2,5 ml, 6,5 mmol, 21% en EtOH) a -10°C , una mezcla de espiro[4.5]decan-1-ona (432 mg, 2,83 mmol, preparado como se describe en Molander, GA, et al., J. Org. Chem., 1993, Vol. 58, 7216-7227, de acuerdo con el procedimiento general descrito en la página 7225) y oxalato de dietilo (0,85 ml, 6,2 mmol) en EtOH (5 ml) fue añadido. Después de 15 min se dejó que la mezcla resultante se calentara a temperatura ambiente y después se agitó durante 6 h. La mezcla resultante se trató con 1 N HCl acuoso (10 ml), y el producto se extrajo tres veces con 20 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en EtOH (10 ml) y HOAc (2 ml). A esta mezcla se añadió, gota a gota, hidracina anhidra (0,46 ml, 14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml), y el producto se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (0:100-100: 0 v/v de EtOAc-hexanos) para dar éster etílico del ácido 6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazole-3-carboxílico como un aceite viscoso. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,72 - 2,79 (m, 2H), 2,22 - 2,29 (m, 2H), 1,40 - 1,80 (m, 1^3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

30 **[0204]** A una solución de éster etílico del ácido 6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (185 mg, 0,747 mmol, como se añadió preparado anteriormente) en DMF (10 ml) K_2CO_3 (206 mg, 1,49 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se trató con CH_3I (0,046 ml, 1,49 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se vertió en agua (10 ml). El producto se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (0:100-100: 0 EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ : 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,66 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,12 - 2,17 (m, 2H), 1,59 - 1,72 (m, 4H), 1,36 - 1,48 (m, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

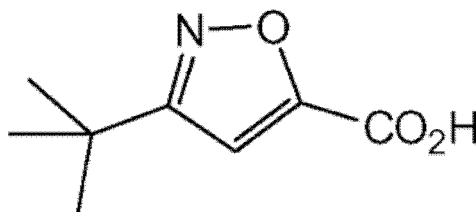
PASO B: Ácido 2-metilo-2H-6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico

40 **[0205]** A una solución de éster etílico del ácido 2-metilo-2H-6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el paso anterior, 124 mg, 0,472 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió LiOH (56,5 mg, 2,36 mmol) seguido de agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla resultante se enfriara a temperatura ambiente, y se eliminó el MeOH a vacío. La mezcla resultante se acidificó con 1 N HCl acuoso, y el producto se extrajo tres veces con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,77 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,35 (m, 2H), 1,64-1,83 (m, 4H), 1,39 - 1,62 (m, 6H).

Ejemplo I

Ácido 3-terc-Butilisoazole-5-carboxílico

[0206]



PASO A: Éster metílico de ácido 3-*terc*-Butilisoxazole-5-carboxílico

5 [0207] Pivaldehído (1,10 ml, 10,0 mmol) se disolvió en DMF seco (10 ml) y NH₂OH·H₂O (0,590 ml de una solución acuosa al 55% en peso, 10,5 mmol) se añadió mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante fue añadido en pequeñas porciones 4 h, NCS (1,40 g, 10,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. CuSO₄·5H₂O (75,0 mg, 0,300 mmol), propiolato de metilo (1,07 ml, 12,0 mmol), y H₂O (5 ml) se añadieron seguido por Cu en polvo (25,0 mg, 0,393 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se inactivó con NH₄OH acuoso diluido (2 ml). La solución acuosa se extrajo con hexanos (3 x 30 ml), y luego se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,88 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

PASO B: Ácido 3-*terc*-Butilisoxazole-5-carboxílico

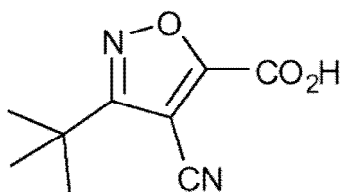
15 [0208] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A, Paso B anterior, el compuesto del título se preparó a partir de 3-*terc*-butilis oxazol-5-carboxilato de metilo (1,68 g, 9,19 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y 2,5 NaOH acuoso M (5,00 ml, 12,5 mmol) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,99 (s, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo JÁcido 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico

25 [0209]

25

30



35

PASO A: Éster etílico del ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico

40 [0210] Pivaldehído (1,63 ml, 15,0 mmol) se disolvió en DMF anhidro (15 ml) y H₂NOH·xH₂O (0,860 ml de una solución acuosa al 55%, 15,4 mmol) se añadió mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y NCS (2,06 g, 15,4 mmol) se añadió como un sólido. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió DCM (50 ml). La solución resultante se colocó en un embudo de goteo y se añadió gota a gota durante 4 h a un DCM agitado (40 ml) de acetato de cis-beta-cianoacrilato (1,98 ml, 16,5 mmol) y TEA (4,18 ml, 30,0 mmol). Después de finalizar la adición, la mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con H₂O (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El resultante residuo se cromatógrafió en una columna pre-ensada de 40-g de SiO₂ eluyendo con 0: 1 - 3: 7 de EtOAc/hexanos para dar una mezcla (~ 1: 1,6 como se mide por ¹H-RMN) de éster etílico del ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico contaminado con acetato de cis-beta-cianoacrilato. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,32 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,31 - 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

50

PASO B: Éster etílico del ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico

55 [0211] Éster etílico del ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (1,51 g, 2,56 mmol corregido para la pureza medida, preparado como se describe en el paso anterior) se disolvió en tolueno (10 ml) y DDQ (2,41 g, 10,6 mmol) se añadió como un sólido. La mezcla resultante se calentó a 110°C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos (2 ml). La suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó una vez con tolueno (4 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatógrafió en una columna preensada de 24-g de SiO₂ eluyendo con 0: 1-1: 4 EtOAc-hexanos para dar éster etílico del ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,52 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 - 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

60

PASO C: Ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico

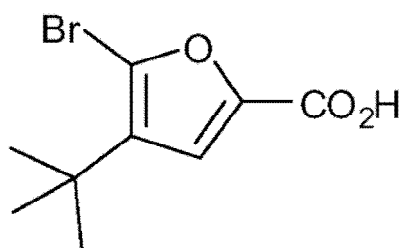
65 [0212] Éster de etilo de ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico (809 mg, 3,64 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se disolvió en MeOH (9 ml) y LiOH 1 M (se añadieron 4,73 ml, 4,73 mmol). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH ~ 2 con HCl 3 M y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,90 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo K

Ácido 5-bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxílico

[0213]



PASO A: 5-bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxilato de metilo

[0214] El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe en Gilman, H., et al., J. Am. Chem. Soc., 1939, vol. 61, pp473-478, más particular según el procedimiento general en la página 467-477) a partir de 5-bromofuran-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 24,4 mmol), 1-bromooctadecano (8,13 g, 24,4 mmol), y AlCl₃ anhidro (6,50 g, 48,8 mmol) en CS₂ (50 ml) para dar metilo 5-bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxilato de metilo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,12 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

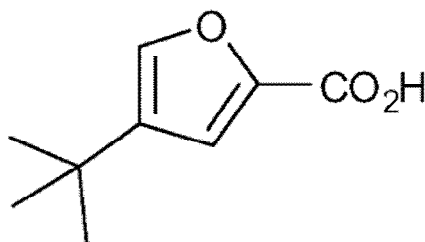
PASO B: Ácido 5-Bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxílico

[0215] Una solución de metilo 5-bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxilato (1,45 g, 5,57 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en una mezcla de THF (15 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (5 ml) se trató con una solución acuosa de 3 M NaOH (3,00 ml, 9,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en H₂O (60 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH ~ 2 con 2 M HCl. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con H₂O (20 ml), y aire se secó para dar ácido 5-bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxílico. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar una segunda cosecha de ácido 5-bromo-4-*terc*-butilo-furan-2-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,25 (s, 1H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo L

Ácido 4-*terc*-butilo-furan-2-carboxílico

[0216]



[0217] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe en Gilman, H., et al., J. Am. Chem. Soc., 1935, vol. 57, pp 909 a 912, más particularmente, como se describe en la página 910) por tratamiento de una solución acuosa diluida de NH₃ (hecho por dilución de 1 ml de 29,3% acuoso NH₃ con 9 ml de

H₂O) de 5-bromo-4-*terc* butilo-furan-2-carboxílico (500 mg, 2,02 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo K, Etapa B) con polvo de Zn (265 mg, 4,05 mmol) para dar el título compuesto. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H).

5 **Ejemplo M**

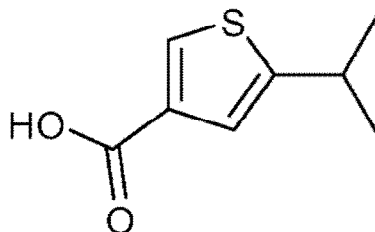
Ácido 5-isopropilo-tiofeno-3-carboxílico

[0218]

10

15

20



25

[0219] El compuesto del título se preparó modificando el procedimiento como se describe en Stanetty, et al., Monatshefte für Chemie (1989), 120 (1), 65-72, para la síntesis de los compuestos (21) y (22), página 70, y sustituyendo el nitrito de pentilo con nitrito de *terc*-butilo.

Ejemplo N

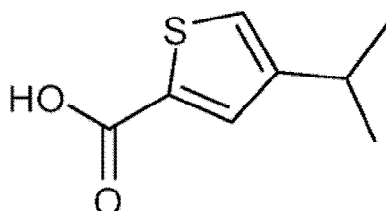
Ácido 4-isopropilo-tiofeno-2-carboxílico

[0220]

30

35

40



45

[0221] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Alcaraz, L., et al., Publicación PCT WO 2009/098448 A1, publicada el 13 de agosto 2009, Ejemplo 74, etapas (a) y (b), páginas 282-283.

Ejemplo O

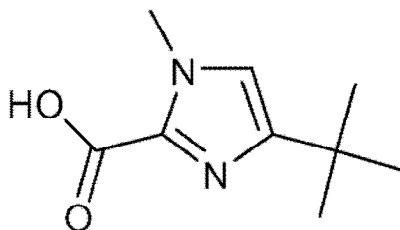
Ácido 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol-2-carboxílico

[0222]

50

55

60



PASO A: Hidrocloruro 3,3-dimetilo-1-metilamino-butan-2-ona

65 [0223] Se añadió una solución de 1-bromopinacolona (5,00 g, 27,9 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a una solución de metilamina (6,98 ml, 55,9 mmol, ~ 8 M en alcohol absoluto) a 0°C durante 5 min en atmósfera de Ar. La mezcla

resultante se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadió éter dietílico seco (200 ml) y el sólido resultante de color blanco se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trató con etanol (20 ml). A la solución resultante a 0°C se añadió HCl 1,0 N en éter dietílico (22,3 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se trató con éter dietílico (150 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 3,3-dimetilo-1-metilamino-butan-2-ona como un sólido blanco de color blanco resultante. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,28 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,21 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₇H₁₅NO: 130,1 (M+H), medido: 130,1.

PASO B: 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol

[0224] Una mezcla de 3,3-dimetilo-1-metilamino-butan-2-ona (1,00 g, 6,04 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en formamida (12 ml, 302 mmol) se agitó a 200°C durante 3 h bajo irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se trató con NaOH 3 N (30 ml) y se extrajo con tolueno (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml), salmuera (30 ml) y después se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0:100-10: 90 MeOH/DCM) para producir 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). Espectro de masa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₈H₁₄N₂: 139,1 (M+H), medido: 139,1.

PASO C: Éster metílico del ácido 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol-2-carboxílico

[0225] A una mezcla de 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol (800 mg, 5,79 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y trietilamina (2,00 ml, 14,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a -30°C se añadió cloroformiato de metilo (0,890 ml, 11,6 mmol) lentamente bajo Ar. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. Después, la mezcla resultante se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y después se secó ingenio h Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0:100-10: 90 MeOH/DCM) para producir éster metílico del ácido 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol-2-carboxílico como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,78 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₀H₁₆N₂O₂: 197,1 (M+H), medido: 197,1.

PASO D: Ácido 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol-2-carboxílico

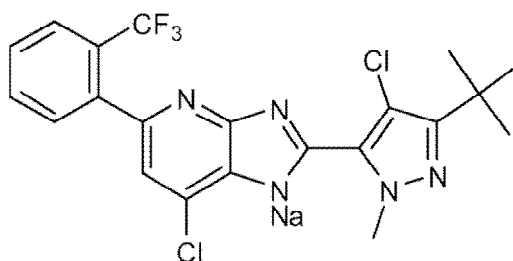
[0226] Una mezcla de 4-*terc*-butilo-1-metilo-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (680 mg, 3,46 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y 1 N NaOH (3,81 ml, 3,81 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla resultante entonces se añadió 1,0 N HCl acuoso (3,85 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con DCM (50 ml). El sólido se separó por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar ácido 1-metilo-1H-imidazol-2-carboxílico 4-*terc*-butilo- como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,00 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₉H₁₄N₂O₂: 183,1 (M+H), medido: 183,1.

[0227] Ejemplos 1 a 35 que siguen en el presente documento, describen la síntesis de compuestos representativos de fórmula (I).

Ejemplo 1

Sal de sodio 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina(Compuesto # 5)

[0228]



PASO A: 4-Cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina

[0229] Una solución de 4,6-dicloro-piridina-2-ilamina (1,00 g, 6,14 mmol) en DME (75 ml) y agua (50 ml) se trató con

Cs₂CO₃ (6,00 g, 18,4 mmol) y 2-(trifluorometilo) fenilborónico (1,52 g, 7,98 mmol). La mezcla resultante se desgasificó por calentamiento bajo una corriente de Ar. Se añadió Cl₂Pd (dppf)•DCM (270 mg, 0,368 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó dos veces con agua (50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre una columna de sílice de 115 g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 30 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 01:19 durante 15 min, 1:19 a 1:3 durante 40 min, a continuación 1:3 hasta que el producto eluyó) para producir 4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,59 (br. s., 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₁₂H₈N₂ClF₃: 273,0 (M+H); Medido: 273,0.

PASO B: 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina

[0230] 4-Cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (617,5 mg, 2,27 mmol, preparado como se describe en el Paso A anterior) se enfrió a 0°C y se trató lentamente con H₂SO₄ (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió ácido nítrico (133 ml, 2,94 mmol) lentamente, y la mezcla continuó en agitación a 0°C durante 1,5 h. Se añadió hielo (50 ml). Se formó un precipitado y se filtró, se disolvió en DCM (70 ml), y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (70 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 40 g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:19 durante 15 min, luego 1:19 a 1:3 durante 40 min) para producir 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina en forma de un sólido amarillo. El licor madre básico y el filtrado ácido se combinaron con cuidado, se hicieron básicos con 1 N NaOH acuoso, y se extrajeron dos veces con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar producto adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,90 (m, 1H), 7,55-7,71 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,11 (br. s., 2H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₁₂H₇N₃O₂ClF₃: 318,0 (M+H); Medido: 318,0.

PASO C: Ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

[0231] Una solución de 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (87,5 mg, 0,275 mmol, preparado como se describe en el Paso B anterior) en THF (10 ml) se trató con NaH (33,1 mg, 0,826 mmol, 60% dispersión en aceite), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (77,6 mg, 0,358 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B anterior) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (31,2 ml, 0,358 mmol), y DMF (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, para producir cloruro de 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo como un sólido. El sólido se recogió en THF anhidro (6 ml) y después se añadió esta solución de cloruro de ácido a la solución de anilida de sodio, como se ha preparado anteriormente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (40 ml y 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 8-g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 10 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:19 durante 15 min, luego 1:19 a 1:3 durante 40 min) para producir ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido vítreo incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₁₈N₅O₃Cl₂F₃: 516,2 (M+H); Medido: 516,2.

PASO D: Ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [3-amino-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

[0232] Una solución de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida (109 mg, 0,211 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en EtOH (5 ml) y agua (2,5 ml) se trató con NH₄Cl (113 mg, 2,11 mmol) y polvo de hierro (58,9 mg, 1,06 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 5 h, a continuación, el EtOH se evaporó a vacío. La mezcla acuosa restante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 durante 40 min) para producir ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [3-amino-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido vítreo incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀N₅OCl₂F₃: 486,1 (M+H); Medido: 486,2.

PASO E: 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina

[0233] Una solución de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [3-amino-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida (54,0 mg, 0,111 mmol, preparado como se describe en el Paso D anterior) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con CSA (51,6 mg, 0,222 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C bajo un

condensador de reflujo durante 3 h. La mezcla resultante enfriada se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de 8-g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 10 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1: 4 durante 40 min) para producir 28,2 mg (54%) de 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₁₈N₅Cl₂F₃: 468,1 (M+H); Medido: 468,2.

PASO F: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina sal de sodio

[0234] 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (28,2 mg, 0,0602 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (4 ml) y se trató con NaOMe (120 ml, 0,060 mmol, 0,5 M en MeOH) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró en vacío para dar 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina sal de sodio como un sólido blanco ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD). δ: 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

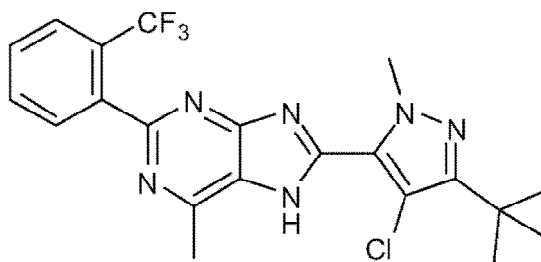
[0235] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y comenzando condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

Comp 5	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₅ : 468,1 (M+H); Medido: 468,1.
Comp 6	2-(5- <i>terc</i> -butilo-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina de sodio sal ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₉ N ₅ ClF ₃ : 434,1 (M+H); Medido: 434,2

Ejemplo 2

8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7*H*-purina hidrocloreto (Compuesto # 3)

[0236]



HCl

PASO A: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida

[0237] Una solución de 6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilamina (109 mg, 0,365 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Paso A) en THF (10 ml) se trató con NaH (43,9 mg, 1,10 mmol, 60% dispersión en aceite), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (103 mg, 0,475 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B anterior) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (41,5 ml, 0,475 mmol) y DMF (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se recogió en THF anhidro (6 ml). La solución de cloruro ácido preparado anteriormente se añadió a la

solución de anilida de sodio anteriormente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, la mezcla resultante se trató con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 20 ml/min; eluyente = EtOAc -hexanos, 1:99 durante 15 min, a continuación, de 1:99 a 3:7 durante 40 min) para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-[pirazol-3-carboxílico [6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,59 (s, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀N₆O₃ClF₃: 497,1 (M+H); Medido: 497,2.

10 PASO B: 8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo -6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo) 7*H*-purina

15 [0238] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida (138 mg, 0,278 mmol, preparado como se describe en el PASO A anterior) en AcOH (10 ml) se trató con polvo de hierro (77,5 mg, 1,39 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSC₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:9 de 15 min, a continuación 1:9 a 2:3 durante 40 min) para producir 8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilofenilo)-7*H*-purina como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: (br. s., 1H) 10,66, 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀N₆ClF₃: 449,1 (M+H); Medido: 449,1.

25 PASO C: 8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7*H*-purina hidrocloreto

30 [0239] Una solución de 8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7*H*-purina (99,7 mg, 0,222 mmol, preparado como en el Paso B anterior) en EtOH (6 ml) se trató con HCl (44,4 ml, 0,222 mmol, 5 M en IPA) en la temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a vacío. Se añadió EtOH (0,5 ml), y el sólido vítreo resultante se disolvió mediante sonicación y calentamiento. Se añadieron hexanos (5 ml), y la mezcla resultante se concentró a vacío. El sólido espumoso resultante se trituró con hexanos, se filtró y se secó al aire para dar 8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7*H*-purina como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82-8,03 (m, 2H), 7,65-7,82 (m, 2H), 4,39 (s, 3H), 3,34 (br. s., 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀N₆ClF₃: 449,1 (M+H); Medido: 449,2.

35 [0240] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

40	Comp 4 8-(3- <i>terc</i> -butilo-isoxazol-5-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7 <i>H</i> - purina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD δ: (d 7,70, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para C ₂₀ H ₁₈ N ₅ OF ₃ : 402,2 (M+H), medido: 402,2
----	--

45

Ejemplo 3

8-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7*H*-purina sal de sodio (Compuesto # 3)

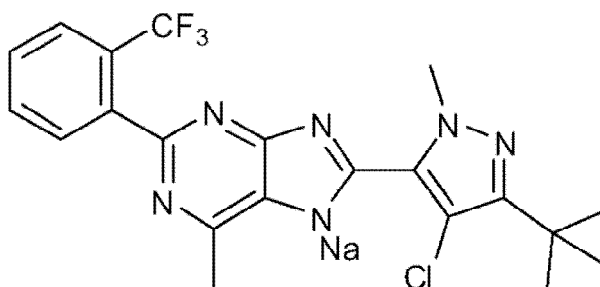
50

[0241]

55

60

65



PASO A: 6-Metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilamina

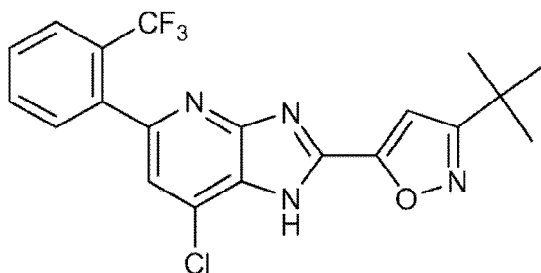
[0242] A una solución de 2-cloro-6-metilo-5-nitro-pirimidina-4-ilamina (920 mg, 4,89 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se trató con borónico (2-trifluorometilfenilo) ácido (1,3 g, 6,8 mmol), K₃PO₄ (2,07 g, 9,78 mmol), y (dppf) PdCl₂•DCM (318 mg, 0,487 mmol) se calentó a 100°C durante 4 h bajo Ar. La mezcla enfriada se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre sílice (0:100 v/v a 100:0 v/v de EtOAc-hexanos durante 20 min) para dar 6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,65 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 2,84 (s, 3H).

PASO B: 8-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7H-purina sal de sodio

[0243] Siguiendo el procedimiento como se describe en los PASOS C, D, E en el Ejemplo 1, anterior, se preparó el compuesto del título a partir de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (108 mg, 0,499 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B anterior) y 4-metilo-6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilamina (149 mg, 0,500 mmol, preparado como en el Paso A anterior) como un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz; CD₃OD) δ: 7,78-7,83 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 3H), 1,44 (s, 9H) espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₁H₂₀ClF₃N₆: 449,1 (M+H), medido: 449,2.

Ejemplo 42-(3-terc-Butilo-isoxazol-5-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto # 7)

[0244]

PASO A: 3-terc-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

[0245] Una solución de 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (100 mg, 0,315 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Paso B anterior) en THF (10 ml) se trató con NaH (37,8 mg, 0,944 mmol, 60% dispersión en aceite), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 3-terc-butilo-isoxazol-5-carboxílico (69,2 mg, 0,409 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo I anterior) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (35,7 ml, 0,409 mmol) y DMF (2 gotas), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se recogió en THF anhidro (6 ml). La solución de cloruro ácido preparado anteriormente se añadió a la solución de anilida de sodio anteriormente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, la mezcla resultante se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 25 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:3 durante 40 min) para producir ácido 3-terc-butilo-isoxazol-5-carboxílico [4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄ClF₃: 469,1 (M+H); Medido: 469,1.

PASO B: Ácido 3-terc-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-amino-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

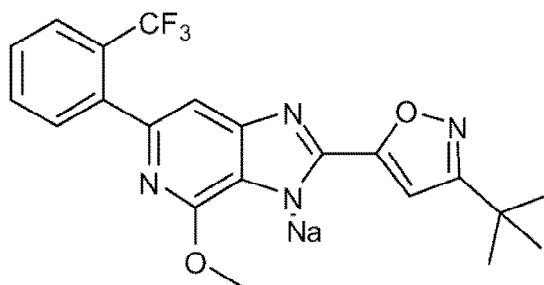
[0246] Una solución de ácido 3-terc-butilo-isoxazol-5-carboxílico [4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida (40,7 mg, 0,0868 mmol, preparado como se describe en el Paso A anterior) en EtOH (5 ml) y agua (2,5 ml) se trató con cloruro de amonio (46,4 mg, 0,868 mmol) y polvo de hierro (24,2 mg, 0,434 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:3 durante 40 min) para producir ácido 3-terc-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-amino-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₁₈N₄O₂ClF₃: 439,1 (M+H); Medido: 439,1.

PASO C: 2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

[0247] Una solución de 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-amino-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida (36,2 mg, 0,0825 mmol, preparado como se describe en el Paso B anterior) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con ácido (+)-10-canforsulfónico (38,3 mg, 0,165 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de 8-g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 15 m L/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:3 durante 40 min) para producir 2-(3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo)-7-cloro-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 1,88 (br. s., 1H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₀H₁₆N₄OCIF₃: 421,1 (M+H); Medido: 421,1.

