

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 892**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/405</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2010 PCT/US2010/027303**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010 WO10111060**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2010 E 10756588 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2411001**

54 Título: **Antagonistas del receptor P2X3 para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

**23.03.2009 US 210778 P**

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

**26.03.2018**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BURGEY, CHRISTOPHER S.;  
CROWLEY, BRENDAN M.;  
DENG, ZHENGWU J.;  
PAONE, DANIEL V. y  
POTTEIGER, CRAIG M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 660 892 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor P2X3 para el tratamiento del dolor

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a compuestos que actúan como moduladores, por ejemplo, antagonistas del receptor P2X<sub>3</sub>, composiciones y usos terapéuticos de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

Se ha implicado a las purinas, que actúan a través de un receptor purinérgico extracelular, en diversas funciones fisiológicas y patológicas. (Véase, Burnstock (1993) *Drug Dev. Res.* 28:195-206). Los receptores purinérgicos (P2) se han categorizado generalmente como receptores de nucleótidos metabotrópicos o receptores ionotrópicos para nucleótidos extracelulares. Los receptores de nucleótidos metabotrópicos (generalmente designados como P2Y o P2Y<sub>(n)</sub>), donde "n" es un subíndice entero que indica el subtipo) se cree que difieren de los receptores ionotrópicos (generalmente designados como P2X o P2X<sub>(n)</sub>) porque se basan en un medio fundamental diferente de transducción de señal transmembrana: los receptores P2Y operan a través de un sistema acoplado a proteína G, mientras que los receptores P2X son canales iónicos regulados por ligando.

Hasta la fecha, se han identificado al menos siete receptores P2X y las secuencias de ADNc que los codifican. El ADNc de P2X<sub>1</sub> se clonó a partir del músculo liso del conducto deferente de ratas (Valera et al. (1994) *Nature* 371:516-519) y P2X<sub>2</sub> se clonó a partir de células PC12 (Brake et al. (1994) *Nature* 371:519-523). Se han encontrado otros cinco receptores P2X en bibliotecas de ADNc en virtud de su similitud de secuencia con P2X<sub>1</sub> y P2X<sub>2</sub> - P2X<sub>3</sub>: Lewis et al. (1995) *Nature* 377:432-435, Chen et al. (1995) *Nature* 377:428-431; P2X<sub>4</sub>: Buell et al. (1996) *EMBO J.* 15:55-62, Seguela et al. (1996) *J. Neurosci.* 16:448-455, Bo et al. (1995) *FEBS Lett.* 375:129-133, Soto et al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:3684-3688, Wang et al. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 220:196-202; P2X<sub>5</sub>: Collo et al. (1996) *J. Neurosci.* 16:2495-2507, Garcia-Guzman et al. (1996) *FEBS Lett.* 388:123-127; P2X<sub>6</sub>: Collo et al. (1996), anteriormente, Soto et al. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 223:456-460; P2X<sub>7</sub>: Surprenant et al. (1996) *Science* 272:735-738). Para una comparación de las secuencias de aminoácidos del receptor P2X de rata, véase Buell et al. (1996) *Eur. J. Neurosci.* 8:2221-2228.

Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular, los receptores P2X, funcionan como canales iónicos permeables a cationes homomultiméricos y, en algunos casos, como canales heteroméricos que consisten en dos subtipos diferentes de receptores P2X (Lewis et al., *Nature* 377:432-435 (1995); Le et al., *J. Neurosci.* 18:7152-7159 (1998); Torres et al., *Mol. Pharmacol.* 54:989-993 (1998)). Las subunidades P2X<sub>2</sub> y P2X<sub>3</sub> forman canales funcionales cuando se expresan solos, y también pueden formar un canal heteromultimérico funcional que tiene propiedades similares a las corrientes vistas en canales sensoriales nativos cuando se coexpresan. Al menos un par de subtipos de receptores P2X, P2X<sub>2</sub> y P2X<sub>3</sub>, funciona como un canal heteromérico en neuronas ganglionares nodosas de rata donde muestra propiedades farmacológicas y electrofisiológicas distintas (Lewis et al., anteriormente (1995)).

Se sabe que los receptores nativos P2X forman canales catiónicos no selectivos activados rápidamente tras la activación por ATP. Los canales formados por los receptores P2X generalmente tienen una alta permeabilidad a Ca<sup>2+</sup> (P<sub>(Ca)</sub>/P<sub>(Na)</sub>). Con respecto a los receptores individuales, el receptor purinérgico P2X<sub>3</sub> es un canal de catión regulado por ligando que es selectivamente permeable a cationes pequeños. Los ligandos conocidos para los receptores P2X incluyen nucleótidos naturales, por ejemplo, ATP, UTP, UDP o nucleótidos sintéticos, por ejemplo, 2-metilatioATP. El ATP, además de su función como donante de energía intracelular, ahora se reconoce como un neurotransmisor o cotransmisor importante, tanto en el sistema nervioso central como periférico (Ralevic, V., y col., *Pharmacol. Rev.*, 50:413-492 (1998)). Se libera a partir de diversos tipos de células, incluidas las fibras nerviosas, tras la estimulación y produce diversos efectos en muchos tejidos mediante la activación de receptores de membrana específicos, incluidos los receptores purinérgicos (receptor P2) (Véase Burnstock, G., *Pharmacol. Rev.*, 24:509-581 (1972); Burnstock, G