Ejemplo 5**2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluoro ometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]-piridina sal de sodio (Compuesto # 8)**

[0248]

PASO A: 6-Cloro-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina

[0249] 2,6-Dicloro-3-nitro-piridina-4-ilamina (733 mg, 3,52 mmol) se colocó en un recipiente a presión 48 ml equipado con una barra de agitación magnética y se trató con NaOMe (7,05 ml, 3,52 mmol, 0,5 M en MeOH). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla enfriada se trató con ácido acético (0,25 ml) en dietilo éter (50 ml). El precipitado se filtró y se lavó con éter, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó en una columna de 40 g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 25 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:19 durante 15 min, luego 1:19 a 1:4 durante 40 min) para producir 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: (br. s., 2H) 6,36 (s, 1H), 6,14, 4,04 (s, 3H).

PASO B: 2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-4-piridina-4-ilamina

[0250] Una solución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina (500 mg, 2,46 mmol, preparado como se describe en el Paso A anterior) en DME (20 ml) y agua (6 ml) se trató con CS₂CO₃ (2,40 g, 7,37 mmol) y 2-trifluorometilfenilo-ácido borónico (560 mg, 2,95 mmol). La mezcla resultante se desgasificó por calentamiento a 80°C bajo una corriente de Ar. Se añadió Cl₂Pd (dppf)•DCM (121 mg, 0,147 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:19 durante 5 min, luego 1:19 a 1:3 durante 40 min) para producir 2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-4-piridina-4-ilamina en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,03 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₁₃H₁₀N₃O₃F₃: 314,1 (M+H); Medido: 314,1.

PASO C: 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida

[0251] Una solución de 2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina (163 mg, 0,519 mmol, preparado como se describe en el Paso B anterior) en THF (10 ml) se trató con NaH se dejó (62,2 mg, 1,56 mmol, 60% dispersión en aceite), y la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico (114 mg, 0,674 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo I anterior) en DCM anhidro (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (58,8 ml, 0,674 mmol) y DMF (2 gotas), y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se recogió en THF anhidro (6 ml). La solución de cloruro ácido preparado anteriormente se añadió a la solución de anilida de sodio anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 durante 40 min) para producir ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 M Hz, CDCl₃) δ: 10,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₁₉N₄O₅F₃: 465,1 (M+H); Medido: 465,1.

PASO D: 2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]-piridina

[0252] Una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida (110 mg, 0,237 mmol, preparado como se describe en el Paso C anterior) en AcOH (5 ml) se trató con polvo de hierro (66,1 mg, 1,18 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. El AcOH se retiró al vacío. El residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:3 durante 40 min). La cromatografía se repitió como anteriormente, para dar 2-(3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]-piridina como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₁₉N₄O₂F₃: 417,1 (M+H); Medido: 417,1.

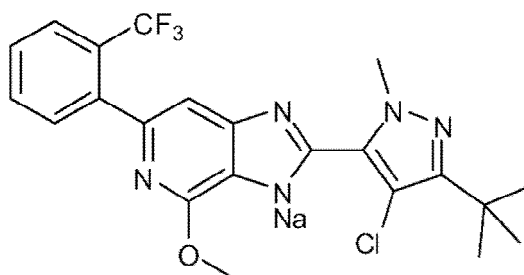
PASO E: (3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-4-metoxi-6-2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]-piridina sal de sodio

[0253] Una solución de 2-(3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (67,3 mg, 0,162 mmol, preparado como se describe en el Paso D anterior) en MeOH (5 ml) se trató con NaOMe (323 ml, 0,162 mmol, 0,5 M en MeOH), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a vacío para dar 2-(3-*terc*-butilo-i soxazol-5-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]-piridina sal de sodio como un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: (d 7,66, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₁₉N₄O₂F₃: 417,1 (M+H); Medido: 417,1.

Ejemplo 6

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de sodio (Compuesto # 9)

[0254]



PASO A: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida

[0255] Una solución de 2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina (162 mg, 0,517 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 5, Paso B anterior) en THF (10 ml) se trató con NaH (62,1 mg, 1,55 mmol, 60% dispersión en aceite) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (168 mg, 0,776 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B anterior) en DCM anhidro (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (67,7 ml, 0,776 mmol) y DMF (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se recogió en THF anhidro (6 ml). La solución de cloruro ácido preparado anteriormente se añadió a la solución de anilida de sodio anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, a

continuación, de 1:99 a 3:17 durante 40 min) para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₂H₂₁N₅O₄ClF₃: 512,1 (M+H); Medido: 512,1.

5 PASO B: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

10 [0256] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida (149 mg, 0,291 mmol, preparado como se describe en el Paso A anterior) en AcOH (10 ml) se trató con polvo de hierro (81,3 mg, 1,46 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se concentró a vacío, se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), y se extrajo dos veces con EtOAc (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPPA Si 50 SPE (Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 durante 40 min) para producir 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₂H₂₁N₅OClF₃: 464,1 (M+H); Medido: 464,2.

15 PASO C: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de sodio

20 [0257] Una solución de 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (122 mg, 0,263 mmol, preparado como se describe en el Paso B anterior) en MeOH (6 ml) se trató con NaOMe (526 ml, 0,263 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío para dar 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de sodio como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: (d 7,77, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,44 (s, 9H) espectro de masas (LCMS, ESI pos): Calculado para C₂₂H₂₁N₅OClF₃: 464,1 (M+H); medido: 464,2.

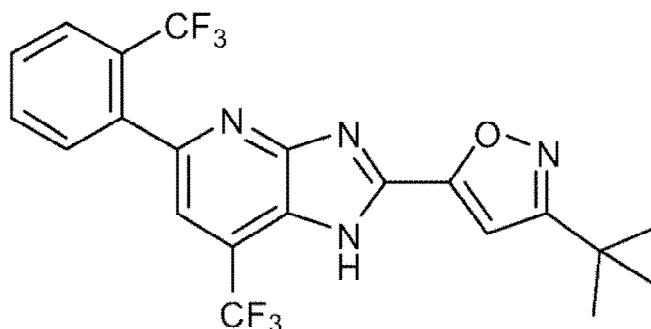
25 [0258] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 6 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

35	Comp 9	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de ácido metanosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD δ: 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,86 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,67 - 4,75 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClF ₃ N ₅ O: 464,1 (M+H); Medido: 464,2.
40	Comp 9	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD δ: 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₅ O: 468,1 (M+H); Medido: 468,1.

45 Ejemplo 7

50 2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-7-trifluorometilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (compuesto # 10)

55 [0259]



PASO A: (6-cloro-4-trifluorometilo-piridina-2-ilo)-(4-metoxi-bencilo)-amina

5 **[0260]** Una solución de 2,6-dicloro-4-trifluorometilo-piridina (5,04 g, 23,3 mmol) en piridina (10 ml) se trató con 4-metoxibencilamina (9,19 ml, 70,0 mmol) y se calentó a 110°C durante 26 h. La mezcla se enfrió, y piridina (8 ml) se eliminó a vacío. El material restante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (75 ml y 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 115 g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 35 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 15 min, luego 1:99 a 1:9 durante 40 min, 1:9 durante 2 min, luego 1:9 a 1:4 durante 20 min) para dar (6-cloro-4-trifluorometilo-piridina-2-ilo)-(4-metoxi-bencilo)-amina como un aceite incoloro, que solidificó en reposo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,21 (br. s., 1H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₁₄H₁₂N₂OClF₃: 317,1 (M+H); Medido: 317,1.

PASO B: (4-metoxi-bencilo)-[4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amina

15 **[0261]** Una solución de (6-cloro-4-trifluorometilo-piridina-2-ilo)-(4-metoxi-bencilo)-amina (7,26 g, 22,9 mmol, preparado como se describe en el Paso A anterior) en DME (100 ml) y agua (50 ml) se trató con ácido 2-trifluorometilfenilborónico (5,66 g, 29,8 mmol), y CS₂CO₃ (11,2 g, 34,4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó mediante calentamiento bajo una corriente de Ar. Se añadió Cl₂Pd (dppf)•DCM (1,13 g, 1,38 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 115 g SEPRA Si 35 SPE (Caudal = 30 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 durante 40 min) para producir (4-metoxi-bencilo)-[4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amina en forma de un aceite amarillo, que se solidificó al reposar. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85-6,91 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,11 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₁₆N₂O₆F₆: 427,1 (M+H); Medido: 427,2.

PASO C: 4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina

30 **[0262]** Una solución de (4-metoxi-bencilo)-[4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amina (1,00 g, 2,34 mmol, preparado como se describe en el Paso B anterior) en MeOH (20 ml) se añadió, el matraz se purgó bien con Ar, Pd/C (500 mg, 0,235 mmol, 5% sobre carbono) se añadió, y el matraz se lavó abundantemente con Ar y equipado con un globo de H₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró el balón, el matraz se lavó abundantemente de nuevo con Ar, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y la torta del filtro se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar 4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina en forma de un sólido de color tostado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,76 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,22 (br. s., 4 H).

PASO D: 3-nitro-4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina

45 **[0263]** El ácido sulfúrico (10 ml) se colocó en un matraz de 100 ml de fondo redondo de dos bocas equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro interno y se enfrió a 0°C. 4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (720 mg, 2,35 mmol, preparado como se describe en el Paso C anterior) se añadió en porciones de forma que la temperatura interna no exceda de 5°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió lentamente ácido nítrico (106 ml, 2,35 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla se agitó durante 2 h adicionales a 0°C, se vertió sobre agua con hielo (100 ml), se trató con NaOH acuoso 6 M a pH 10 y se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:3 durante 40 min) para producir 3-nitro-4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina en forma de un sólido amarillo brillante. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₁₃H₇N₃O₂F₆: 352,0 (M+H); Medido: 352,0.

PASO E: Ácido 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-nitro-4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

55 **[0264]** Una solución de 3-nitro-4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (64,0 mg, 0,182 mmol, preparado como se describe en el Paso D anterior) en THF (10 ml) se trató con NaH (21,9 mg, 0,547 mmol, 60% dispersión en aceite), y se dejó la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico (40,1 mg, 0,237 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo I anterior) en DCM anhidro (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (20,7 ml, 0,237 mmol) y DMF (2 gotas), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se recogió en THF anhidro (6 ml). La solución de cloruro ácido preparado anteriormente se añadió a la solución de anilida de sodio anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos,

1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 durante 40 min) para producir ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-nitro-4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido de color blanquecino. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄F₆: 503,1 (M+H); Medido: 503,2.

5 PASO F: 2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-7-trifluorometilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

[0265] Una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-nitro-4-trifluorometilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida del ácido (14,6 mg, 0,029 mmol, preparado como se describe en el PASO E anterior) en AcOH (3 ml) se trató con polvo de hierro (8,12 mg, 0,145 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 h y se concentró a vacío. El residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 4-g SEPRA Si 50 SPE (Caudal = 10 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 durante 40 min) para producir 2-(3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo)-7-trifluorometilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 1,33 (s, 9H) espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄F₆: 455,1 (M+H); Medido: 455,1.

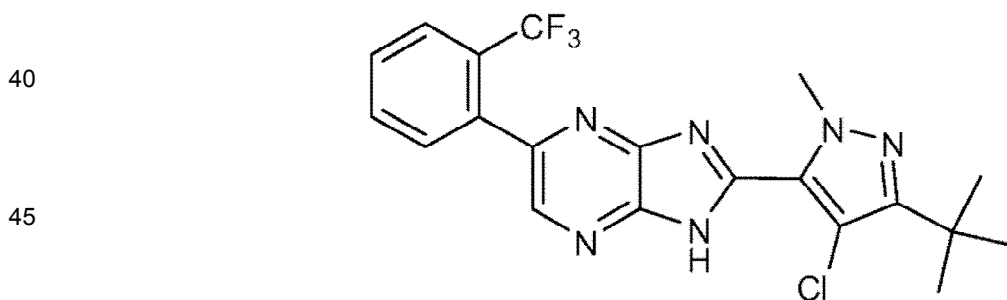
[0266] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 7 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

25	Comp 1	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-7-trifluorometilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz; CD ₃ OD δ: 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₂ H ₁₈ ClF ₆ N ₅ : 502,1 (M+H), medido: 502,2.
----	---------------	--

30 Ejemplo 8

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]pirazina (Compuesto # 95)

35 [0267]



50 PASO A: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [5-bromo-3-(4-metoxi-bencilamino)-pirazina-2-ilo]-amida

[0268] A una solución de 3,5-dibromo-pirazina-2-ilamina (252 mg, 1,00 mmol) en DME (10 ml) 60% NaH (120 mg, 3,00 mmol) se añadió en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se trató con cloruro de cloruro 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo (234 mg, 1,00 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, paso c). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se trató con NH₄Cl saturado (20 ml) seguido de EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se trató con 4-metoxibencilamina (0,650 ml, 5,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se trató con agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre sílice (0:100-50: 50 EtOAc: hexano) para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [5-bromo-3-(4-metoxi-bencilamino)-pirazina-2-ilo]-amida. ¹H-RMN (400 MHz, CD Cl₃) δ: (br. s., 1H) 8,77, 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,28 - 6,36 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

65 PASO B: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [3-(4-metoxi-bencilamino)-5-(2-trifluorometilo-

fenilo)-pirazina-2-ilo]-amida

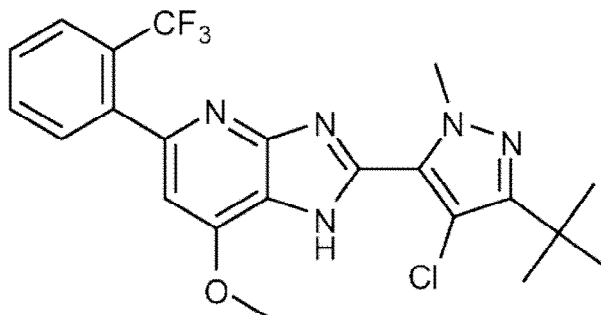
[0269] A una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [5-bromo-3-(zylamino 4-metoxiben-)-pirazina-2-ilo]-amida (87 mg, 0,17 mmol), ácido 2-trifluorometilo-fenilborónico (36 mg, 0,19 mmol), en DMF (0,5 ml), tolueno (2 ml) y agua (2 ml), K₂CO₃ (33 mg, se añadieron 0,23 mmol). La solución resultante se colocó en atmósfera de Ar y (dppf) PdCl₂•DCM (14 mg, 0,02 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (20: 80-100: 0 EtOAc: hexano) para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [3-(4-metoxi-bencilamino)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirazina-2-ilo]-amida. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₈H₂₈ClF₃N₆O: 573,1 (M+H); Medido: 573,3.

PASO C: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina

[0270] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [5-bromo-3-(4-metoxibencilamino)-pirazina-2-ilo]-amida (28 mg, 0,04 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en TFA (3,5 ml) se agitó a 65°C durante 3 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, TFA se eliminó a vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La capa de EtOAc se separó, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en HOAc (3,5 ml) y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y el HOAc se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa de EtOAc se separó, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó sobre sílice 0:100-50: 50 EtOAc-hexano para dar 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8,53-8,57 (br s, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₀H₁₈ClF₃N₆: 435,1 (M+H); Medido: 435,1.

[0271] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 8 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

Comp 96	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-fluoro-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,94 - 8,97 (m, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,28. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₁₉ H ₁₈ ClFN ₆ : 385,1 (M+H); Medido: 385,1.
----------------	--

Ejemplo 92-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-metoxi-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Compuesto # 62)[0272]PASO A: 4-Metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina

[0273] A una solución de 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (317 mg, 0,998 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1) en MeOH (5 ml) se añadió NaOMe (1,99 ml, 0,998 mmol, solución 0,5 M en MeOH). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche. Después se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre sílice 0:100-50: 50 EtOAc-hexanos para dar 4-metoxi-3-nitro-6-

(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,27 (br. s., 2H), 3,97 (s, 3H).

PASO B: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-metoxi-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

[0274] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C y D, el compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$: 464,1 (M+H), medido: 464,3.

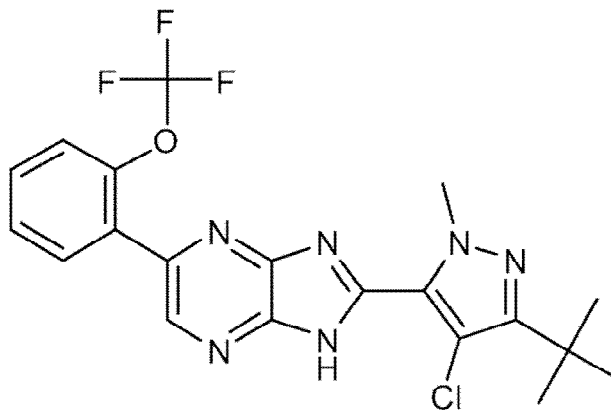
[0275] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

Comp 62	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-metoxi-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina hidrocloruro $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,98-8,03 (m, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 2H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$: 464,1 (M+H), medido: 464,3.
---------	---

Ejemplo 10

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometoxi-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina (Compuesto # 94)

[0276]



PASO A: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (3-amino-5-bromo-pirazina-2-ilo)-amida

[0277] A una mezcla de 5-bromo-pirazina-2,3-diamina (250 mg, 1,32 mmol) en 1: 1 DMF/DCM (8 ml) se añadió NaH (159 mg, 3,97 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) lentamente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Cloruro sólido de 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carbonilo (373 mg, 1,59 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, etapa C) se añadió lentamente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se trató con 50 ml de EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), H_2O (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secarse con Na_2SO_4 , la solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0:100-20: 80 EtOAc/hexanos) para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (3-amino-5-bromo-pirazina-2-ilo)-amida como un sólido de color marrón claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : (br. s., 2H) 8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,34, 4,14 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrClN}_6\text{O}$: 387,0 (M+H), medido: 387,0.

PASO B: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometoxi-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina

[0278] A una mezcla de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico (3-amino-5-bromo-pirazina-2-ilo)-amida del ácido (45,0 mg, 0,116 mmol, preparado como se describe en el paso anterior), 2-trifluorometoxi-fenilo-

borónico (28,7 mg, 0,139 mmol), CS_2CO_3 (95 mg, 0,29 mmol) y Pd (dppf) $_2$ •DCM (9,5 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió agua (1,5 ml). Después de agitarse a 100°C durante 16 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (20 ml), salmuera (20 ml) y después se secó con Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (0:100-35:65 EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometoxi-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD δ : 8,79 (s, 1H), 7,87 - 7,94 (m, 1H), 7,45 - 7,64 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$: 451,1 (M+H), medido: 451,1.

[0279] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, arriba, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

15	<p>Comp 110 2-(5-<i>terc</i>-butilo-4-cloro-2-metilo-2<i>H</i>-pirazol-3-ilo)-5-(2-cloro-fenilo)-1<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]pirazina ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD δ: 8,76 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,45 (s, 9 H) Espectro de masas (. LCMS, ESI pos) Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6$: 401,1 (M+H), medido: 401,0</p>
----	---

20

Ejemplo 11

2-[2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazof[4,5-*c*]piridina-4-ilo]i]-etanol (compuesto #57)

25

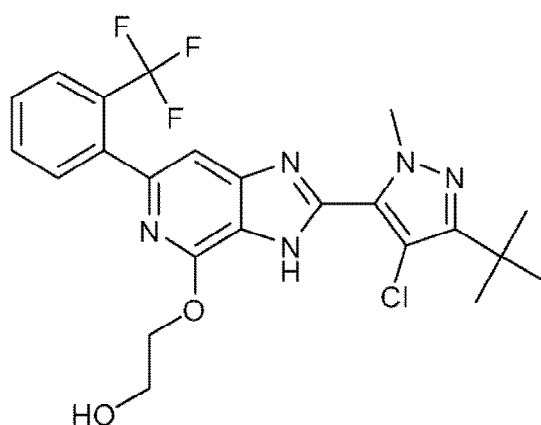
[0280]

30

35

40

45



PASO A: 2-(4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-ilo]i)-etanol

[0281] A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (769 mg, 19,2 mmol) en etilenglicol (10 ml) se añadió 2,6-dicloro-3-nitro-piridina-4-ilamina (2,00 g, 9,62 mmol) lentamente durante 5 min. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla resultante se trató con NH_4Cl saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se trituró con hexanos. 2-(4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-ilo]i)-etanol se obtuvo como un sólido amarillo claro (por filtración) y se lavó con hexanos. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD δ : 6,50 (s, 1H), 4,37-4,50 (m, 2H), 3,80 - 3,93 (m, 2H) Espectro de masas (LCMS, ESI pos) Calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4$: 234,0 (. M+H), medido: 234,0.

55

PASO B: 2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silanilo]i)-etoxi-6-cloro-3-nitro-piridina-4-ilamina

[0282] A una mezcla de 2-(4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-ilo]i)-etanol (4,40 g, 18,8 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y *terc*-butilo-cloro-dimetilo-silano (3,12 g, 20,7 mmol) en DCM (50 ml) se añadió imidazol (1,80 g, 26,4 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla resultante se trató con NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0:100-20: 80 EtOAc/hexano) para producir 2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silanilo]i)-etoxi-6-cloro-3-nitro-piridina-4-ilamina como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (400 MHz,

65

CDCl₃) δ: (br. s., 2H) 6,35 (s, 1H), 6,17, 4 0,49 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

PASO C: 2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina

5 **[0283]** A una mezcla de 2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-6-cloro-3-nitro-piridina-4-ilamina (1,20 g, 3,45 mmol, preparado como se describe en el paso anterior), 2-trifluorometilo-fenilo-borónico (786 mg, 4,14 mmol), CS₂CO₃ (2,81 g, 8,62 mmol) y Pd (dppf)₂•DCM (282 mg, 0,345 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadió agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 110°C bajo irradiación de microondas durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con de EtOAc (50 ml), luego se lavó con H₂O y salmuera y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente bajo presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (5: 95 a 40:60 EtOAc-hexanos) proporcionó 2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-3-nitro 6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina e forma de un sólido de color marrón claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (br. s., 2H), 4,50 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). Espectro de masas (LCM S, ESI pos.) Calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O₄Si: 458,1 (M+H), medido: 458,0.

PASO D: ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida

20 **[0284]** A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (120 mg, 3,00 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió 2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina (458 mg, 1,00 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) lentamente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h bajo Ar. Cloruro de 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo (259 mg, 1,10 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, etapa C) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 3 h en atmósfera de Ar. Después de inactivarse con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), la mezcla se trató con EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (0:100-10: 90 EtOAc/hexanos) proporcionó ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: 10,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 4,51 - 4,61 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,94 - 4,01 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). espectro de masas (LC MS, ESI pos.) Calculado para C₂₉H₃₇ClF₃N₅O₅Si: 656,2 (M+H), medido: 656,2.

PASO E: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

35 **[0285]** Una mezcla de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida (428 mg, 0,650 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y polvo de hierro (291 mg, 5,22 mmol) en 1: 1 AcOH/EtOH (7 ml) se agitó a 100°C bajo Ar durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se trató con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0:100-10: 90 EtOAc/hexanos) para producir 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: 7,81 (d, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,64 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,2 - 4,10 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 6H) espectro de masas (LCMS, ESI pos) Calculado para C₂₉H₃₇ClF₃N₅O₂Si: 608,2 (M+H), medido: 608,3.

PASO F: 2-[2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-iloxi]-etanol

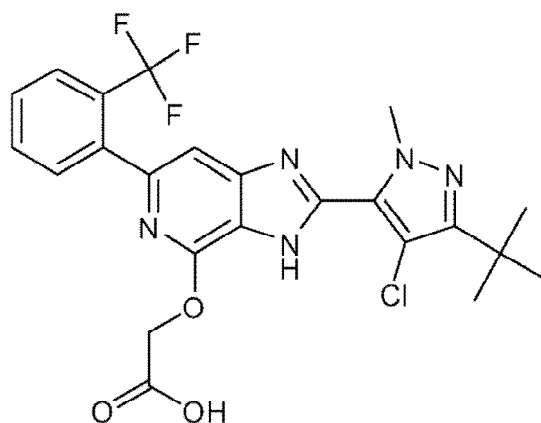
50 **[0286]** Una mezcla de 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-[2-(*terc*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-etoxi]-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (390 mg, 0,641 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (914 mg, 3,21 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 50°C durante 18 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (40:60-60:40 EtOAc/heptano) para producir 2-[2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-iloxi]-etanol en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: 7,67 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,39 (td, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 4,64-4,68 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,97 - 4,02 (m, 2H), 1,42 - 1,49 (m, 9H) espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₃H₂₃ClF₃N₅O₂: 492,2 (M+H), medido: 492,4.

[0287] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, anteriormente, y sustituyendo adecuadamente seleccionado y los reactivos sustituidos, materiales y condiciones que serían fácilmente evidentes para los expertos en la materia de partida, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

5	Comp 58	2-[2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-4-iloxi]-etanol ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,67 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 4,64 - 4,68 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,97 - 4,02 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ : 460,1 (M+H), medido: 460,2.
10	Comp 83	3- <i>terc</i> -butilo-5-[6-(2-cloro-fenilo)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,64-7,71 (m, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 4,64 - 4,71 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,97 - 4,04 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ : 451,2 (M+H), medido: 451,1.
15	Comp 84	3- <i>terc</i> -butilo-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,60 - 4,67 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,94 - 4,01 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ : 485,2 (M+H), medido: 485,2.

Ejemplo 12**[2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi] acético (Compuesto #88)**

[0288]

**PASO A: [2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-acetaldehído**

[0289] A una suspensión de 2-[2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-etanol (230 mg, 0,466 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 11, Paso F) se añadió en DCM (10 ml) a 0°C peryodinano de Dess-Martin (395 mg, 0,931 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ (20 ml). La mezcla resultante se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). Después de secarse con Na₂SO₄, la solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (20:80-50:50 EtOAc/hexanos) para dar [2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-acetaldehído como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,35 - 7,44 (m, J = 7,3, 7,3, 7,3, 7,3, 1,6 Hz, 2H), 5,07 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₃H₂₁F₃N₅O₂: 492,1 (M+H), Medido: 492,1.

PASO B: [2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-acético

[0290] A una mezcla de [2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-acetaldehído (30,0 mg, 0,0610 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en 5: 5: 2

tert-BuOH/2-metilo-2-buteno/H₂O (1,2 ml) clorito se añadió sodio (11,6 mg, 0,128 mmol) seguido de fosfato de dihidrógeno de sodio (17,8 mg, 0,183 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla resultante se trató con 1 N NaOH (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (20 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 5 mediante la adición de HOAc y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (15 ml), salmuera (15 ml) y después se secaron con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío produjo ácido [2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]acético en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ: 7,13 - 8,04 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,43 (s, 9H) Espectro de masas (LCMS, ESI pos) Calculado por C₂₃H₂₁ClF₃N₅O₃: 508,1 (M+H), medido: 508,1.

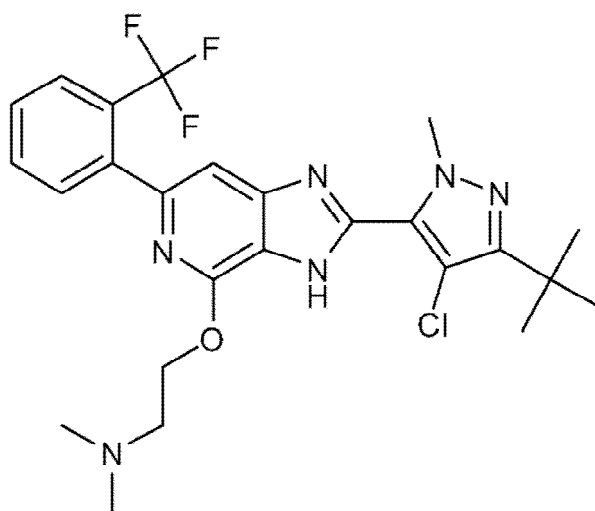
[0291] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

Comp 85	[2-(5- <i>tert</i> -butilo-4-ciano-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-4-iloxi]-acético ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,61-7,66 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,76 - 2,96 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₃ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ : 465,1 (M+H), medido: 465,1.
Comp 86	[2-(5- <i>tert</i> -butilo-4-ciano-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-4-iloxi]-acético ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,78-7,83 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,75 - 2,96 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₃ : 499,2 (M+H), medido: 499,1.
Comp 87	[2-(5- <i>tert</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-4-iloxi]-acético ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,11 - 8,6 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ : 474,1 (M+H), medido: 474,1.

Ejemplo 13

[2-[2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-etilo]-dimetilo-amina (Compuesto # 53)

[0292]



[0293] A una mezcla de [2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-acetaldehído (40,0 mg, 0,0813 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 12, Paso A) en 30: 1 MeOH/AcOH (2 ml) se añadió 2,0 M de dimetilamina en THF (81,3 ml, 0,163 mmol) seguido de cianoborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,163 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 h, la

mezcla resultante se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0:100-10:90 MeOH/DCM) para producir {2-[2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-iloxi]-etilo}-dimetilo-amina como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 4,80 - 4,86 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,47 - 3,55 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₂₈ClF₃N₆O: 521,2 (M+H), medido: 521,2.

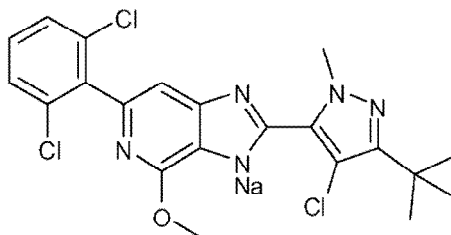
[0294] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, los siguientes compuestos representativos de la presente invención se prepararon.

15	Comp 49	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-(2-morfolina-4-ilo-etoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ :: 7,79-7,84 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,67 - 3,75 (m, 4H), 2,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,60 - 2,76 (m, 4H), 1,43 - 1,46 (m, 9 HORAS). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₇ H ₃₀ ClF ₃ N ₆ O ₂ : 563,2 (M+H), medido: 563,2.
20	Comp 50	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-[2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-etoxi]-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,80-7,85 (m, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,75 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,86 (br. s., 8H), 2,61 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₈ H ₃₃ ClF ₃ N ₇ O: 576,2 (M+H), medido: 576,2.
25	Comp 51	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-(2-pirrolidina-1-ilo-etoxi)-3 <i>H</i> -imidazo-[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,66-7,71 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 4,87 - 4,91 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70 - 3,75 (m, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 4H), 2,3 - 2,11 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₆ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O: 513,2 (M+H), medido: 513,3.
30	Comp 52	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-(2-pirrolidina-1-ilo-etoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,83 - 4,87 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,68 - 3,74 (m, 2H), 3,47 (br. s., 4H), 2,6 - 2,12 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₇ H ₃₀ ClF ₃ N ₆ O: 547,2 (M+H), medido: 547,3.
35	Comp 54	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-Clorofenilo)-4-(2-morfolina-4-ilo-etoxi)imidazo-3 <i>H</i> -[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,61-7,69 (m, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 4,74 - 4,83 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,71 (br. s., 4H), 3,05 (br. s., 2H), 2,75 (br. s., 4H), 1,44 (br. s., 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₆ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₂ : 529,2 (M+H), medido: 529,3.
40	Comp 55	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-[2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-etoxi]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,64-7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 4,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (br. s., 8H), 2,52 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₇ H ₃₃ Cl ₂ N ₇ O: 542,2 (M+H), medido: 542,2.
45	Comp 56	{2-[2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-4-iloxi]-etilo}-dimetilamina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,68 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 4,82-4,88 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,44 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,42 - 1,48 (m, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O: 487,2 (M+H), medido: 487,1.

Ejemplo 14

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2,6-dicloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de sodio (Compuesto # 103)

[0295]



PASO A: 6-(2,6-Diclorofenilo)-4-hidroxi-1H-piridina-2-ona

[0296] NaH se colocó (400 mg, 10,0 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación y después se evacuó y se lavó con Ar. Se añadió THF seco (30 ml) mediante una jeringa y acetoacetato de metilo (1,08 ml, 10,0 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa a la mezcla agitada. Una vez que la solución era homogénea, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió n-BuLi (4,20 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 10,5 mmol) gota a gota mediante jeringa a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -70°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min y se añadió 2,6-diclorobenzonitrilo como un sólido en una porción (1,72 g, 10,0 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C permitiendo que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante la noche (~ 16 h).

[0297] La mezcla resultante se enfrió entonces en un baño de hielo y se añadió HCl concentrado gota a gota a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5°C para dar un pH ~ 4. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida.

[0298] Se añadió tolueno al residuo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración. El sólido se lavó con tolueno (20 ml) y el disolvente residual se eliminó a presión reducida para producir 6-(2,6-diclorofenilo)-4-hidroxi-1H-piridina-2-ona. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 5,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

PASO B: 6-(2,6-dicloro-fenilo)-4-hidroxi-3-nitro-1H-piridina-2-ona

[0299] 6-(2,6-diclorofenilo)-4-hidroxi-1H-piridina-2-ona (253 mg, 0,990 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se colocó en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación y se añadió AcOH (4 ml). Se añadió HNO_3 concentrado (0,540 ml, 12,0 mmol) mediante una jeringa y el vial se tapó y se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo triturado (20 ml). El precipitado se aisló por filtración y se lavó con H_2O (10 ml). El sólido se secó al aire para producir 6-(2,6-diclorofenilo)-4-hidroxi-3-nitro-1H-piridina-2-ona como un polvo amarillo. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos combinados se lavaron con H_2O (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir una cosecha adicional de 6-(2,6-dicloro-fenilo)-4-hidroxi-3-nitro-1H-piridina-2-ona. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,48-7,61 (m, 3H), 6,13 (s, 1H).

PASO C: 2,4-dicloro-6-(2,6-dicloro-fenilo)-3-nitro-piridina

[0300] 6-(2,6-dicloro-fenilo)-4-hidroxi-3-nitro-1H-piridina-2-ona (208 mg, 0,689 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se colocó en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación y POCl_3 (4 ml) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre hielo picado. El sólido se aisló por filtración, se disolvió en DCM (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatógrafió en una columna preenvasada de 24-g de SiO_2 eluyendo con 0:1-1:0 EtOAc/heptano para producir 2,4-dicloro-6-(2,6-dicloro-fenilo)-3-nitro-piridina. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 1H).

PASO D: 2-Cloro-6-(2,6-diclorofenilo)-3-nitropiridina-4-ilamina

[0301] 2,4-dicloro-6-(2,6-dicloro-fenilo)-3-nitro-piridina (94,4 mg, 0,279 mmol, preparado como se describe en el Paso previo) se colocó en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación y MeOH seco (2 ml) se añadió mediante una jeringa. La solución resultante se calentó suavemente con una pistola de calor para disolver el sólido y 7 M NH_3 en MeOH (2,00 ml, 14,0 mmol) se añadió mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (TLC) sobre una placa de 2000 μ de SiO_2 desarrollado con 1:4 de EtOAc/heptano para producir 2-cloro-6-(2,6-diclorofenilo)-3-nitropiridina-4-ilamina. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,33-7,45 (m, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,86 (br s, ^2H). LCMS (ESI): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_2$: 318,0 (M+H); Medido: 318,0.

PASO E: 6-(2,6-diclorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilamina

[0302] 2-cloro-6-(2,6-diclorofenilo)-3-nitropiridina-4-ilamina (28,7 mg, 0,0901 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se colocó en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación y se añadió MeOH anhidro (1 ml) mediante una jeringa. Se añadió NaOMe (0,5 M en MeOH, (0,396 ml, 0,198 mmol) a la mezcla agitada, que después se agitó a 65°C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se cromatografió en una columna pre-envasada de 12-g de SiO₂ eluyendo con 0:1-2:3 EtOAc/heptano para producir 6-(2,6-diclorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilamina ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,41 (m, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H).

PASO F: 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2,6-diclorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina

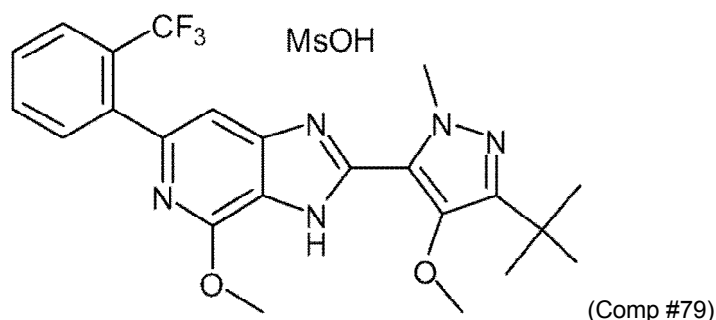
[0303] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, PASO C, 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2,6-diclorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina se preparó a partir de 6-(2,6-diclorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilamina (24,2 mg, 0,0770 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y cloruro de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo (18,1 mg, 0,0770 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, PASO C). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,47-7,53 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀Cl₃N₅O: 464,1 (M+H); Medido: 464,0.

PASO G: 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2,6-diclorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de sodio

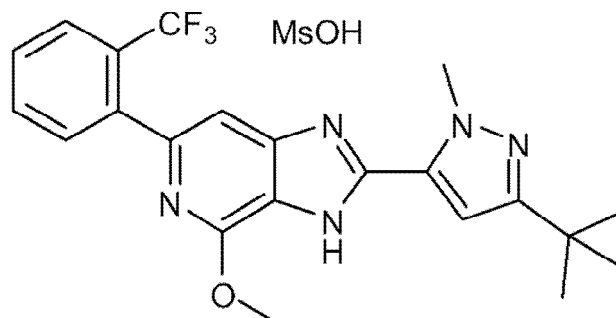
[0304] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, ETAPA F, 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2,6-diclorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de sodio se preparó a partir de 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2,6-diclorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina (11,6 mg, 0,0250 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) y 0,5 M NaOMe en MeOH (50,0 µl, 0,0250 mmol) como una espuma blanca. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,51-7,55 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀Cl₃N₅O: 464,1 (M+H); Medido: 464,0.

Ejemplo 152-(5-terc-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo [4,5 c]piridina sal de ácido metanosulfónico (Compuesto # 79): y2-(5-terc-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico (Compuesto # 80)

[0305]



y



(Comp #80)

PASO A: 2-(5-*tert*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina y 2-(5-*tert*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

[0306] Ácido 5-*tert*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (49,7 mg, 0,234 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo E) se disolvió en DCM (2 ml) y DMF (10 ml) se añadieron. Se añadió cloruro de oxalilo (30,6 ml, 0,351 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en THF anhidro (3 ml).

[0307] Una solución de 2-metoxi-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-4-piridina-4-ilamina (73,3 mg, 0,234 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 5, Paso B) en THF anhidro (3 ml) bajo Ar se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se trató con NaH (28,1 mg de dispersión en aceite mineral al 60%, 0,702 mmol). La solución de THF del cloruro de ácido (preparado como se ha descrito anteriormente) se añadió entonces gota a gota a la mezcla agitada. La mezcla resultante se agitó luego a 0°C durante 1 h y después se vertió sobre hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida.

[0308] El residuo resultante se disolvió en AcOH glacial (2 ml) y polvo de Fe (65,3 mg, 1,17 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1 h y la mezcla enfriada se vertió en hielo (20 ml). La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos combinados se lavaron con 1 M de LiOH (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió en una columna pre-envasada de 24-g de SiO₂ eluyendo con 0:1 - 4:1 EtOAc/hexanos para dar 2-(5-*tert*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluoro-metilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₃H₂₄F₃N₅O₂: 460,2 (M+H); Medido: 460,2.

[0309] También se aisló 2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 7,26 (br s, 1H), 6,79 (br. s., 1H), 4,26 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₅O: 430,2 (M+H); Medido: 430,2.

PASO B: 2-(5-*tert*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluoro-metilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico

[0310] 2-(5-*tert*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluoro-metilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (54,4 mg, 0,118 mmol, preparado en el Paso A anterior) se disolvió en EtOAc (1 ml) y 0,5 M MsOH en EtOAc (237 ml, 0,118 mmol) se añadió. La solución resultante era completamente mezclada y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-(5-*tert*-butilo-4-metoxi-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluoro-metilfenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,82-7,90 (m, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₃H₂₄F₃N₅O₂: 460,2 (M+H); Medido: 460,2.

PASO C: 2-(5-*tert*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico

[0311] 2-(5-*tert*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (9,2 mg, 0,021 mmol, preparado como en el Paso A) se disolvió en EtOAc (1 ml) y 0,5 M MsOH en EtOAc (41 ml, se añadió 0,021 mmol). La solución resultante se mezcló a fondo y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-(5-*tert*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilfenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico. ¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ: 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,33 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.):

Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₅O: 430,2 (M+H); Medido: 430,2.

Ejemplo 16

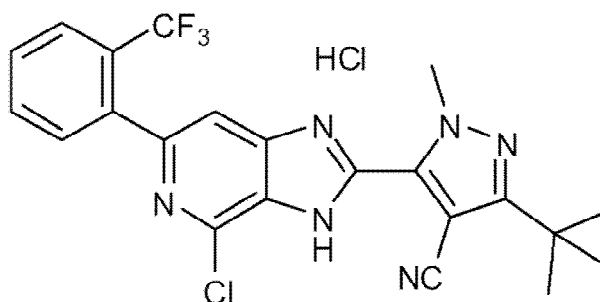
5 3-*tert*-butilo-5-[4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (Compuesto # 75)

[0312]

10

15

20



25 PASO A: 5-Nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina

25

30

35

[0313] 2-Bromo-5-nitropiridina-4-amina (561 mg, 2,57 mmol), CS₂CO₃ (2,52 g, 7,72 mmol), (dppf) PdCl₂•DCM (113 mg, 0,154 mmol), y 2-(trifluorometilo) fenilborónico (636 mg, 3,35 mmol) se combinaron y se lavaron con DME y Ar anhidro (24 ml) se añadió. Se añadió H₂O (8 ml) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 18 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se cromatografió en una columna pre-ensada de 40-g de SiO₂ eluyendo con 0:1 - 2:3 de EtOAc/hexanos para producir 5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,17 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (br. s., 2H), 6,71 (s, 1H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₁₂H₈F₃N₃O₂: 284,1 (M+H); Medido: 284,1.

PASO B: 2-Cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-3,4-diamina

40

45

[0314] 5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina (749 mg, 2,65 mmol, preparado como en el paso anterior) se disolvió en HCl concentrado (12 ml) y se calentó a 90°C SnCl₄•2H₂O se añadió (2,98 g, 13,2 mmol) a la mezcla agitada en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 h. Después de finalizar la adición, la mezcla resultante se enfrió a 0°C en un baño de hielo, se trató con 6 M NaOH acuoso (30 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se cromatografió en una columna preensada de 40-g de SiO₂ eluyendo con 0:1- 3:2 EtOAc/hexanos para dar 2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-3,4-diamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,09 (br s., 2H), 3,74 (br. s., 2H).

PASO C: 3-*tert*-butilo-5-[4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo

50

55

[0315] Ácido 3-*tert*-butilo-4-cianopirazol-5-carboxílico (92,6 mg, 0,447 mmol, preparado como en el Ejemplo C) se disolvió en DCM (2 ml) y DMF (10 µl) y cloruro de oxalilo (53,1 µl, 0,609 mmol) se añadieron. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml).

60

65

[0316] 2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3,4-diamina -piridina (117 mg, 0,406 mmol, preparado como en el Paso B anterior) se disolvió en DCM (3 ml) y DIEA (141 µl, 0,812 mmol) se añadió. La solución de cloruro ácido se añadió gota a gota a la mezcla agitada, que después se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en POCl₃ (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100°C y después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (~ 20 ml). Después de que el POCl₃ se había consumido, el precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con H₂O (2 x 20 ml). El sólido se disolvió en DCM (25 ml) y la solución se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se cromatografió en una columna pre-ensada de 40-g de SiO₂ eluyendo con 0:1 - 2:3 de EtOAc/hexanos para producir 3-*tert*-butilo- 5-[4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos): Calculado

para C₂₂H₁₈ClF₃N₆: 459,1 (M+H); Medido: 459,2.

PASO D: 3-*terc*-butilo-5-[4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[0317] Una solución de 3-*terc*-butilo-5-[4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (111 mg, 0,241 mmol, preparado como en el paso anterior) en EtOAc (1 ml) se trató con 1 M HCl en solución de Et₂O (0,241 ml, 0,241 mmol). La mezcla resultante fue completamente mezclada y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 3-*terc*-butilo-5-[4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo clorhidrato. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₂H₁₈ClF₃N₆: 459,1 (M+H); Medido: 459,2.

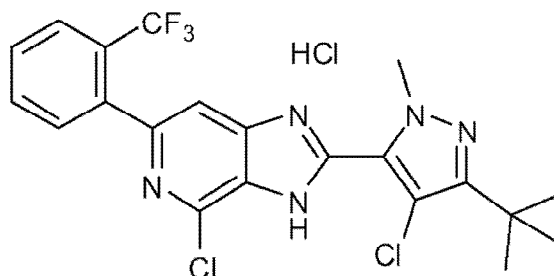
[0318] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, anteriormente, y sustituyendo adecuadamente seleccionado y los reactivos sustituidos, materiales y condiciones que serían fácilmente evidentes para los expertos en la materia de partida, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

Comp 72	3'-{4-cloro-6-[2-(trifluorometilo)fenilo]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-ilo]-2'-metilo-4',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,6'-ciclopenta[c]pirazol]} clorhidrato ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,72 - 1,87 (m, 2H), 1,61 - 1,72 (m, 2H), 1,34 - 1,59 (m, 6H). Espectro de masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₅ H ₂₃ ClF ₃ N ₅ : 486,2 (M+H); Medido: 486,2.
Comp 74	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina hidrocloreuro ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClF ₃ N ₅ : 434,1 (M+H); Medido: 434,1.

Ejemplo 17

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina clorhidrato (Compuesto # 71)

[0319]



PASO A: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

[0320] Una solución de 2-(5-*terc*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (101 mg, 0,232 mmol, Compuesto # 74 base libre preparada según el ejemplo 16, PASOS A, B y C) en DCM (2 ml) se trató con SO₂Cl₂ (28,3 ml, 0,348 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después se diluyó la mezcla resultante con MeOH (3 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en una columna preenvasada de 25-g de SiO₂ eluyendo con 0:1 - 3:7 de EtOAc/hexanos para producir 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₁₈Cl₂F₃N₅: 468,1 (M+H); Medido: 468,1.

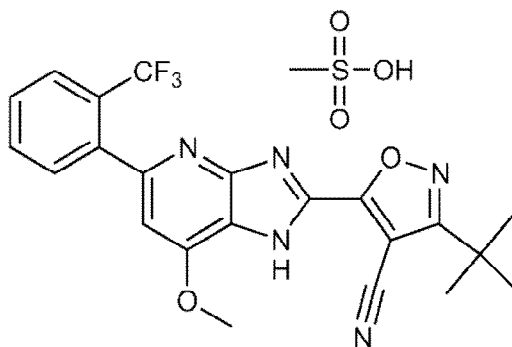
PASO B: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

clorhidrato

[0321] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa D, 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina se preparó a partir de 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (62,7 mg, 0,134 mmol) y 1 M HCl en Et₂O (0,134 ml, 0,134 mmol). ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₁H₁₈Cl₂F₃N₅: 468,1 (M+H); Medido: 468,1.

[0322] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

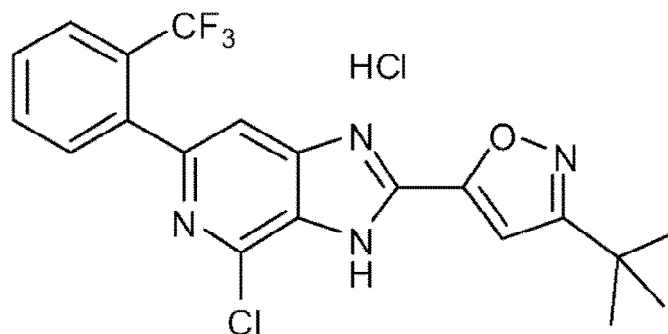
Comp 62	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-metoxi-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClF ₃ N ₅ O: 464,2 (M+H); Medido: 464,2.
Comp 76	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina sal de ácido metanosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). Espectro de masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClF ₃ N ₅ O ₂ : 508,2 (M+H); Medido: 508,1.

Ejemplo 18**3-*terc*-butilo-5-[7-metoxi-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo]-isoxazol-4-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico (Compuesto # 70)****[0323]**

[0324] El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 1) de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 9, PASO A, y haciendo reaccionar después el compuesto resultante con ácido 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo J), de acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 25, PASO C y Ejemplo 26. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₂H₁₈F₃N₅O₂: 442,2 (M+H); Medido: 442,2.

[0325] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

5	Comp 81	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-metoxi-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).
		Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₅ O: 430,2 (M+H); Medido: 430,2.
10	Comp 112	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina sal de ácido metanosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 7,10 (s, 1H), 4,59 - 4,67 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 - 3,83 (m, J = 5,1, 3,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). Espectro de masas (. LCMS, ESI pos): Calculado para C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₂ : 474,2 (M+H); Medido: 474,2.
15		

Ejemplo 19**2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto # 73)****[0326]**

PASO A: 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [4-amino-2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-3-ilo]-amida y 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-amino-2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida

[0327] Ácido 3-*terc*-butilo-4-isoxazol-5-carboxílico (72,8 mg, 0,430 mmol, preparado como en el Ejemplo I, más arriba) se disolvió en DCM (2 ml) y DMF (10 ml) y cloruro de oxalilo (se añadieron 51,2 ml, 0,587 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml).

[0328] 2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-3,4-diamina (113 mg, 0,391 mmol, preparado como en el Ejemplo 16, Paso B) se disolvió en DCM (3 ml) y después se añadió DIEA (136 ml, 0,782 mmol). La solución de cloruro ácido preparado anteriormente se añadió gota a gota a la mezcla agitada, que después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatógrafió en una columna pre-envasada de 24-g de SiO₂, eluyendo con 0:1 - 3:2 EtOAc/hexanos para dar ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [4-amino-2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-3-ilo]-amida y ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-amino-2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₀H₁₈ClF₃N₄O₂: 439,1 (M+H); Medido: 439,1.

PASO B: 2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

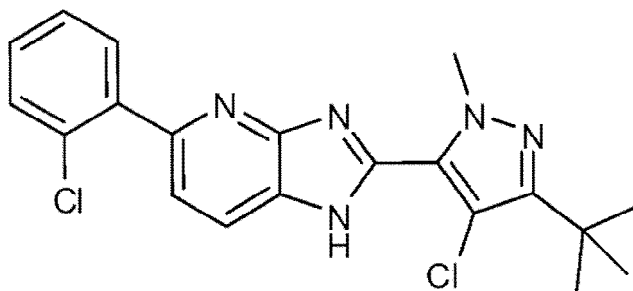
[0329] Ácido 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [4-amino-2-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-3-ilo]-amida (73,9 mg, 0,168 mmol, preparada como en el paso anterior) se disolvió en AcOH (1 ml) y la solución resultante se calentó a 100°C durante 14 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en POCl₃ (1 ml) y se calentó durante 16 h a 100°C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (~ 20 ml). Después de que el POCl₃ se había consumido, el precipitado se aisló por filtración y se lavó con H₂O (2 x 20 ml). El sólido se disolvió en DCM (25 ml) y la solución se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se cromatógrafió en una columna pre-

5 envasada de 24-g de SiO₂ eluyendo con 0:1 - 2:3 de EtOAc/hexanos, produciendo 2-(3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo)-4-cloro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,77 (m, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 1,43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C₂₀H₁₆ClF₃N₄O: 421,1 (M+H); Medido: 421,1.

5 Ejemplo 20

10 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-cloro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto # 23)

10 [0330]



25 PASO A: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilo)-amida

30 [0331] Una solución de 6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilamina (750 mg, 3,44 mmol) en THF (20 ml) se trató con NaH (413 mg, 10,3 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Simultáneamente una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (969 mg, 4,47 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B) en DCM (20 ml) se trató con oxalilo cloruro (390 ml, 4,47 mmol) y DMF (4 gotas) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de cloruro de ácido se concentró a sequedad a vacío, se recogió en THF (10 ml), y se añadió a la solución de anilida de sodio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml), y se extrajo dos veces con EtOAc (60 ml, 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 40 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 25 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 1 min, luego 1:99 a 3:17 v/v durante 40 min) para dar amida del ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilo) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: (br. s., 1H) 10,48, 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₁₄H₁₅BrClN₅O₃: 416,0 (M+H); Medido: 416,1.

40 PASO B: Ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [6-(2-cloro-fenilo)-3-nitro-piridina-2-ilo]-amida

45 [0332] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilo)-amida (200 mg, 0,480 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en DME (20 ml) y agua (5 ml) se trató con ácido 2-clorofenilborónico (78,8 mg, 0,504 mmol) y carbonato de cesio (469 mg, 1,44 mmol). La mezcla resultante se desgasificó a través de sonicación, se coloca en atmósfera de Ar, se trató con PdCl₂ (dppf)•DCM (19,6 mg, 0,0240 mmol), y se calentó a 90°C durante 3 h. Después se diluyó la mezcla enfriada con agua (40 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 20 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 10 min, luego 1:99 a 3:17 v/v durante 40 min) para producir ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [6-(2-clorofenilo)-3-nitro-piridina-2-ilo]-amida como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₀H₁₉Cl₂N₅O₃: 448,1 (M+H); Medido: 448,0.

55 PASO C: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-cloro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

60 [0333] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico-ácido [6-(2-cloro-fenilo)-3-nitro-piridina-2-ilo]-amida (157 mg, 0,350 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en ácido acético (5 ml) se trató con polvo de hierro (97,8 mg, 1,75 mmol) y se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla enfriada después se concentró a vacío, se recogió en agua (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 15 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 10 min, luego 1:99 a 3:17 v/v durante 40 min) para dar 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-cloro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₀H₁₉Cl₂N₅: 400,1 (M+H); Medido: 400,2.

65 [0334] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20 y sustituyendo reactivos adecuadamente

seleccionados y los sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

5	Comp 23	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-5-(2-clorofenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ : 400,1 (M+H); Medido: 400,2.
10	Comp 25	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-5-(2-fenilo-trifluorometoxi)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,85 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 1H), 7,47 - 7,70 (m, 4H), 4,17 (br s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClF ₃ N ₅ O: 450,1 (M+H); Medido: 450,2.
15	Comp 32	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-5-(2-fenilo-trifluorometilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina hidrocloruro ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,87 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClF ₃ N ₅ : 434,1 (M+H); Medido: 434,2.
20	Comp 33	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-5-(2-fluorofenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,39-8,53 (m, 1H), 7,84 - 7,98 (m, 2H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,25 - 7,47 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₀ H ₁₉ ClFN ₅ : 384,1 (M+H); Medido: 384,3.

25

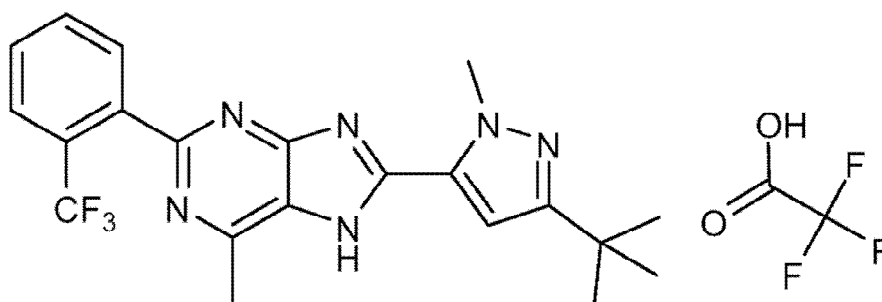
Ejemplo 21**8-(5-*terc*-Butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7*H*-purina sal de ácido trifluoroacéticoenk (Compuesto # 35)**

30

[0335]

35

40



45

PASO A: Ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)pirimidina-4-ilo]-amida

[0336] Una solución de 6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilamina (150 mg, 0,503 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 2, Paso A) en THF (10 ml) se trató con NaH (60,4 mg, 1,51 mmol, 60% dispersión en aceite), y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Cloruro de 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carbonilo (131 mg, 0,654 mmol) se añadió como una solución en THF (3 ml). Después de 15 min, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 15 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 v/v durante 40 min) para producir ácido 5-*terc*-butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida como un sólido vítreo incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,10 (s, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₂₁F₃N₆O₃: 463,2 (M+H); medido: 463,2.

60

PASO B: Ácido 5-*terc*-Butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [5-amino-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida

[0337] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [6-metilo-5-nitro-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida (226 mg, 0,490 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en etanol (10

65

ml) y agua (5 ml) se trató con cloruro de amonio (262 mg, 4,90 mmol) y polvo de hierro (137 mg, 2,45 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 h. El etanol se eliminó a vacío, y el residuo resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 20 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 v/v durante 40 min) para dar ácido 5-*terc*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [5-amino-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida como un sólido de color blanquecino. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₂₃F₃N₆O: 433,2 (M+H); Medido: 433,2.

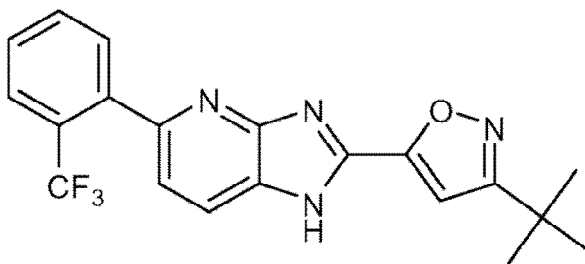
PASO C: 8-(5-*terc*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7H-purina sal del ácido trifluoroacético

[0338] Una solución de ácido 5-*terc*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [5-amino-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-pirimidina-4-ilo]-amida (45,8 mg, 0,106 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con CSA (49,2 mg, 0,213 mmol) y se calentó a 100°C bajo un condensador de reflujo durante 3 h. Después se diluyó la mezcla enfriada con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC en una columna C18 eluyendo con un gradiente lineal de 10-80% de CH₃CN en 0,1% TFA/H₂O durante 25 min a 8-(5-*terc*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-metilo-2-(2-trifluorometilo-fenilo)-7H-purina sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₂₁F₃N₆: 415,2 (M+H); Medido: 415,2.

Ejemplo 22

2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto # 31)

[0339]



PASO A: Ácido 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico (6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilo)-amida

[0340] Una solución de 6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilamina (500 mg, 2,29 mmol) en THF (10 ml) se trató con NaH (275 mg, 6,88 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Simultáneamente una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico (524 mg, 3,10 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo I) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (270 ml, 3,10 mmol) y DMF (2 gotas) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de cloruro de ácido se concentró a sequedad a vacío, se recogió en THF (10 ml), y se añadió a la solución de anilida de sodio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 40 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 25 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 1 min, luego 1:99 a 3:17 v/v durante 40 min) para dar ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico (6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilo)-amida del ácido como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: (br. s., 1H) 10,85, 8,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₁₃H₁₃BrN₄O₄: 369,0 (M+H); Medido: 369,0.

PASO B: 6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3-nitro-piridina-2-ilamina

[0341] Una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico (6-bromo-3-nitro-piridina-2-ilo)-amida (139 mg, 0,377 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en DME (15 ml) y agua (5 ml) se trató con ácido 2-trifluorometilfenilborónico (85,8 mg, 0,452 mmol) y carbonato de cesio (245 mg, 0,753 mmol). La mezcla resultante se des-gasificó a través de sonicación, se coloca en atmósfera de Ar, se trató con PdCl₂ (dppf)•DCM (15,4 mg, 0,019 mmol), y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml, 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 15 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 10 min, luego 1:99 a 3:17 v/v durante 40 min) para producir 6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3-nitro-piridina-2-ilamina en forma de un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para

$C_{12}H_8F_3N_3O_2$: 284,1 (M+H); Medido: 284,0.

PASO C: 3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

5 **[0342]** Una solución de 6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3-nitro-piridina-2-ilamina (69,0 mg, 0,244 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en THF (10 ml) se trató con NaH (29,2 mg, 0,731 mmol, 60% dispersión en aceite) a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico (49,5 mg, 0,292 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo L) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (25,5 ml, 0,292 mmol) y DMF (2 gotas) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se recogió en THF (10 ml) y se añadió a la solución de anilida de sodio. Se dejó que la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 15 min, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 4-g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 10 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 5 min, luego 1:99 a 1:9 v/v durante 40 min) para producir 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido blanco. Espectro de masas (LC-MS, APCI pos.): Calculado para $C_{20}H_{17}F_3N_4O_4$: 435,1 (M+H); Medido: 435,1.

PASO D: 2-(3-*terc*-Butilo-isoxazol-5-ilo)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

20 **[0343]** Una solución de 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-carboxílico [3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida (78,0 mg, 0,180 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en ácido acético (5 ml) se trató con polvo de hierro (50,1 mg, 0,898 mmol) y se calentó a 100°C durante 2 h. El volumen de ácido acético se redujo a 2 ml por concentración a vacío, y se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc (60 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 4-g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 10 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 5 min, luego 1:99 a 1:9 v/v durante 40 min) para dar 2-(3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido blanco. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : (br. s., 1H) 10,06, 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{20}H_{17}F_3N_4O$: 387,1 (M+H); Medido: 387,1.

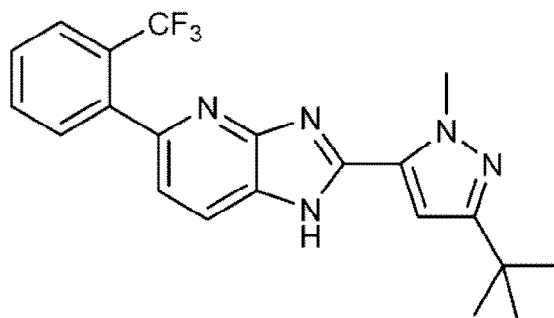
30 **[0344]** Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 22, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

35	Comp 26	2-(3- <i>terc</i> -Butilo-isoxazol-5-ilo)-5-(2-cloro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : (br. s., 1H) 10,64, 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,1,2,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{19}H_{17}ClN_4O$: 353,1 (M+H); Medido: 353,1.
40	Comp 27	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-cloro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,62 (m, 3H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{20}H_{20}ClN_5$: 366,1 (M+H); Medido: 366,3.
45	Comp 29	2-(3- <i>terc</i> -Butilo-isoxazol-5-ilo)-5-(2-trifluorometoxi-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : (br. s., 1H) 10,69, 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,1,2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 1,41 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$: 403,1 (M+H); Medido: 403,2.
50	Comp 30	2-(3- <i>terc</i> -Butilo-isoxazol-5-ilo)-5-(2-fluoro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 1,41 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{19}H_{17}FN_4O$: 337,1 (M+H); Medido: 337,2.
55	Comp 36	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-fluoro-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,35 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{20}H_{20}FN_5$: 350,2 (M+H); Medido: 350,2.

Ejemplo 23

60 **2-(5-*terc*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto # 34)**

65 **[0345]**



5

10

15 Paso A: Ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo)-[3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida

20 **[0346]** Una solución de 3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (200 mg, 0,706 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 22, Paso B) en THF (15 ml) se trató con NaH (84,7 mg, 2,12 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se trató con una solución de cloruro de 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo (156 mg, 0,777 mmol) como una solución en THF (6 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (35 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 20 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 5 min, luego 1:99 a 1:9 v/v durante 40 min) para producir ácido 5-*tert*-butilo-2--2H-pirazol-3-carboxílico metílico del ácido (5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo)-[3-nitro-6-(2-trifluorometilofenilo)-piridina-2-ilo]-amida como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₃₀H₃₂F₃N₇O₄: 612,3 (M+H); Medido: 612,1.

25

30

Paso B: 2-(5-*tert*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

35 **[0347]** Una solución de ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo)-[3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilo]-amida (339 mg, 0,554 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) se recogió en ácido acético (10 ml), se trató con polvo de hierro (124 mg, 2,22 mmol), y se calentó a 90°C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró a un volumen de 3 ml, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (75 ml, 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 20 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:19 v/v durante 5 min, luego 1:19 a 1:4 v/v durante 40 min) para dar 2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₁H₂₀F₃N₅:400,2 (M+H); Medido: 400,2.

40

45

[0348] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 23 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

50

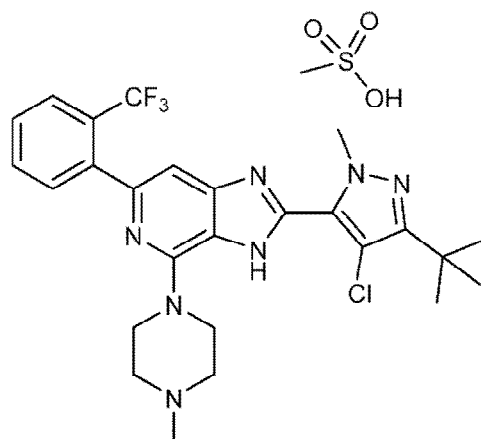
Comp 37	2-(5- <i>tert</i> -Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-5-(2-trifluorometoxi-fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 4,38 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O: 416,2 (M+H); Medido: 416,2.
--------------------	---

Ejemplo 24

55 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico (Compuesto # 28)

[0349]

60



5

10

15

20 PASO A: 6-cloro-2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-piridina-4-ilamina

25 **[0350]** Una solución de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina-4-ilamina (0,500 g, 2,40 mmol) en DMF (5 ml) se trató con K_2CO_3 (1,66 g, 12,0 mmol) y 1-metilpiperazina (0,267 ml, 2,40 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24-g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 15 ml/min; eluyente = EtOAc-hexanos, 3:1 v/v durante 5 min, a continuación, 3:1 a 1:0 v/v durante 40 min) para dar 6-cloro-2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-piridina-4-ilamina en forma de un sólido amarillo brillante. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 6,22 (s, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 4H), 2,49 - 2,55 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{10}H_{14}ClN_5O_2$: 272,1 (M+H); Medido: 272,1.

30

PASO B: 2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina

35 **[0351]** Una solución de 6-cloro-2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-piridina-4-ilamina (578 mg, 2,13 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con K_3PO_4 (2,03 g, 9,58 mmol), 1,1'-bis(fosfino di-*tert*-butilo)ferroceno (101 mg, 0,213 mmol), y ácido 2-trifluorometilfenilborónico (910 mg, 4,79 mmol). La mezcla resultante se desgasificó mediante sonicación, se añadió $Pd(OAc)_2$ (47,8 mg, 0,213 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (60 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 40 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 20 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 3:1 v/v durante 5 min, a continuación, 3:1 a 1:0 v/v durante 40 min) para producir 2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina en forma de un sólido naranja. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,02 (br. s., 2H), 3,46 - 3,52 (m, 4H), 2,44 - 2,50 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para $C_{17}H_{18}F_3N_5O_2$: 382,1 (M+H); Medido: 382,1.

40

45 PASO C: Ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida

50 **[0352]** Una solución de 2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina (240 mg, 0,630 mmol, preparado como se describe en el anterior paso) en THF (10 ml) se trató con NaH (75,6 mg, 1,89 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) a temperatura ambiente durante 1 h. Al mismo tiempo, una solución de ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (164 mg, 0,756 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (66,0 ml, 0,756 mmol) y DMF (2 gotas) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se recogió en THF (6 ml), y se añadió a la solución de anilida de sodio a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y se extrajo tres veces con EtOAc (25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 24 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 15 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 3:2 v/v durante 5 min, a continuación, 3:2 a 4:1 v/v durante 40 min) para producir ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida como un sólido naranja. Espectro de masas (LC-MS, APCI pos.): Calculado para $C_{26}H_{29}ClF_3N_7O_3$: 580,2 (M+H); Medido: 580,2.

60

PASO D: 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

65 **[0353]** Una solución de ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [2-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilo]-amida (300 mg, 0,517 mmol, preparado como se describe en el paso

anterior) en AcOH (10 ml) se trató con polvo de hierro (86,7 mg, 1,55 mmol) y se calienta a 100°C durante 5 h. La mezcla se concentró en vacío, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml), y se extrajo tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de 12 g SEPPARA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 10 ml/min; Eluyente = EtOAc-hexanos, 1:99 v/v durante 5 min, luego 1:99 a 3:17 v/v durante 40 min) para dar 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,99 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,30 (s, 7H), 2,59 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masa (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₆H₂₉ClF₃N₇: 532,2 (M+H); Medido: 532,2.

PASO E: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de ácido metanosulfónico

[0354] Una solución de 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (158 mg, 0,297 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en DCM (10 ml) se trató con ácido metanosulfónico (19,2 ml, 0,297 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a vacío, se trituroó con hexanos y se filtró. El sólido se secó y se colocó bajo alto vacío durante 30 min para producir 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de ácido metanosulfónico como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,52 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,64 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,45 - 3,58 (m, 2H), 3,26 (br s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,69 (s, 4H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C₂₆H₂₉ClF₃N₇: 532,2 (M+H); Medido: 532,2.

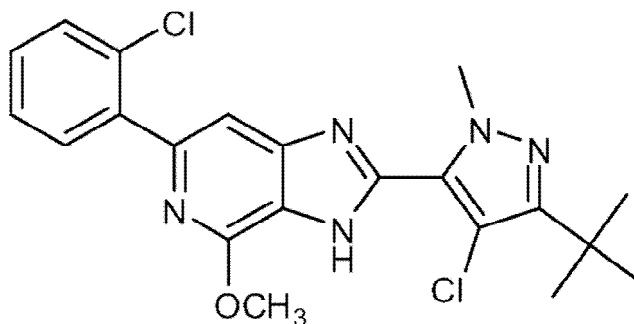
[0355] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

Comp 22	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-[4-piperidina-1-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9,95 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,21 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 1,72 (br. s., 6H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₇ H ₂₈ F ₃ N ₇ : 508,2 (M+H); Medido: 508,4.
Comp 24	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-[4-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,55 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,49 - 3,71 (m, 4H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.): Calculado para C ₂₇ H ₂₉ F ₃ N ₈ : 523,3 (M+H); Medido: 523,3.

Ejemplo 25

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto # 11)

[0356]



PASO A: 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina

[0357] A una solución agitada de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina-4-ilamina (20,0 g, 96,1 mmol) en MeOH (100 ml) se

añadió 0,5 M NaOMe en MeOH (423 ml, 211 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla resultante se concentró hasta ca. 1/3 del volumen y lentamente se vertió en solución saturada de NH₄Cl (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para producir un sólido de color tostado que se suspendió en hexano (500 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 10 min. El sólido resultante se recogió mediante filtración por succión y se secó bajo succión para dar 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina en forma de polvo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,39 (s, 1H), 6,28 (br s, 2H), 4,05 (s, 3H).

PASO B: 6-(2-cloro-fenilo)-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina

[0358] Una solución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina (8,90 g, 43,7 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en 1,4-dioxano (200 ml) y se agua (100 ml) se trató con CS₂CO₃ (35,6 g, 109 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (10,2 g, 65,5 mmol) bajo Ar. A la mezcla resultante se añadió Cl₂Pd (dppf)•DCM (3,50 g, 4,30 mmol) y la mezcla se calentó entonces a 90°C durante 15 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre sílice (0:100-50:50 EtOAc/hexanos) para dar un sólido blanco amarillento. El sólido se disolvió en EtOAc (200 ml) con calentamiento y se añadió hexano (150 ml). La solución resultante se concentró hasta que la solución se volvió turbia y se calentó para dar una solución transparente que se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales formados se recogieron mediante filtración por succión. Este procedimiento de recristalización se repitió dos veces para dar 6-(2-cloro-fenilo)-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,59-7,66 (m, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,11 (br s., 2H), 4,07 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₂H₁₀N₃O₃Cl: 280,0 (M+H), medido: 280,1.

PASO C: 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina

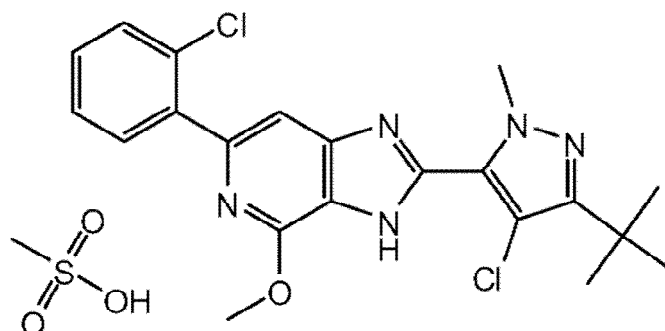
[0359] Una solución de 6-(2-cloro-fenilo)-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilamina (8,10 g, 29,0 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en THF (200 ml) se trató con NaH (3,47 g, 86,8 mmol, 60% dispersión en aceite) a 0°C durante 1 h. Simultáneamente una solución de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (6,90 g, 31,8 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo B) en DCM (200 ml) se trató con cloruro de oxalilo (3,2 ml, 36 mmol) y DMF (50 µl) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se secó a vacío durante 15 min se recogió en THF (20 ml) y se añadieron a la solución anilida de sodio anteriormente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El sólido resultante se suspendió en hexano (200 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 10 min y se recogió por filtración con succión dando ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [6-(2 cloro-fenilo)-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilo]-amida como un sólido de color tostado.

[0360] Una solución de ácido 5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico [6-(2-cloro-fenilo)-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilo]-amida (9,10 g, 32,6 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en AcOH (50 ml) se trató con polvo de hierro (6,80 g, 122 mmol) y se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc (100 ml). Después, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre sílice (0:100-100:0 EtOAc/hexano) para producir un sólido blanco. El sólido obtenido se disolvió en Et₂O (200 ml) con calentamiento y sonicación. Hexanos (50 ml) se añadieron y la mezcla resultante se concentró hasta que un precipitado comenzó a formarse. La solución se dejó a temperatura ambiente durante la noche y el sólido formado se recogió por filtración por succión para producir 2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,76-7,58 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₁H₂₁N₅OCl₂: 430,1 (M+H), medido: 430,2.

Ejemplo 26

2-(5-terc-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina sal de ácido metanosulfónico (Compuesto # 11)

[0361]

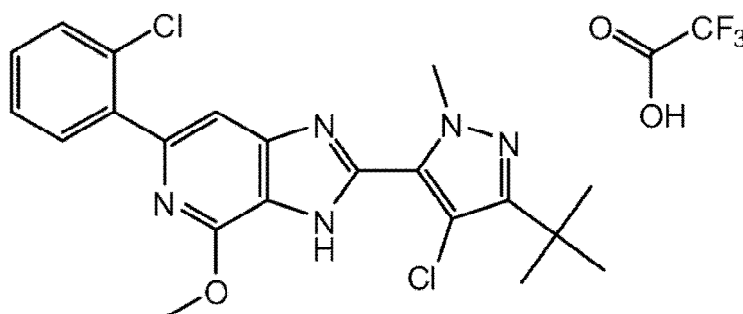


[0362] Una solución de 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (159 mg, 0,370 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 25) en DCM (10 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (35,6 mg, 0,370 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró al vacío y el sólido resultante se trituró con hexanos, se filtró, se lavó con hexanos, se secó al aire, y se colocó bajo alto vacío durante 30 min para producir 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de ácido metanosulfónico como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,64-7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,64 (m, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 4,75 - 4,81 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para C₂₁H₂₁N₅OCl₂: 430,1 (M+H), medido: 430,2.

Ejemplo 27

2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal del ácido trifluoroacético (Compuesto # 11)

[0363]



[0364] A una solución de ácido 5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-carboxílico [6-(2-cloro-fenilo)-2-metoxi-3-nitro-piridina-4-ilo]-amida (96,3 mg, 0,201 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 25, PASO C) en HOAc (10 ml), se añadió polvo de hierro (56,2 mg, 1,01 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 5 h. A continuación, el HOAc se retiró al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de 12 g SEPRA Si 50 SPE (sistema Isco: Caudal = 20 ml/min; eluyente = EtOAc/hexanos, 1:99 v/v durante 10 min, luego 1:99 a 1:4 v/v durante 40 min). El residuo resultante se purificó adicionalmente por RP-HPLC en una columna C18 eluyendo con un gradiente lineal de 40-100% CH₃CN en 0,1% TFA/H₂O durante 20 min para producir 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 7,69 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,37 - 7,46 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₁H₂₁N₅OCl₂: 430,1 (M+H), medido: 430,2.

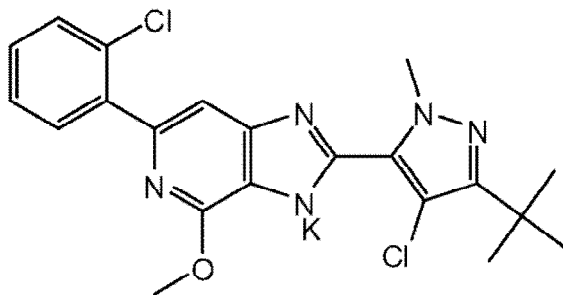
Ejemplo 28

2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de potasio (Compuesto # 11)

[0365]

5

10



15 **[0366]** A una solución de 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-
c]piridina (11,0 g, 25,7 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 25) en THF (20 ml) y MeOH (20 ml) a 0°C,
una solución de KOMe (1,90 g, 25,7 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El jarabe espeso resultante se secó en vacío a 80°C durante la
noche para producir 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-
c]piridina sal de potasio como una espuma blanca. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,66-7,69 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m,
20 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.)
Calculado para C₂₁H₂₁N₅OCl₂: 430,1 (M+H), medido: 430,2.

25

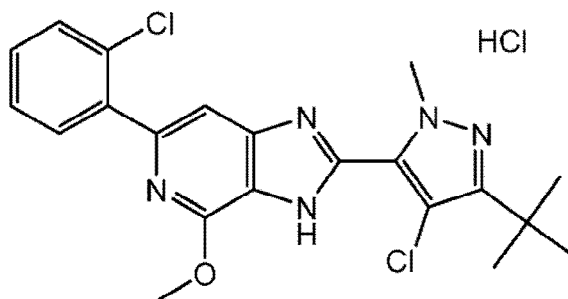
Ejemplo 29**2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-c]piridina
hidrocloruro (Compuesto # 11)**

30

[0367]

35

40

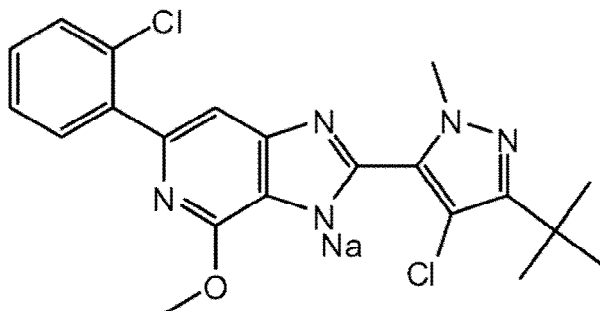


45 **[0368]** 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-c]piridina
hidrocloruro se preparó a partir de 2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-
imidazo[4,5-c]piridina preparada como se describe en el Ejemplo 25) de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2, PASO C sustituyendo 6M HCl en IPA con 2 M HCl en Et₂O. ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 7,69-7,65 (m, 1H), 7,53 -
7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 4,40 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.)
50 Calculado para C₂₁H₂₁N₅OCl₂: 430,1 (M+H), medido: 430,2.

Ejemplo 30**2-(5-*tert*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-c]piridina sal de
sodio (Compuesto # 11)****[0369]**

60

65



[0370] 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina sal de sodio se preparó a partir de 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina preparada como se describe en el Ejemplo 25) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa E. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OCl}_2$: 430,1 (M+H), medido: 430,2.

[0371] Siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 25-30 anteriores, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, los siguientes compuestos representativos de la presente invención se prepararon.

Comp 2	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometoxi-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,96-8,04 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 480,1 (M+H), medido: 480,3.
Comp 12	2-(5- <i>terc</i> -butilo-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,68 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 3H), 6,76 (br s, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$: 396,2 (M+H), medido: 396,2.
Comp 13	3- <i>terc</i> -butilo-5-[4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-isoxazol-4-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 442,2 (M+H), medido: 442,1.
Comp 14	3- <i>terc</i> -Butilo-5-[4-isopropoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo sal de ácido benenosulfónico $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,92-8,00 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 4H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 3H), 6,43 (spt, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$: 483,2 (M+H), medido: 483,1.
Comp 15	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 5,09 a 5,21 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$: 523,2 (M+H), medido: 523,2.
Comp 16	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-isopropoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de ácido benenosulfónico $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,93-7,98 (m, 1H), 7,76 - 7,88 (m, 4H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 6,33 (spt, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,51 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$: 492,2 (M+H), medido: 492,0.
Comp 17	3- <i>terc</i> -butilo-5-[6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,63-7,70 (m, 3H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 4,76 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$: 421,2 (M+H), medido: 421,3.

(continua)

Comp 18	2-(2-metilo-6,6-espirociclohexilo-2,4,5,6-tetrahydro-ciclopenta-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-cloro-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,66-7,71 (m, 1H), 7,55 (br. s., 2H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,68 - 1,82 (m, 4H), 1,46 - 1,63 (m, 6H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O: 448,2 (M+H), medido: 448,3.
Comp 19	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de ácido metanosulfónico ¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,22 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) Calculado para C ₂₃ H ₂₀ ClF ₆ N ₅ O: 532,1 (M+H), medido: 532,2.
Comp 20	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-(2-metoxi-etoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de ácido benzenosulfónico ¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,85 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 3H), 5,26 - 5,34 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,86 - 3,94 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClF ₃ N ₅ O ₂ : 508,2 (M+H), medido: 508,2.
Comp 21	3- <i>terc</i> -butilo-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo sal de ácido benzenosulfónico ¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,92-7,97 (m, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 4H), 7,71 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 5,42 (dt, J = 4,0, 2,3 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,89 - 3,95 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₂ : 499,2 (M+H), medido: 499,1.
Comp 43	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-fluorofenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₀ H ₁₉ ClFN ₅ : 384,1 (M+H), medido: 384,3.
Comp 46	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina clorhidrato ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClF ₃ N ₅ : 434,1 (M+H), medido: 434,2.
Comp 48	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-fluorofenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 2H), 4,39 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₁₇ H ₁₀ ClF ₄ N ₅ : 396,1 (M+H), medido: 396,3.
Comp 77	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-fluorofenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 8,11 - 8,23 (m, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,36 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₂₁ ClFN ₅ O: 414,2 (M+H); Medido: 414,0.
Comp 78	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-fluoro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-metoxi-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de ácido metanosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,70 (m, J = 7,1, 4,5 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₂ H ₂₁ F ₄ N ₅ O: 448,2 (M+H); Medido: 448,2.
Comp 89	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,70 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 5,14 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₅ O: 498,1 (M+H); Medido: 498,1.
Comp 90	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-(2-trifluorometoxifenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 3H), 5,17 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₃ H ₂₀ ClF ₆ N ₅ O ₂ : 548,1 (M+H); Medido: 548,1.

(continua)

Comp 91	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2- <i>f</i> luorofenilo)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3 <i>H</i> -imidazo sal[4,5- <i>c</i>]piridina de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 8,07 a 8,19 (m, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 3H), 5,21 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₂ H ₂₀ ClF ₄ N ₅ O: 482,1 (M+H); Medido: 482,1.
Comp 92	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-fluorofenilo)-4-isopropoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 8,04 - 8,16 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 3H), 5,60 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₃ H ₂₅ ClFN ₅ O: 442,2 (M+H); Medido: 442,1.
Comp 93	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-isopropoxi-6-(2-trifluorometoxi-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 3H), 5,57 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClF ₃ N ₅ O ₂ : 508,2 (M+H); Medido: 508,1.
Comp 97	2-[4-cloro-5-(2-fluoro-1,1-dimetilo-etilo)-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo]-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 4,63 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 1,41 (d, J = 1,7 Hz, 6H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O: 448,1 (M+H); Medido: 448,1.
Comp 98	6-(2-cloro-fenilo)-2-(5-isopropilo-tiofen-3-ilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,88-7,98 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 3H), 4,12 - 4,17 (m, 3H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 1,36 - 1,40 (m, 6H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ OS: 384,0 (M+H), medido: 384,1
Comp 99	2-[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio (4- <i>terc</i> -butilo-furan-2-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,70 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ : 382,1 (M+H); Medido: 382,1.
Comp 100	2-(1- <i>terc</i> -butilo-5-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,76 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O: 396,2 (M+H); Medido: 396,1.
Comp 101	2-(5-Bromo-4- <i>terc</i> -butilo-furan-2-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo sal[4,5- <i>c</i>]piridina de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,69 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₁ H ₁₉ BrClN ₃ O ₂ : 460,0 (M+H); Medido: 460,0.
Comp 102	(2-1- <i>terc</i> -butilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 8,15 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O: 382,1 (M+H); Medido: 382,1.
Comp 105	6-(2-cloro-fenilo)-2-(4-isopropilo-tiofen-2-ilo)-4-metoxi-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,73-7,79 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,02 (sept., J = 7,04 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 7,04 Hz, 6H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ OS: 384,0 (M+H), medido: 384,1
Comp 106	2-(5-Bromo-4- <i>terc</i> -butilo-furan-2-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₀ H ₁₇ BrClN ₃ O: 430,0 (M+H); medido: 430,0.

(continúa)

5	Comp 107	2-(1- <i>terc</i> -butilo-5-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina sal de sodio ¹ H-RMN (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ: 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,63 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculado para C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ : 366,2 (M+H); medido: 366,1.
10	Comp 108	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ : 400,1 (M+H), medido: 400,1.
15	Comp 109	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-etoxi-3H-imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,67 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 4,65 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O: 444,1 (M+H), medido: 444,1.
20	Comp 111	2-(4- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,67 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O: 396,2 (M+H), medido: 396,1.

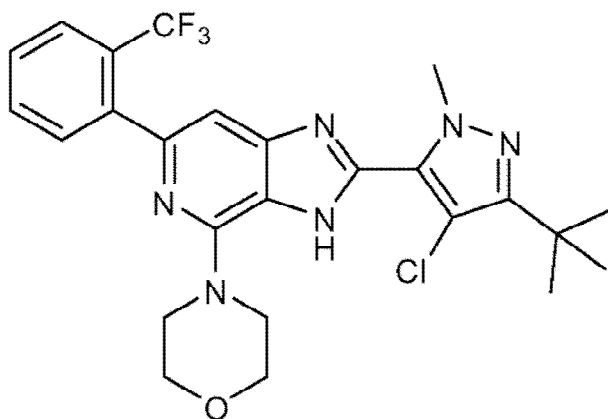
Ejemplo 31**2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-4-morfolina-4-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto # 59)**

[0372]

40

45

50

**PASO A: 6-Cloro-2-morfolina-4-ilo-3-nitro-piridina-4-ilamina**

[0373] A una solución de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina-4-ilamina (970 mg, 4,66 mmol) en DMF (5 ml), K₂CO₃ (3,20 g, 23,0 mmol) se añadió, seguido de la adición de morfolina (0,410 ml, 4,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre sílice (0:100-50:50 EtOAc-hexanos) para dar 6-cloro-2-morfolina-4-ilo-3-nitro-piridina-4-ilamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,99-6,20 (m, 3H), 3,72 - 3,82 (m, 4H), 3,40 - 3,50 (m, 4H).

PASO B: 2-Morfolina-4-ilo-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina

[0374] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, Paso B y Suita sustituyendo Bly seleccionados y

reactivos sustituido, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, 2-morfolina-4-ilo-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-4-ilamina se preparó a partir de 6-cloro-2-morfolina-4-ilo-3-nitro- piridina-4- ilamina (preparada como se describe en el paso anterior). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,05 (br. s., 2H), 3,73 - 3,81 (m, 4H), 3,44 - 3,52 (m, 4H).

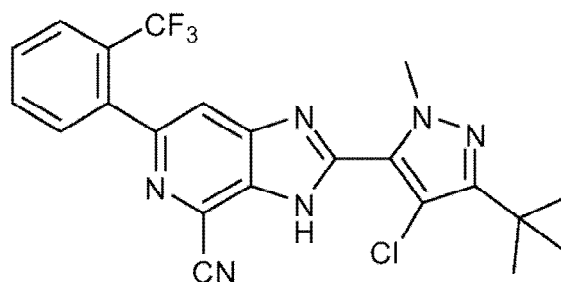
PASO C: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-morfolina-4-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

[0375] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, PASO C, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales de partida y condiciones como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-4-morfolina-4-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina se preparó. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,76-7,80 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 4,15 - 4,21 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,81 - 3,87 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₂₆ClF₃N₅O: 419,2 (M+H), medido: 419,4.

Ejemplo 32

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-bonitrilo car-(Compuesto # 60)

[0376]



PASO A: 4-Amino-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-carbonitrilo

[0377] Una solución de 4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (186 mg, 0,937 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con K₃PO₄ (1,00 g, 5,10 mmol), ácido 2-trifluorometilfenilborónico (178 mg, 0,937 mmol), 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno (60,5 mg, 0,128 mmol) y Pd(OAc)₂ (28,6 mg, 0,128 mmol). La mezcla resultante se agitó 80°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre sílice (0:100-100:0 EtOAc-hexanos) para producir 4-amino-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-carbonitrilo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (m, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,04 (s, 1H).

PASO B: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonitrilo

[0378] 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonitrilo se preparó a partir de 4-amino-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-carbonitrilo (preparado como se describe en el anterior paso) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, PASO C. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94-7,97 (m, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 4,61 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado Para C₂₂H₁₈ClF₃N₆: 459,1 (M+H), Medido: 459,2.

[0379] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 32 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

<p>5</p> <p>Comp 59</p>	<p>2-(5-<i>terc</i>-butilo-4-cloro-2-metilo-2<i>H</i>-pirazol-3-ilo)-7-morfolina-4-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>c</i>]piridina</p> <p>¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).</p> <p>Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₂₆ClF₃N₅O: 419,2 (M+H), medido: 419,4.</p>
<p>10</p> <p>Comp 60</p>	<p>2-(5-<i>terc</i>-butilo-4-cloro-2-metilo-2<i>H</i>-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>c</i>]piridina 4-carbonitrilo sal de ácido bencenosulfónico</p> <p>¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (s, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 4H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).</p> <p>Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₂H₁₈ClF₃N₆: 459,1 (M+H), medido: 459,2.</p>

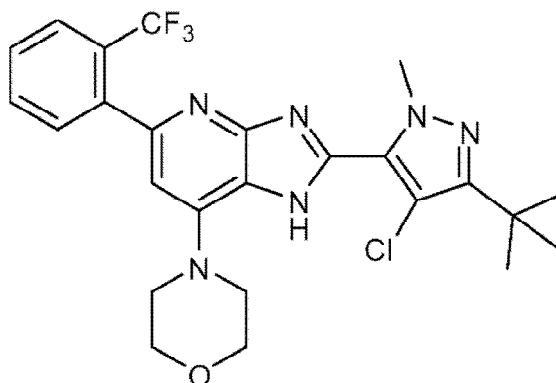
15

Ejemplo 33

20

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-morfolina-4-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Compuesto # 61)

[0380]



45

PASO A: 4-Morfolina-4-ilo-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina

50

[0381] A una solución de 4-cloro-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina (900 mg, 2,83 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1) en DMF (5 ml), se añadió K₂CO₃ (1,90 g, 14,0 mmol) seguido de la adición de morfolina (0,240 ml, 2,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre sílice 0:100-50:50 EtOAc/hexanos para producir 4-morfolina-4-ilo-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para espectro de masas calculado para C₁₆H₁₅F₃N₄O₃ (LCMS, ESI pos.): 369,1 (M+H), medido: 369,1.

55

PASO B: 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-morfolina-4-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

60

[0382] Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-7-morfolina-4-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina se preparó a partir de 4-morfolina-4-ilo-3-nitro-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-piridina-2-ilamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,98 - 4,05 (m, 4H), 3,90 - 3,97 (m, 4H), 1,45 (s, 9H) espectro de masas (LCMS, APCI pos) calculado para C₂₅H₂₆ClF₃N₆O: 519,3 (M+H), medido: 519,3.

65

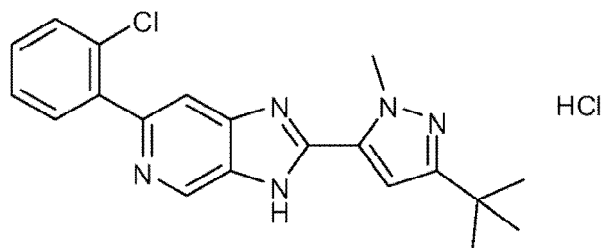
[0383] Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 33 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

5	Comp 61	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-morfolina-4-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,93 - 7,98 (m, 1H), 7,78 - 7,88 (m, 1H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,13 - 4,33 (m, 4H), 4,02 - 4,07 (m, 3H), 3,87 - 3,95 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₆ ClF ₃ N ₆ O: 519,3 (M+H), medido: 519,3.
10	Comp 63	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-piperidina-1-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -(Br. s., 4H) 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 7,63 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 4,13, 4,10 (s, 3H), 1,67 (br. s., 6H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₆ H ₂₈ ClF ₃ N ₆ : 517,2 (M+H), medido: 517,3.
15	Comp 63	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-7-piperidina-1-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina sal de ácido benenosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: ¹ H-RMN (MeOH) δ: 7,93-7,98 (m, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 4H), 7,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 4,25 - 4,33 (m, 4H), 4,13 - 4,18 (m, 3H), 1,82 - 1,92 (m, 6H), 1,45 (s, 9H) Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₆ H ₂₈ ClF ₃ N ₆ : 517,2 (M+H), medido: 517,3.
20	Comp 64	3- <i>terc</i> -butilo-5-[4-morfolina-4-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-isoxazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,26 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,80 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 1,49 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ : 497,2 (M+H), medido: 497,1.
25	Comp 64	3- <i>terc</i> -butilo-5-[4-morfolina-4-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-isoxazol-4-carbonitrilo sal de ácido benenosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 7,93-7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,89 (m, 5H), 7,38 - 7,46 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 4,37 - 4,44 (m, 4H), 3,91 - 3,99 (m, 4H), 1,50 - 1,57 (m, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ : 497,2 (M+H), medido: 497,1.
30	Comp 65	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-[4-morfolina-4-ilo-6-(2-triflorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,21 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 4,16 (s, 3H), 3,81 - 3,88 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₇ O: 510,2 (M+H), medido: 510,3.
35	Comp 65	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-[7-morfolina-4-ilo-5-(2-trifluorometilo-fenilo)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-2-ilo]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo sal de ácido benenosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,93-7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,88 (m, 5H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 4,32 - 4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 3H), 3,90 - 3,97 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₇ O: 510,2 (M+H), medido: 510,3.
40	Comp 66	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-pirrolidina-1-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (s, 4H), 1,98 - 2,02 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₆ ClF ₃ N ₆ : 505,2 (M+H), medido: 505,3.
45	Comp 66	2-(5- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-4-pirrolidina-1-ilo-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina sal de ácido benenosulfónico ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,92-7,97 (m, 1H), 7,70 - 7,87 (m, 5H), 7,37 - 7,45 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 4,05 - 4,32 (m, 7H), 2,15 - 2,24 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₅ H ₂₆ ClF ₃ N ₆ : 505,2 (M+H), medido: 505,3.
50		
55		

60 **Ejemplo 34****2-(5-*terc*-Butilo-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (compuesto # 41)**

[0384]

65



PASO A: Ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (2-bromo-5-nitro-piridina-4-ilo)-amida

15 **[0385]** Una solución de 2-bromo-5-nitro-piridina-4-ilamina (62 mg, 0,28 mmol) en THF (5 ml), se trató con NaH (34 mg, 0,85 mmol) bajo Ar. La solución resultante se agitó durante 10 min y después se trató con cloruro de 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carbonilo (62 mg, 0,31 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se purificó por aplicación directa a las placas de TLC preparativa de sílice (2,000 micras) y se eluyó con 3:7 de EtOAc-hexanos para producir ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (2-bromo-5-nitro-piridina-4-ilo)-amida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,2 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 1,34 (s, 9H).

PASO B: 6-Bromo-2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

25 **[0386]** Una solución de ácido 5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-carboxílico (2-bromo-5-nitro-piridina-4-ilo)-amida (79,8 mg, 0,183 mmol, preparado como se describe en el paso anterior) en ácido acético (1 ml) se trató con polvo de Fe (102 mg, 1,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), H₂O (10 ml), se concentró, y el residuo resultante se secó a vacío para dar 6-bromo-2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,0 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

PASO C: 2-(5-*tert*-Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

35 **[0387]** Una solución de 6-bromo-2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (50 mg, 0,15 mmol, preparado como se describe en el paso anterior), ácido 2-clorofenilborónico (47 mg, 0,30 mmol), 2 M Na₂CO₃ (0,60 ml, 1,2 mmol) y DME (1 ml) se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se purificó por aplicación directa a las placas de TLC preparativa de sílice (2,000 micras) y se eluyó con 3:7 de EtOAc-hexanos para dar 2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

45 **[0388]** Una solución de 2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-clorofenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (22,6 mg, 0,061 mmol, como se ha preparado anteriormente) en Et₂O (1 mL) se trató con 1 M HCl en Et₂O (0,068 ml, 0,068 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró. El residuo se secó a vacío para dar 2-(5-*tert*-butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]clorhidrato de piridina. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,63 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₀H₂₀ClN₅: 366,1 (M+H), medido: 366,2.

50 **[0389]** Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 34 anterior, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y sustituidos, materiales y condiciones de partida como sería fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención.

55	Comp 39	2-(5- <i>tert</i> -Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometoxi-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 - 7,85 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O: 416,2 (M+H), medido: 416,3
60	Comp 40	2-(5- <i>tert</i> -Butilo-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,63 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ : 400,2 (M+H), medido: 400,3.

65

(continúa)

5	Comp 42	2-(5- <i>terc</i> -Butilo-2-metilo-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)-6-(2-fluoro-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₀ H ₂₀ FN ₅ : 350,2 (M+H), medido: 350,3
10	Comp 44	3- <i>terc</i> -butilo-5-[6-(2-fluoro-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 1H), 7,35 - 7,51 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ : 375,2 (M+H), medido: 375,4
15	Comp 45	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-[6-(2-trifluorometilo-fenilo)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 2H), 7,68 - 7,76 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₆ : 425,2 (M+H), medido: 425,2
20	Comp 47	3- <i>terc</i> -butilo-1-metilo-5-(6-fenilo-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridina-2-ilo)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 - 7,95 (m, J = 6,7, 2,9 Hz, 2H), 7,61 - 7,70 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado Para C ₂₁ H ₂₀ N ₆ : 357,2 (M+H), medido: 357,4

Ejemplo 35

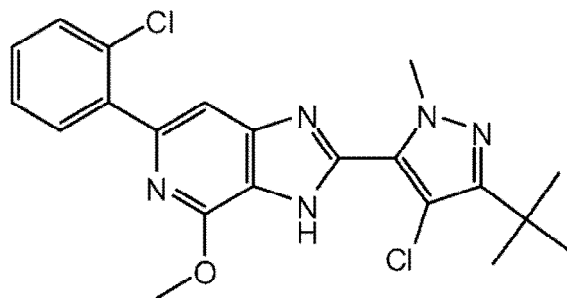
25 2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2*H*-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto # 11)

[0390]

30

35

40

Paso A: Acetato de 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-carboxilato

45 **[0391]** Un matraz de cuatro cuellos de fondo redondo de 5-L, equipado con agitador de cabeza de aire, entrada de nitrógeno de presión positiva, termopar, y embudo de adición se cargó con acetato de 3-*terc*-butilo-1-metilo-1*H*-pirazol-5-carboxilato (250 g, 1,19 mol) en diclorometano (2,5 L). La solución resultante se enfrió a 10°C con un baño de hielo húmedo. Se añadió cloruro de sulfuro (149 ml, 1,49 mol) a través de embudo de adición tal que mantuvo la temperatura entre 21-31°C. Después, la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Un matraz de cuatro cuellos de 12-L, separado equipado con agitador de aire superior y termopar, se cargó H₂O (3,75 L) y se enfrió a 10°C. Después, se añadió esta mezcla a través de un embudo de adición, manteniendo la temperatura por debajo de 32°C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 1 L). La capa orgánica se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ (saturado, 2 x 2 l), salmuera (1,25 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar acetato de 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco. ¹H RMN (cloroformo-*d*) δ: 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 1,29 - 1,49 (m, 12H)

Paso B: Ácido 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-carboxílico

60 **[0392]** Un matraz de cuatro cuellos de fondo redondo de 12-L, equipado con una sobrecarga agitador de aire, entrada de nitrógeno de presión positiva, termopar, y embudo de adición se cargó con etilo 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-carboxilato (282 g, 1,15 mol) y EtOH (4,3 L). 3M NaOH (960 ml, 2,87 mol) se añadió en una porción y la suspensión resultante comenzó a aclarar inmediatamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y produjo una solución turbia. La solución turbia se evaporó y la suspensión acuosa resultante se diluyó con H₂O (2 L). La solución básica se acidificó a pH ~ 2 con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 800 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar ácido 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-

65

metilo-1H-pirazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (cloroformo-d) δ: 4,11 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

Paso C: Cloruro de 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxilo

[0393] Un matraz de cuatro cuellos de fondo redondo de 3-L, equipado con agitador magnético, entrada de nitrógeno de presión positiva, de salida de gas en una de sodio lavador bicarbonato, termopar, y embudo de adición se cargó con ácido *terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxílico (99,68 g, 0,460 mol), tolueno (1,50 L), y dimetilformamida (1,78 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (41,50 ml, 60,71 g, 0,469mol) a través de embudo de adición durante 15 min, y se observó un aumento de temperatura a 23°C, con liberación de gases importante pero controlada. La mezcla resultante era inicialmente turbia, pero se volvió transparente después de 30 min. La mezcla se concentró para dar cloruro de 3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxilo como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ: 1,40 (s, 9 H), 4,04 (s, 3 H)

Paso D: 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina

[0394] Un matraz de cuatro cuellos de fondo redondo de 5-L, equipado con agitador, entrada de nitrógeno de presión positiva, de 500 ml embudo de adición con salida de nitrógeno y un termopar, se cargó con 2,6-dicloro-3-nitropiridina-4-amina (150,0 g, 0,72 mol) y MeOH (1,50 L) y la suspensión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente. NaOCH₃ (solución al 25% en MeOH, 260 ml, 1,155 mol) se cargó al embudo de adición y se añadió durante 30 min (la temperatura no excediera de 32°C). La suspensión roja resultante se agitó durante 1 h, después se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 L (con MeOH) y se evaporó hasta casi sequedad en un evaporador rotatorio. La suspensión roja resultante se diluyó con cloruro de amonio acuoso (1,75 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 900 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml), la capa de agua se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida a 60°C para dar 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (cloroformo-d) δ: 6,36 (s, 1H) (br. s., 2H), 6,14, 4,04 (s, 3H)

Paso E: 6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina

[0395] Un matraz de cuatro cuellos de fondo redondo de 5 L equipado con agitador mecánico, condensador de agua con entrada de nitrógeno, termopar, y el tapón se cargó con 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-4-piridinamina (125,30 g, 0,615 mol), ácido 2-clorofenilborónico (116,36 g, 0,744 mol), carbonato de sodio (164,97 g, 1,54 mol), tolueno (1,80 L), agua (0,8 L), y etanol (0,625 L) y la mezcla resultante se agitó para lograr una suspensión de color rojo. La suspensión se calentó a un reflujo suave durante 15 min a la solución de desgasificación y luego la temperatura se bajó a 60°C. La mezcla resultante se trató con (1,1'-bis-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaladio (II) cloruro (40,8 g, 61 mmol) y la temperatura aumentó a 69°C, generando un reflujo suave. La temperatura a la 60°C y la agitación se continuó durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó en agua (2 L) y acetato de etilo (1 L), después se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo (1 L). se dividieron las capas de filtrado y la acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 500 ml). se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentró para producir un aceite oscuro. El aceite oscuro se disolvió en diclorometano y se suspendió con gel de sílice (325 g). La suspensión se cargó en una columna BIOTAGE 150M (2,5 kg de sílice) y se eluyó con diclorometano (3 l) y acetato de etilo diclorometano 1:19 (9 L). las fracciones de pureza adecuada se concentraron, por último a partir de heptano (500 ml), produciendo el compuesto de título como un residuo. El residuo (282 g) se trituró con MTBE (0,50 L), se calentó en baño de agua a 40°C durante 30 min, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5 L agitado mecánicamente después se diluyó con heptano (2 L). La suspensión resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó con MTBE-heptano (1:9, 500 ml) y heptano (500 ml), después se secó en horno de vacío a 50°C durante 45 min para producir 6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,62 (s, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 6,14 (br. s., 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H)

Paso F: 3-*terc*-butilo-4-cloro-N-(6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilo)-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida

[0396] Un matraz de cuatro cuellos de fondo redondo de 5 L equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de adición con tapón, y un termopar, se cargó 6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina (111,40 g, 0,398 mol) y tetrahidrofuran (1,90 L). La mezcla resultante se enfrió a 3°C en baño de hielo-agua y después se trató con hidruro de sodio (31,85 g, 0,796 mol) con cuidado en una porción con una reacción exotérmica a 7°C observó, para producir una suspensión de color rojo oscuro. Esta suspensión se enfrió a 1°C y se añadió una solución de cloruro de 3-*terc*-butilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonilo (113,05 g, 0,438 mol) en tetrahidrofurano (0,275 L) gota a gota mediante embudo de adición durante 30 min, con una reacción exotérmica a 10°C observada. El baño de hielo se drenó y la mezcla resultante llegó a 8°C durante 30 min. Después, la mezcla resultante se vertió en cloruro de amonio saturado (2,5 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 L, 2 x 1 L). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 L) y se secaron (MgSO₄) durante la noche, la protección de la luz. Las fases orgánicas se concentraron para dar un compuesto del título como un residuo. El residuo se trituró con heptano (2,25 L) a 60°C durante 30 min, y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente mientras se protegió de la luz. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con heptano (250 ml), y se secaron en un horno de vacío (50°C) durante 5 h

para dar 3-*terc*-butilo-4-cloro-N-(6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilo)-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)³ δ 1,41 (s, 9 H), 4,10 (s, 3 H), 4,12 (s, 3 H), 7,34 - 7,43 (m, 2 H), 7,47-7,55 (m, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 10.13 (br. s., 1 H)

5 Paso G: N-(3-amino-6-(2-clorofenilo)-2-metoxipiridina-4-ilo)-3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida

[0397] Una botella Parr recubierta de plástico de 2,25 L se cargó con 3-*terc*-butilo-4-cloro-N-(6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilo)-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida (55,30 g, 0,115 mol) y acetato de etilo (0,55 L). A la suspensión resultante se le añadió una suspensión de 5% de Pt (sulfurado)/C (2,80 g) en acetato de etilo (~ 20 ml). La mezcla resultante se agitó bajo 35-40 psi de gas hidrógeno, recargando con gas de hidrógeno como sea necesario. Después de 3 h, cesó la absorción de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de CELITE para eliminar el catalizador y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para producir N-(3-amino-6-(2-clorofenilo)-2-metoxipiridina-4-ilo)-3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-D)³ 1,42 (s, 9 H), 3,98, 4,06 (s, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 7,27 (br s, 2 H)- 7,35 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 7,83, 1,22 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,63 (dd, J = 7,58, 1,71 Hz, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H)

Paso H: 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina

[0398] Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 2-L equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo con salida de nitrógeno, entrada de nitrógeno de presión positiva y un termopar, se cargó con N-(3-amino-6-(2-clorofenilo)-2-metoxipiridina-4-ilo)-3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida (156,2 g, 0,346 mol) y AcOH (glacial, 780 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 2 h. A continuación, la mezcla resultante se enfrió a 50°C, se transfirió a un matraz de fondo redondo de un cuello y se concentró en un evaporador rotatorio (baño a 50°C). El sólido pastoso naranja resultante se disolvió en EtOAc (1,5 L) y se añadió a un embudo de separación que contenía bicarbonato sódico acuoso saturado (2 l) y EtOAc (1,5 l). El pH de la fase acuosa era todavía ácida, y se ajustó con 50% p/p de NaOH (~ 10 ml) a pH 8-9, y de nuevo a neutro con HCl acuoso (2 M, 120 ml) a un pH final de 6-8. La capa orgánica turbia se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas turbias se calentaron en un baño de 50°C con agitación suave y dentro de 1-2 min, una solución de color naranja claro como resultado. La capa orgánica caliente se lavó rápidamente con salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄) con calentamiento ocasional durante todo el proceso de secado, se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en reposo y luego se volvió a disolver con diclorometano para producir una mezcla turbia. El concentrado resultante se cargó en BIOTAGE el 150M (2,5 kg de sílice, humedecido previamente con heptano 4 L) y se eluyó con heptano (4 L), 10% de EtOAc en heptano (12 L), y finalmente 20% de EtOAc en heptano (16 L), mediante el cual se recogieron fracciones de pureza adecuadas y se concentraron para dar el compuesto del título.

[0399] La purificación final se vió afectada mediante el uso de un 3-L un matraz de fondo redondo, al que se añadió 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina (166 g), junto con heptano (1,66 L). El matraz se arremolinó en un baño de rotovapor a 45-48°C durante 15 min, los lados del matraz se rasparon y el remolino continuó durante 15 min adicionales. El calor se apagó, se añadió hielo al baño y el contenido se arremolinó hasta que se alcanzó la temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano (100 ml), y se secó en un horno de vacío (50°C) durante 16 h para dar 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (br. s., 1H) 10,25, 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,28 - 7,43 (m, 2H), 4,37 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 1,45 (s, 9 H). RMN Nota: Múltiples señales observadas para algunas resonancias ya sea debido a tautomerización de anillo de imidazol o rotación de enlace simple restringida.

[0400] El producto preparado como se describe anteriormente se determinó por difracción de rayos X a la forma cristalina. Más particularmente, la pXRD de una muestra del producto de color blanco, preparado como se ha descrito anteriormente, se empaquetó en un soporte de fondo cero y se escaneó en condiciones ambientales de temperatura y humedad. La muestra se escaneó desde 3 hasta 35° en 2θ con un tamaño de paso de 0,0165° en 2θ con una exploración continua y un tiempo de recuento de 10,16 seg. La velocidad de escaneo efectivo era 0,2067°/s. La tensión de instrumento y la configuración actual fueron de 45 kV y 40 mA.

[0401] La forma cristalina de 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina, preparado como se describe anteriormente, se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende los picos, que se enumeran en la Tabla XRD-1, a continuación.

Tabla XRD-1: Picos PXRD

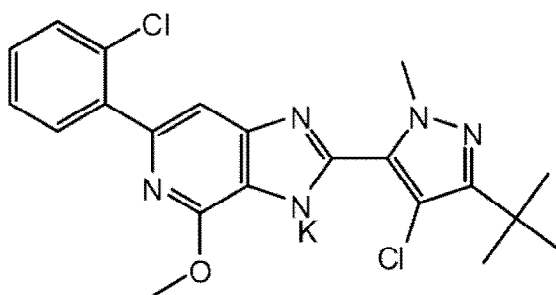
Pos. [°2θ]	Espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
8,54	10,352	100
11,19	7,909	19
12,88	6,872	27
15,27	5,804	8
15,94	5,559	88
18,42	4,816	5
20,31	4,372	9
22,25	3,995	23
23,43	3,797	28
24,19	3,680	12
25,71	3,465	17
28,24	3,160	9
29,78	3,000	9

[0402] Preferiblemente, la forma cristalina de 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina, preparada como se describe anteriormente, se caracteriza por su patrón de pXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 10%, más preferiblemente picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 20%.

Ejemplo 36

2-(5-*terc*-butilo-4-cloro-2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-6-(2-cloro-fenilo)-4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina potasio (Compuesto # 11)

[0403]



[0404] Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml, se cargó con 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4 metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina (1,99 g, 4,27 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 35 anterior), tetrahidrofurano (4,00 ml), y metanol (4,00 ml) para dar una solución. La solución se trató con metóxido de potasio (~ 25% p/p en metanol, 1,20 ml, 4,28 mmol). Después, la solución resultante se concentró para producir de potasio de 2-(3-*terc*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-(2-clorofenilo)-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridina-3-ide como una espuma amarilla. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,71 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)

Ejemplo Biológico 1:

Ensayo funcional canino TRPM8 in vitro

[0405] La actividad funcional de compuestos representativos de la fórmula (I) de la presente invención se cuantificó midiendo los cambios en la concentración de calcio intracelular usando un colorante fluorescente sensible a Ca²⁺. Los cambios en la señal fluorescente se controlaron mediante un lector de placas de fluorescencia, ya sea un FLIPR™ (Molecular Devices) o FDSS (Hamamatsu). Los aumentos de Ca²⁺ + concentración intracelular se detectaron fácilmente tras la activación con icilina.

[0406] Células HEK293 que expresan de forma estable TRPM8 canino se cultivaron de forma rutinaria como monocapas en medio esencial mínimo de Dulbecco suplementado con 10% FBS, 2 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomina y 400 mg/ml de G418. Las células se mantuvieron en 5% de

CO₂ a 37°C. A las 24 h antes del ensayo, las células se sembraron en pared negra, placas de 384 pocillos recubiertas de poli-D-lisina a base clara (BD Biosciences, NJ, EE.UU.) a una densidad de 5.000 células por pocillo en medio de cultivo y se cultivó durante la noche en 5% de CO₂ a 37°C. El día del ensayo, se retiró el medio de crecimiento, y las células se cargaron con tinte de calcio 3 (Molecular Devices) durante 35 min a 37°C, bajo 5% de CO₂ y después se incubó durante 25 min a temperatura ambiente y atmósfera. Posteriormente, se ensayaron las células para los aumentos inducidos por agonistas en los niveles intracelulares de Ca²⁺ + utilizando FLIPR™ o FDSS. Las células se trataron con compuestos de la fórmula (I) a concentraciones variables y Ca²⁺ + intracelular se midió durante 5 min antes de la adición de icilina a cada pocillo para conseguir una concentración final que produce una respuesta máxima de aproximadamente 80%. Valores de CE₅₀ o CI₅₀ para los compuestos de la presente invención se determinaron a partir de estudios de concentración-respuesta de ocho puntos y representan la concentración de compuesto requerida para provocar o inhibir el 50% de la respuesta máxima, respectivamente.

[0407] La intensidad de fluorescencia máxima (FI) alcanzada tras la adición de icilina se exportó de la FLIPR™ o software FDSS y se analizó adicionalmente utilizando GraphPad Prism 3,02 (Graph Pad Software Inc., CA, EE.UU). FI basal se restó antes de la normalización de los datos de porcentaje de la respuesta máxima. Las curvas se generaron usando la media de pocillos cuadruplicados para cada punto de datos usando regresión no lineal de cualquiera de respuesta a la dosis sigmoidal o respuesta a la dosis sigmoidal (pendiente variable). Finalmente, los valores de CI₅₀ y CE₅₀ se calcularon con la curva de mejor ajuste determinado por GraphPad Prism.

[0408] Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los procedimientos como se describe en el Ejemplo Biológico 1 anterior, con los resultados que se enumeran en la Tabla 2, abajo.

Tabla 2: Actividad TRP M8 in vitro

Nº de comp.	%Inh @ 0,2 µM	CI ₅₀ (nM)
1	99	27
2	100	13
3	100	17
4	37	
5	99	16
6	65	69
7	99	38
8	99	6,0
9 ^A	100	5,6
10	101	16
11 ^A	100	3,5
12	101	11
13	94	46
14	99	1,2
15	100	1,8
16	99	0,59
17	99	1,7
18	99	8,2
19	100	0,84
20	99	0,95
21	99	0,69
22	99	1,4
23 ^A	96	26
24	99	7,4
25	100	12
26	100	35
27	73	124
28	99	11
29	99	33
30	87	87
31	100	18
32	100	7,6
33	98	40

ES 2 654 399 T3

(continúa)

N° de comp.	%Inh @ 0,2 µM	CI ₅₀ (nM)
34	89	77
35	67	
36	26	
37	61	
39	69	75
40	86	59
41	94	51
42	75	59
43	100	22
44	98	37
45	98	27
46	99	19
47	56	
48	59	
49	100	6,4
50	91	56
51	88	72
52	80	79
53	99	27
54	99	4,2
55	95	54
56	99	24
57	101	1,6
58	101	2,0
59A	99	1,1
60	99	25
61A	100	5,3
62A	99	30
63A	99	3,1
64A	97	14
65A	99	3,2
66A	100	6,5
67	4	
68	8	
70	36	
71	100	8,8
72	95	63
73	100	28
74	93	96
75	100	24
76	98	5,8
77	102	20
78	100	16
79	101	20
80	100	42
81	67	120
83	99	1,8
84	100	1,9
85	32	
86	49	
87	72	131

(continúa)

	Nº de comp.	%Inh @ 0,2 µM	CI ₅₀ (nM)
5	88	36	
	89	100	0,53
	90	99	0,73
	91	99	3,8
10	92	99	2,8
	93	99	1,2
	94	99	22,5
	95	100	27
15	96	48	
	97	101	4,9
	98A	100	14
	99	97	31,8
20	100	94	61,3
	101	88	33,9
	102	70	120
	103	101	5,4
25	105	97	28
	106	no ensayado	
	107	no ensayado	
	108	no ensayado	
	109	no ensayado	
30	110A	99	24
	111	62	
	112	98	19

35 **[0409]** ^ALos compuestos observados se prepararon y se ensayaron como múltiples lotes, como la base libre y/o como diferentes formas de sal correspondientes. Para dichos compuestos, la actividad biológica enumerada en la Tabla 2 anterior es un promedio de los valores medidos.

40 **Ejemplo Biológico 2:**

Inhibición de sacudidas de "perro húmedo" inducidas por icilina en ratas

45 **[0410]** La icilina fue desarrollado inicialmente como un compuesto de "super-enfriamiento" por Delmar Chemicals Ltd. Posteriormente se demostró ser uno de los agonistas más potentes conocidos de TRPM8 (McKerny, DD, et al "Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation", Nature, pp52-58, Vol.416 (6876)), que tiene un valor de CE₅₀ de 0,2 en la estimulación de la entrada de iones de calcio en las células transfectadas TRPM8 (Behrendt, HJ., et al., "Characterization of the mouse cold menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay", Brit J Pharmacol, 2004, pp737-745, Vol. 141 (4)). Las pruebas iniciales in vivo de icilina mostró que causara sacudidas de "perro húmedo" en ratas. Comportamiento similar de agitación o saltar también fue evidente en ratones, conejos, gatos, perros y monos. En los seres humanos, icilina produjo una sensación de frescor en contacto con las membranas mucosas, hormigueo frío cuando se dejó caer 0,1 mg en la lengua y frialdad en la boca, garganta y el pecho que dura 30-60 min cuando 5-10 mg se ingiere por vía oral (WEI., E.T., et al, "AG-3-5: a chemical producing sensations of cold", J Pharm Pharmacol, 1983, pp110-112, Vol 35). La inhibición o inversión de icilina inducida por comportamientos de agitación en roedores proporciona evidencia para el acoplamiento y el bloqueo funcional del canal TRPM8 y por lo tanto para la utilidad de los antagonistas de TRPM8 en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un mamífero en el que la enfermedad o afección es afectada por la modulación de receptores TRPM8.

60 **[0411]** Ratas macho Sprague Dawley (220-450 g, Charles River Labs, n = 6-9/tratamiento) se utilizaron para evaluar la capacidad de los compuestos de ensayo para bloquear sacudidas de "perro húmedo" inducidas por icilina (WDS). El compuesto de ensayo se administró en 10% de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD), p.o., 60 min antes de icilina. La icilina se administró a continuación, en 10% de solutol/H₂O, a 3,0 mg/kg, i.p., y sacudidas de "perro húmedo" espontáneas se contaron 10 min después de la inyección de icilina durante un período de 10 min,. Resultados para compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 3 a continuación como una inhibición porcentual de sacudidas, que se calculó del siguiente modo:

$$\% \text{ Inhibición} = [1 - (\text{conteo WDS de compuesto de ensayo} / \text{conteo WDS de vehículo})] \times 100.$$

Ejemplo biológico 3: Modelo del dolor neuropático inducido por lesión por constricción crónica (CCI) - hipersensibilidad inducida por acetona

[0412] Ratas macho Sprague-Dawley (225-450 g; n = 5-8/tratamiento) se utilizaron para evaluar la capacidad de los compuestos de ensayo para revertir la hipersensibilidad fría inducida por CCI. Cuatro ligaduras sueltas de 4-0 intestino crómico se colocaron quirúrgicamente alrededor del nervio ciático izquierdo bajo anestesia de inhalación como se describe por Bennett et al. (BENNETT, GJ, et al., "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorder of pain sensation like those seen in man", Pain, 1988, pp87-107, Vol. 33 (1)). Catorce a 35 días después de la cirugía CCI, los sujetos se colocaron en cámaras de observación elevadas que contienen suelos de malla de alambre, y (0,05 ml/aplicación separada por aproximadamente 5 min) se aplicaron sobre la superficie plantar de la pata usando una jeringuilla multidosis. Una retirada brusca o el levantamiento de la pata se consideró una respuesta positiva. Se registró el número de respuestas positivas para cada rata durante los cinco ensayos. Tras las determinaciones de abstinencia de línea de base, los compuestos de ensayo se administraron en 10% de hidroxipropilo-β-ciclodextrina (HP-β-CD), p.o. El número de retiradas se re-determinó en 2 horas después de la administración del compuesto. Los compuestos representativos de la presente invención se administraron a 10 mg/kg en 10% de HP-β-CD y se ensayaron de acuerdo con este procedimiento. Los resultados se presentan a continuación como un porcentaje de inhibición de sacudidas, que se calculó para cada sujeto y luego se promedió por tratamiento del siguiente modo:

$$\% \text{ Inhibición} = [1 - (\text{retiradas de compuesto de ensayo} / \text{retiradas de pre-ensayo})] \times 100.$$

[0413] Compuestos representativos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los procedimientos como se describe en el Ejemplo Biológico 2 y Ejemplo biológico 3 anterior, con resultados como se indica en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3: Inhibición de icilina y CCI - Compuestos de Fórmula (I)

Nº de comp	% Inhibición de icilina @ 1,5h			CCI % Inhibición @ 2h
	10 mg/kg	5,6 mg/kg	3 mg/kg	
3			21,3	
5	20,3			
9	91,3		41,8	52
11	98	97,6	85,3	82
17	38			

Ejemplo de Formulación 1

Formulación de dosificación sólida oral - Ejemplo profético

[0414] Como una forma de realización específica de una composición oral, 100 mg del Compuesto # 11, preparado como en el Ejemplo 28, anteriormente se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

[0415] Mientras que la especificación precedente enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

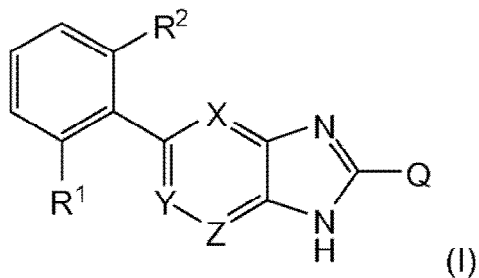
Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10

15



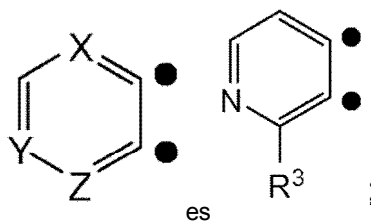
donde

20

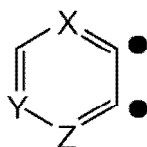
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C₁₋₄ fluorado y alcoxi C₁₋₄ fluorado;
 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado y alcoxi C₁₋₄ fluorado; siempre que cuando R² es distinto de hidrógeno, entonces

25

30



35

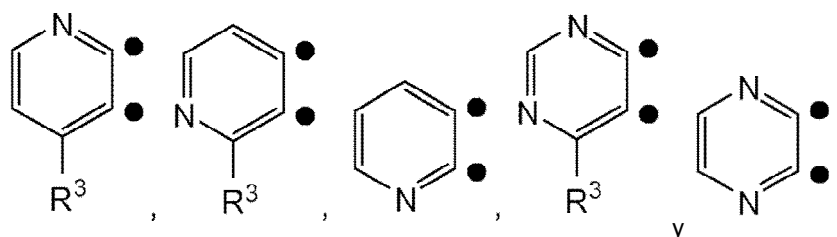


40

se selecciona del grupo que consiste en

45

50



55

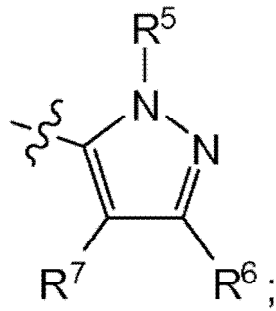
en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄alquilo), -O-CH₂- (alquilo C₁₋₂ fluorado), -O-(CH₂)₂-NR^AR^B y -NR^AR^B;
 en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; alternatively R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo seleccionado, 4-metilo-piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;
 Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

60

(a)

65

5

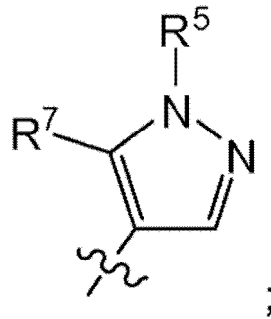


10

15

(b)

20



25

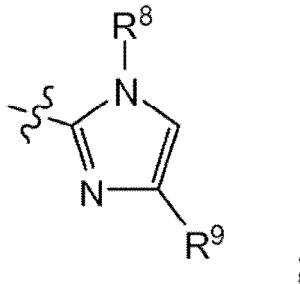
30

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

35

(c)

40



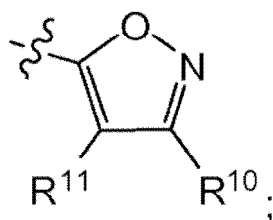
45

50

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

(d)

55



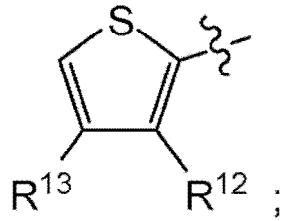
60

65

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

(e)

5



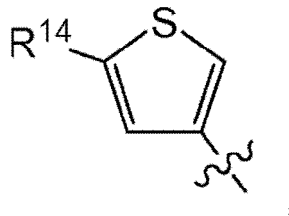
10

en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

15

(f)

20



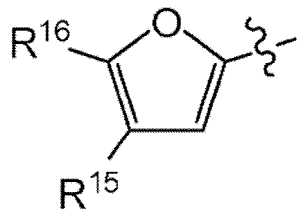
25

en el que R¹⁴ es alquilo C₁₋₄;

30

(g)

35



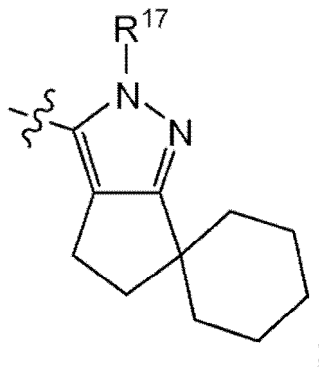
40

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo; y

45

(h)

50



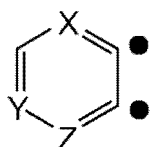
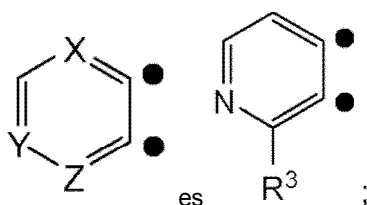
55

60

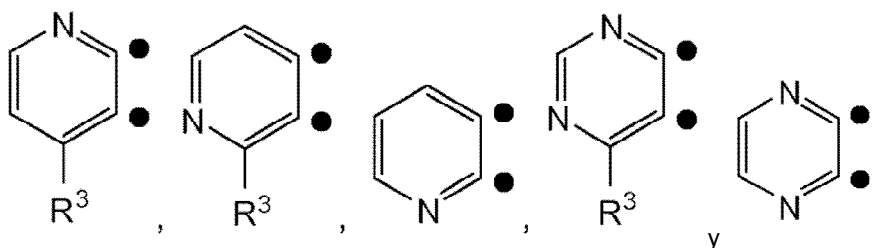
65

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₄; o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, en el que
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C_{1-2} fluorado y alcoxi C_{1-2} fluorado;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi; siempre que cuando R^2
 es distinto de hidrógeno, entonces



se selecciona del grupo que consiste en

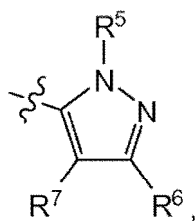


en el que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} fluorado, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-(CH_2)_2-O$ -(alquilo C_{1-4}), $-O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado), $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$ y $-NR^A R^B$;

en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;
 alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

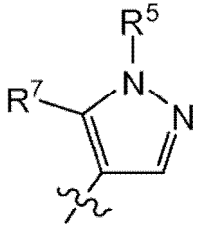
Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)



(b)

5



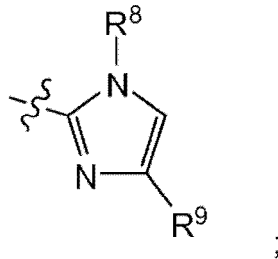
10

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;

15

(c)

20



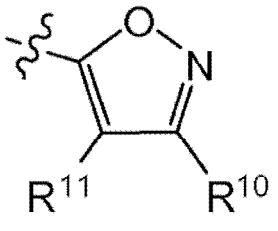
25

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

30

(d)

35



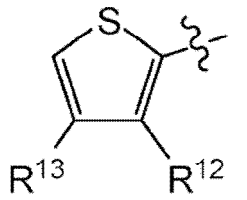
40

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

45

(e)

50



55

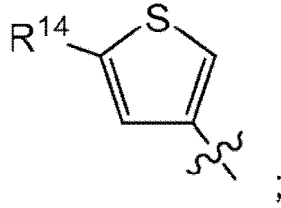
en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

60

(f)

65

5

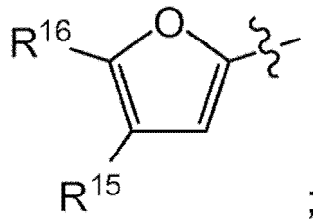


10

en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
(g)

15

20

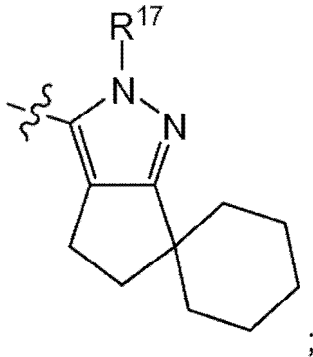


25

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo; y
(h)

30

35



40

45

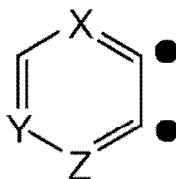
en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₂;

50

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2, en donde
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi;
R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; siempre que cuando R² es cloro, entonces

55

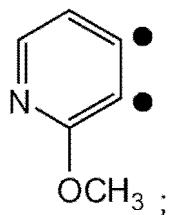


60

es

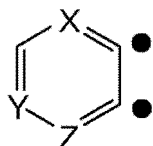
65

5



10

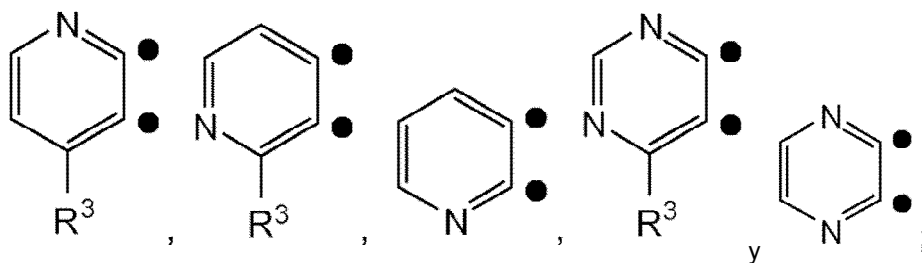
15



se selecciona del grupo que consiste en

20

25



30

en el que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C_{1-2} , trifluorometilo, alcoxi C_{1-4} , $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CO_2H$, $-O-(CH_2)_2-O$ -(alquilo C_{1-2}), $O-CH_2$ -(alquilo C_{1-2} fluorado), $-O-(CH_2)_2-NR^A R^B$, pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

35

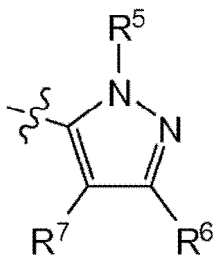
y en el que R^A y R^B son cada uno un alquilo C_{1-2} seleccionado independientemente; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

40

(a)

45

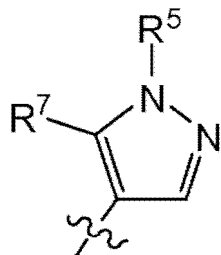


50

55

(b)

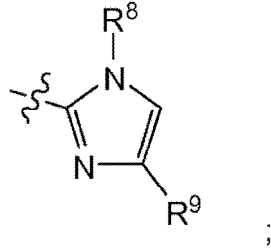
60



65

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;
(c)

5

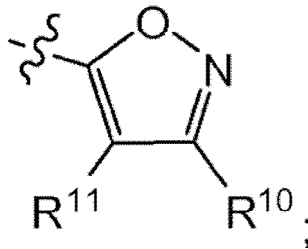


10

15

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
(d)

20

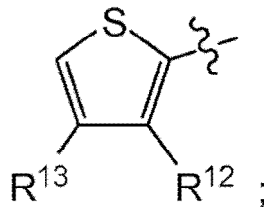


25

30

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;
(e)

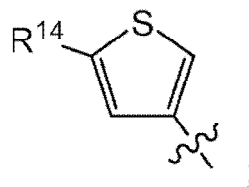
35



40

en el que R¹² es hidrógeno y R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
(f)

45

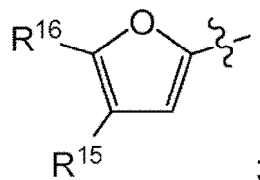


50

55

en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
(g)

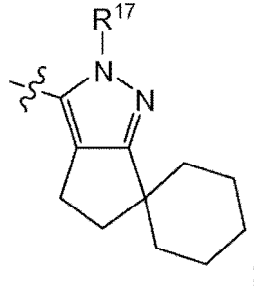
60



65

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo; y (h)

5



10

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₂;

15

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

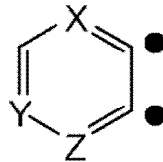
4. Un compuesto como en la reivindicación 3, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

20

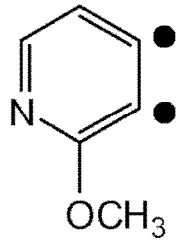
R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; siempre que cuando R² es cloro, entonces

25



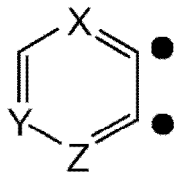
30 es

35



40

45



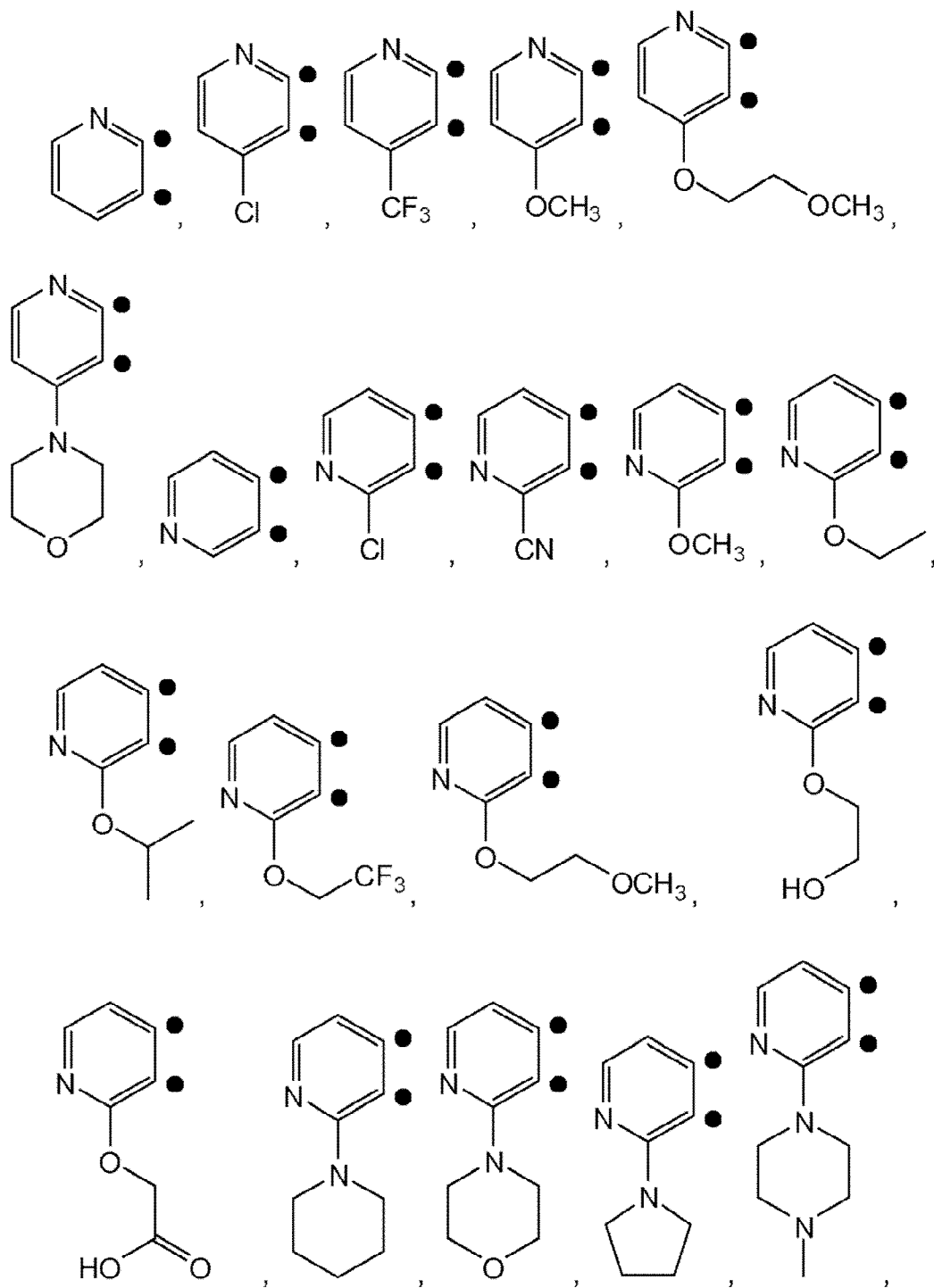
50

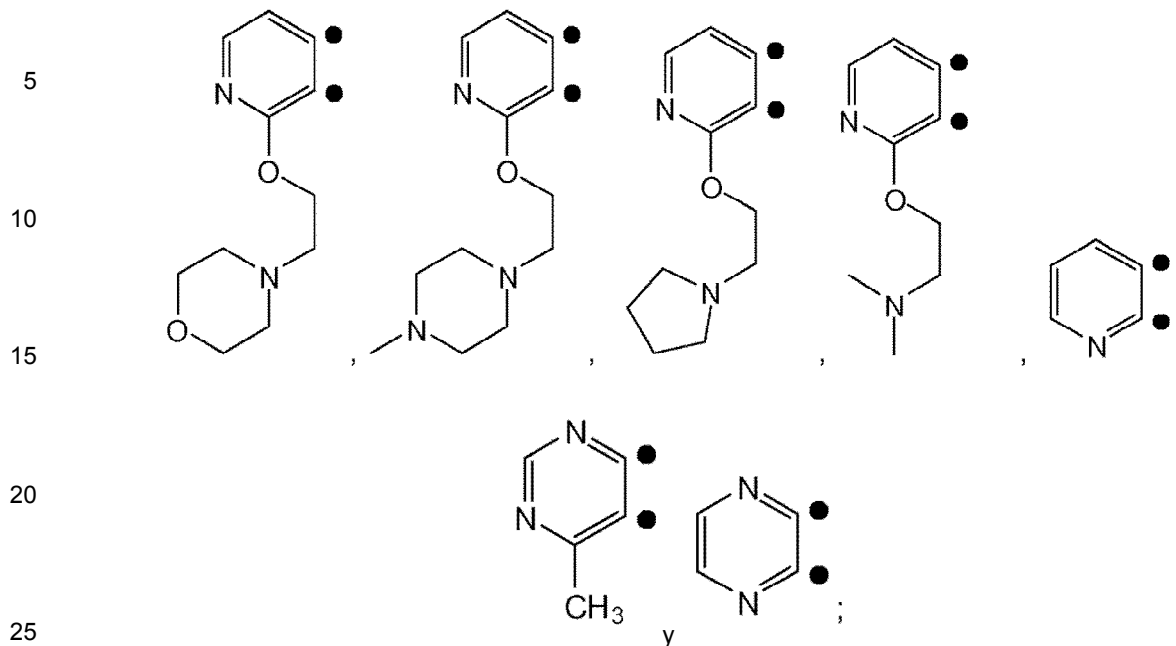
se selecciona del grupo que consiste en

55

60

65





30 Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo 3, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-trifluorometilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-*terc*-butilo-pirazol-4-ilo, 1-*terc*-butilo-5-metilo-pirazol-4-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-imidazol-2-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

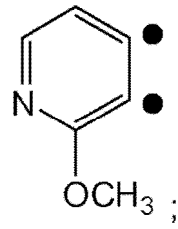
50 **5.** Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi;
 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; siempre que cuando R² es cloro, entonces



es

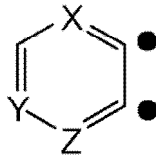
65

5



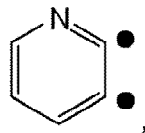
10

15



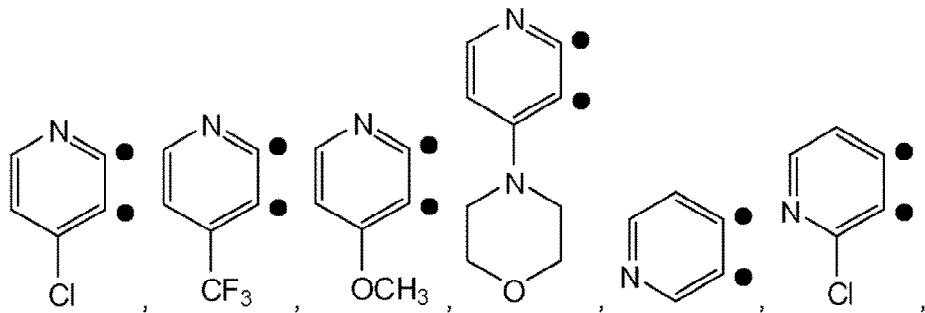
20 se selecciona del grupo que consiste en

25



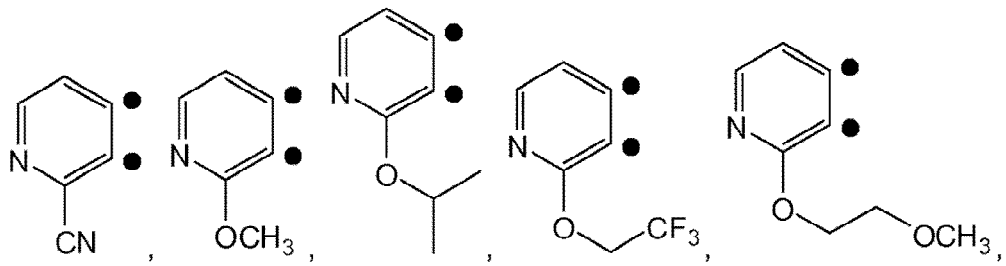
30

35



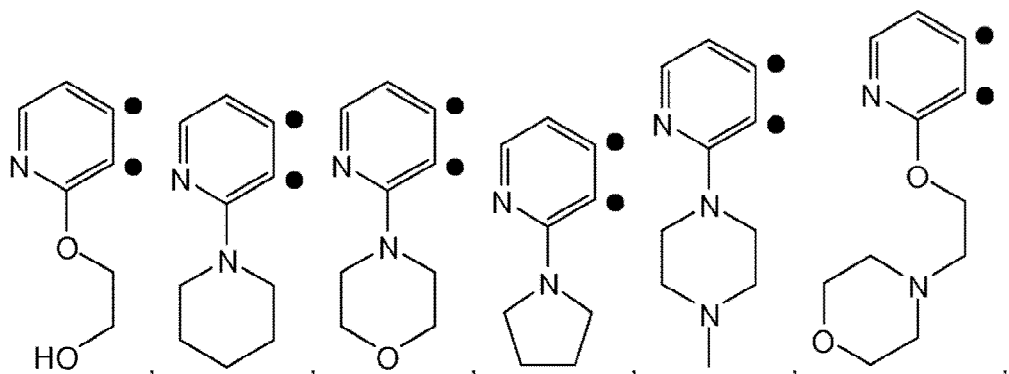
40

45



50

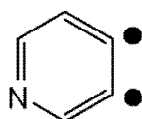
55



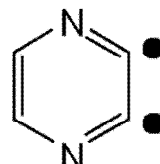
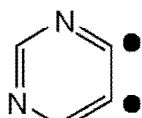
60

65

5



10



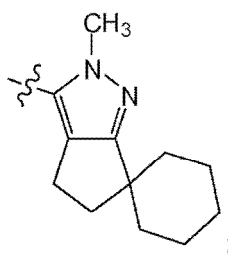
15

, y ;

20

Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo 3, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluoro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y

25



30

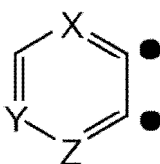
35

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

6. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; siempre que cuando R² es cloro, entonces

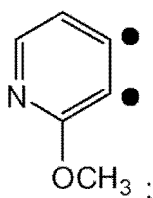
45



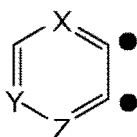
50

es

55



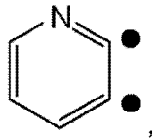
60



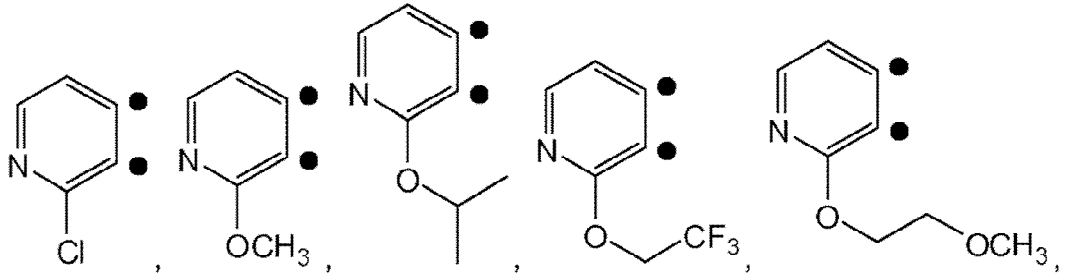
65

se selecciona del grupo que consiste en

5



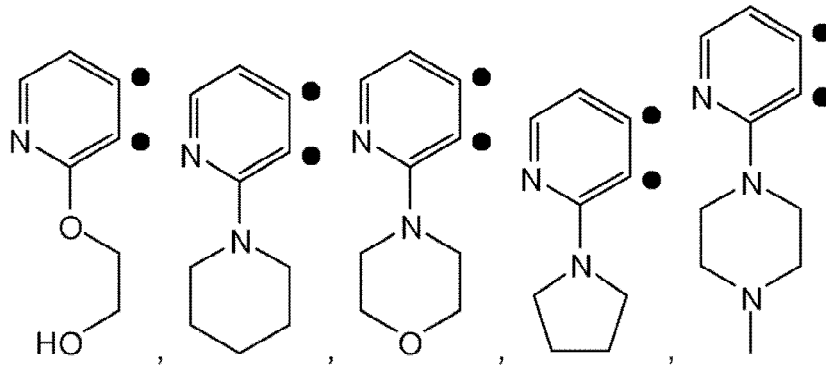
10



15

20

25



30

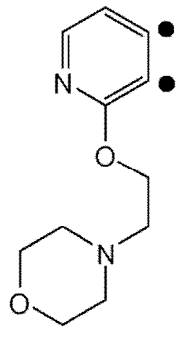
35

y

40

45

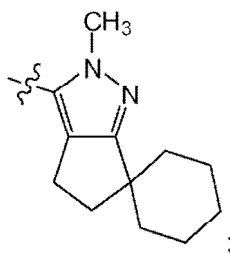
50



Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo y

55

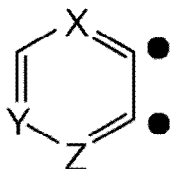
60



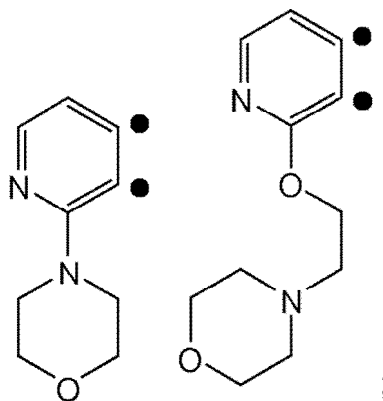
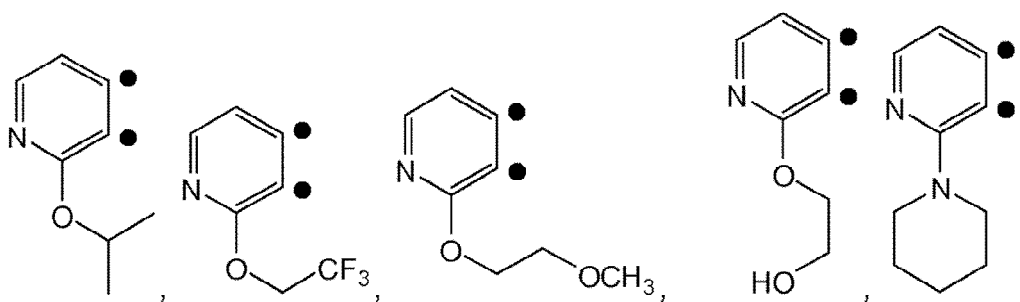
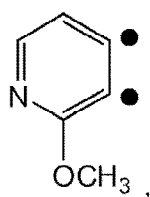
65

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi;
 R² es hidrógeno;



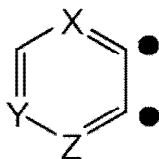
se selecciona del grupo que consiste en



Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-y;
 o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

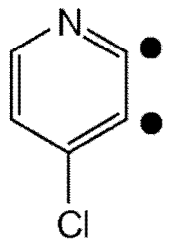
8. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo;
 R² es hidrógeno;

5



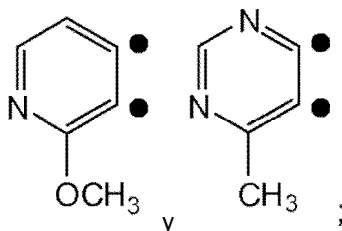
10 se selecciona del grupo que consiste en

15



20

25

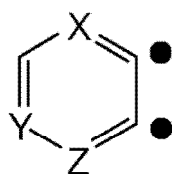


30

35 Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-*terc*-butilo-4- ciano-pirazol-5-ilo; o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que R¹ es cloro; R² es hidrógeno;

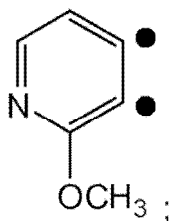
40



45

es

50



55

60

y Q es 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo; o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

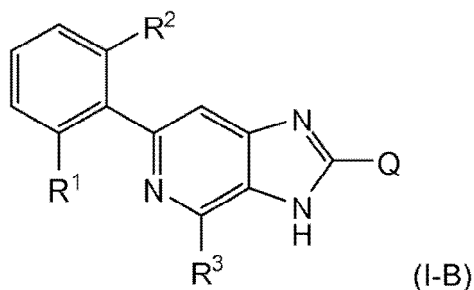
65 10. Un compuesto como en la Reivindicación 8, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste de sal de sodio, sal de potasio y sal de ácido metanosulfónico.

11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.
- 5 12. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar el dolor inflamatorio o dolor neuropático.
- 10 14. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que el dolor inflamatorio se debe a la enfermedad inflamatoria intestinal, dolor visceral, migraña, dolor post operatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor de espalda baja, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, mano de obra, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemadura, quemaduras de sol, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza tensional, o aracnoiditis.
- 15 15. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que el dolor inflamatorio es la hiperalgesia inflamatoria.
- 20 16. Un compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde la hiperalgesia inflamatoria es hiperalgesia somática inflamatoria o hiperalgesia visceral inflamatoria.
- 25 17. Un compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde la hiperalgesia inflamatoria es debido a la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades del aparato locomotor, enfermedades de la piel, dolor post operatorio, dolor de cabeza, fibromialgia, dolor de muelas, quemadura, quemaduras de sol, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 30 18. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que el dolor inflamatorio es el dolor visceral.
- 35 19. Un compuesto para uso como se reivindicó en la Reivindicación 13, en el que dicho dolor neuropático se debe al cáncer, un trastorno neurológico, la columna vertebral o cirugía del nervio periférico, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), traumatismo de la médula espinal, un síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, una neuralgia, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, periférica bilateral neuropatía, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión de la médula espinal, apoplejía, ALS, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, una fractura ósea, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, migración de neuritis, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgias glosofaringeas, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, vulvodinia o neuralgia vidiana.
- 40 20. Un compuesto para uso según la reivindicación 19, en el que la neuralgia es la neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea, neuralgia postherpética, o causalgia.
- 45 21. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que el dolor neuropático es alodinia fría neuropática.
- 50 22. Un compuesto para uso según la reivindicación 21, en el que la alodinia fría neuropática es el dolor que surge de la columna vertebral y cirugía del nervio periférico o trauma, lesión cerebral traumática (TBI), neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, derrame cerebral, neuritis periférica, polineuritis, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), o radiculopatía.
- 55 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para tratar la enfermedad cardiovascular agravada por el frío, incluyendo la enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, y enfermedad de la arteria coronaria.
- 60 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para tratar un trastorno modulado por TRPM8 seleccionado del grupo que consiste en (a) el dolor inflamatorio, (b) el dolor neuropático, (c) enfermedad cardiovascular agravado por el frío y (d) enfermedad pulmonar agravado por el frío, en un sujeto en necesidad del mismo.
- 65

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I-B)

5

10



15

donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C₁₋₄ fluorado y alcoxi C₁₋₄ fluorado;

20

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado y alcoxi C₁₋₄ fluorado;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado), -O-(CH₂)₂-NR^AR^B y -NR^AR^B;

25

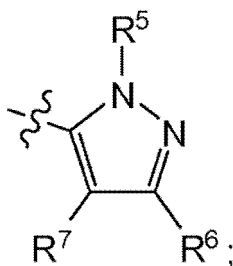
en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo seleccionado, 4-metilo-piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

30

(a)

35

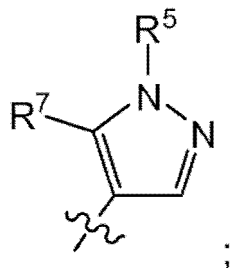


40

45

(b)

50



55

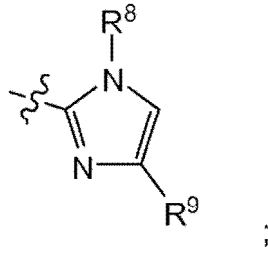
en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

60

(c)

65

5



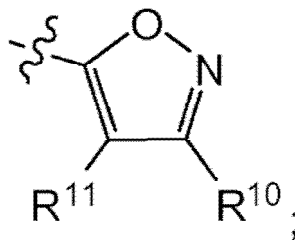
10

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

15

(d)

20



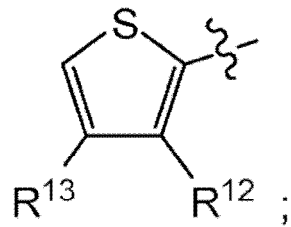
25

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

30

(e)

35



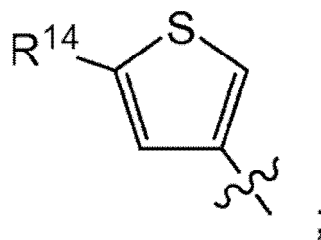
40

en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

45

(f)

50



55

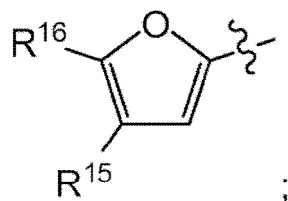
60

en el que R¹⁴ es alquilo C₁₋₄;

(g)

65

5



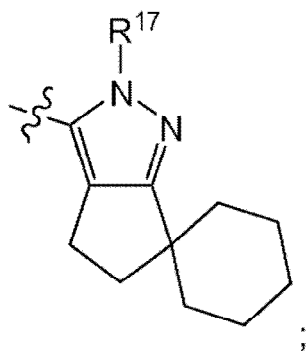
10

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo; y

(h)

15

20



25

30

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₄;

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

26. Un compuesto como en la Reivindicación 25, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C₁₋₂ fluorado y alcoxi C₁₋₂ fluorado; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

40

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₂ fluorado, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂ fluorado, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₄), -O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado)-O-(CH₂)₂-NR^AR^B y -NR^AR^B;

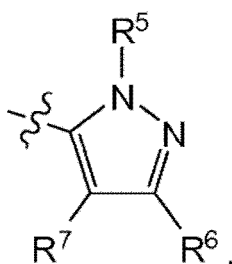
45

en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₂; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)

50



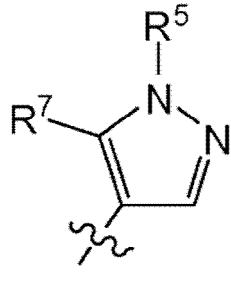
55

60

(b)

65

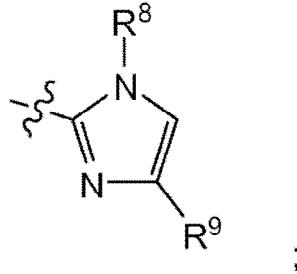
5



10

15 en el que R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;
(c)

20

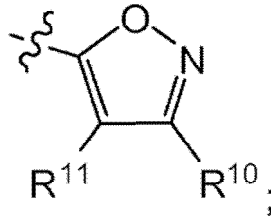


25

30

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
(d)

35

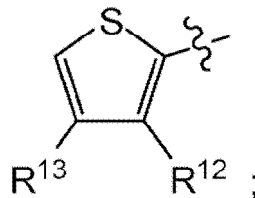


40

45

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;
(e)

50

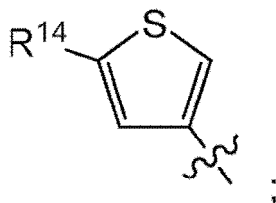


55

60 en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
(f)

65

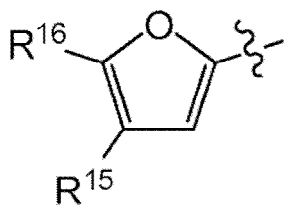
5



10

en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
(g)

15

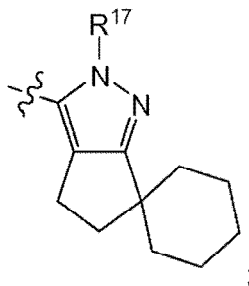


20

25

en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y bromo; y
(h)

30



35

40

en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₂;

45

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Un compuesto como en la Reivindicación 26, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro;

50

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, alcoxi C₁₋₄, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CO₂H, -O-(CH₂)₂-O-(alquilo C₁₋₂), -O-CH₂-(alquilo C₁₋₂ fluorado), -O-(CH₂)₂-NR^AR^B, pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina 1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

en el que R^A y R^B son cada uno un alquilo C₁₋₂ seleccionado independientemente; alternativamente R^A y R^B se toman con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidina-1-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo y morfolina-4-ilo;

55

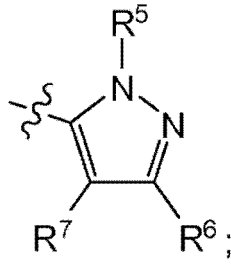
Q es una estructura de anillo seleccionada del grupo constituido por las fórmulas (a) a (h)

(a)

60

65

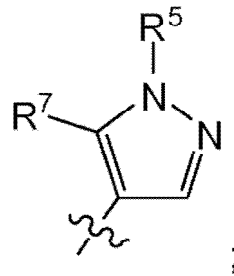
5



10

(b)

15



20

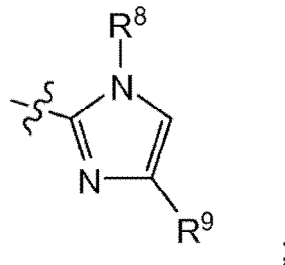
25

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fluorado alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂;

30

(c)

35



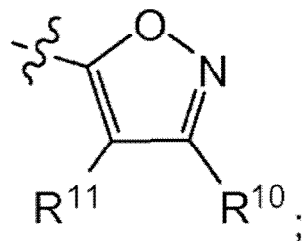
40

45

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

(d)

50



55

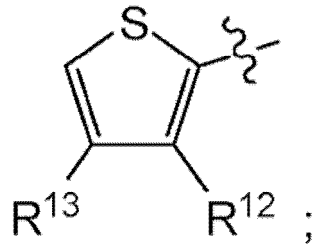
60

en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄; y R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y ciano;

(e)

65

5

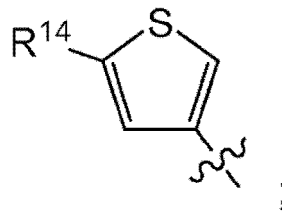


10

en el que R^{12} es hidrógeno y R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ;
(f)

15

20

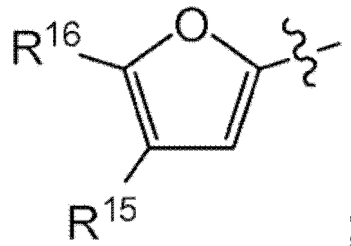


25

en el que R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ;
(g)

30

35

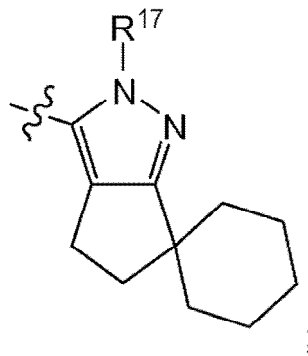


40

en el que R^{15} es alquilo C_{1-4} ; y R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo; y
(h)

45

50



55

60

en el que R^{17} es alquilo C_{1-2} ;

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

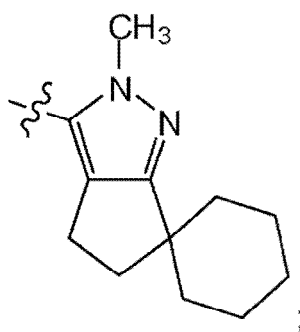
28. Un compuesto como en la Reivindicación 27, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi, isopropoxi, -O-CH₂-CF₃, -O-(CH₂)₂-OCH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-CO₂H, pirrolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperazina-1-ilo, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂-(morfolina-4-ilo), -O-(CH₂)₂-(pirrolidina-1-ilo) y -O-(CH₂)₂-(4-metilo-piperazina-1-ilo);

Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-trifluorometilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-*terc*-butilo-pirazol-4-ilo, 1-*terc*-butilo-5-metilo-pirazol-4-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-imidazol-2-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

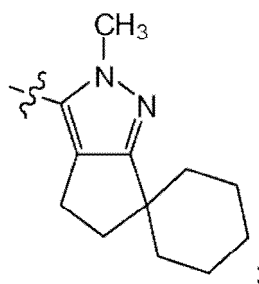
29. Un compuesto como en la Reivindicación 28, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, isopropoxi, -O-CH₂-CF₃, -O-(CH₂)₂-OCH₃, -O-(CH₂)₂-OH, pirrolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperiazina-1-ilo, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ y -O-(CH₂)₂-(morfolina-4-ilo);

Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-fluro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-metoxi-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-4-ciano-isoxazol-5-ilo, 4-isopropilo-tieno-2-ilo, 5-isopropilo-tieno-3-ilo, 4-*terc*-butilo-fur-2-ilo, 4-*terc*-butilo-5-bromo-fur-2-ilo y



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto como en la Reivindicación 28, en el que

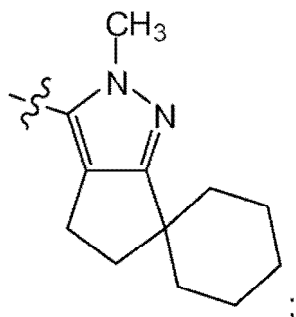
R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro;

R³ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metoxi, isopropoxi, -O-CH₂-CF₃, -O-(CH₂)₂-OCH₃, -O-(CH₂)₂-OH, pirrolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo, 4-metilo-piperiazina-1-ilo y -O-(CH₂)₂-(morfolina-4-ilo);

Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo, 3-*terc*-butilo-isoxazol-5-ilo y

5



10

15

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Un compuesto como en la Reivindicación 28, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi; R² es hidrógeno;

20

R³ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metoxi, isopropoxi, -O-CH₂-CF₃, -O-(CH₂)₂-OCH₃, -O-(CH₂)₂-OH, morfolina-4-ilo, piperidina-1-ilo y -O-(CH₂)₂-(morfolina-4-ilo);

Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo, 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-(1,1-dimetilo-2-fluoro-etilo)-4-cloro-pirazol-5-ilo;

25

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que

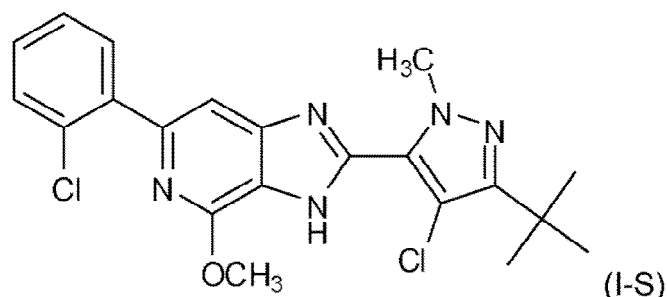
R¹ se selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo; R² es hidrógeno; R³ es -OCH₃; Q se selecciona del grupo que consiste en 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-cloro-pirazol-5-ilo y 1-metilo-3-*terc*-butilo-4-ciano-pirazol-5-ilo;

30

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I-S)

35



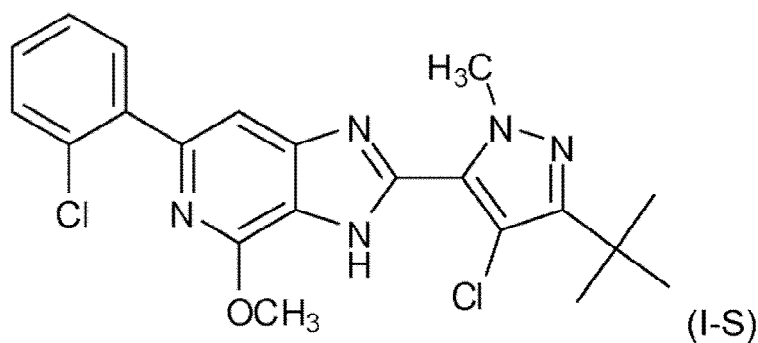
40

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I-S)

50



55

60

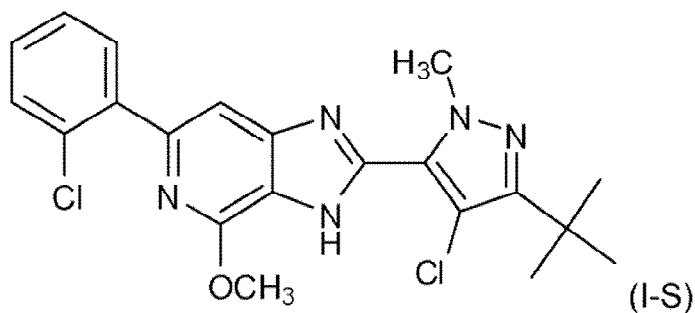
65

que comprende los siguientes picos de PXRD

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Pos. [°2θ]	Espaciado d [Å]
8,54	10,352
11,19	7,909
12,88	6,872
15,27	5,804
15,94	5,559
18,42	4,816
20,31	4,372
22,25	3,995
23,43	3,797
24,19	3,680
25,71	3,465
28,24	3,160
29,78	3,000

35. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende los pasos de:

- (a) hacer reaccionar 6-cloro-2-metoxi-3-nitro-4-piridinamina con ácido 2-clorofenilborónico, en presencia de (1,1'-bis-(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (II) cloruro; en presencia de carbonato de sodio; en una mezcla de agua, tolueno y etanol; para producir 6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina;
- (b) hacer reaccionar el 6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-amina con cloruro de carbonilo 3-*tert*-butilo-1-metilo-1H-pirazol-4-; en presencia de hidruro de sodio, en tetrahidrofurano; para dar 3-*tert*-butilo-4-cloro-N-(6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilo)-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida;
- (c) hacer reaccionar el 3-*tert*-butilo-4-cloro-N-(6-(2-clorofenilo)-2-metoxi-3-nitropiridina-4-ilo)-1-metilo-1H-pirazole-5-carboxamida con hidrógeno; en presencia de Pt (sulfurado)/C; en acetato de etilo; a yield_N-(3-amino-6-(2-clorofenilo)-2-metoxipiridina-4-ilo)-3-*tert*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida; y
- (d) hacer reaccionar el N-(3-amino-6-(2-clorofenilo)-2-metoxipiridina-4-ilo)-3-*tert*-butilo-4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-carboxamida con ácido acético glacial; para producir el compuesto de fórmula (I-S).

FIGURA 1

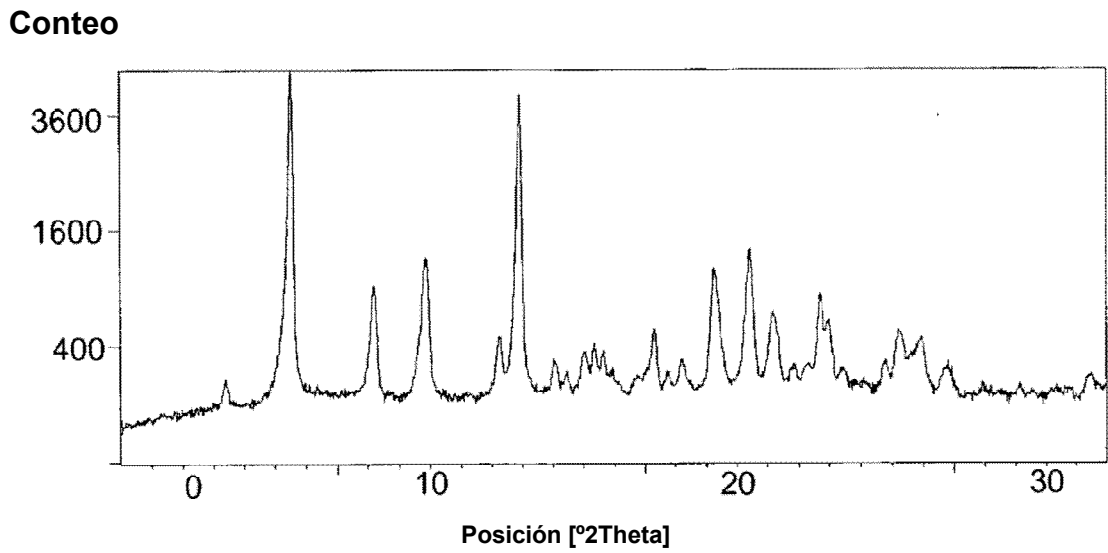


Figura 1: pXRD medida para compuesto para fórmula (I-S), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 35, PASO H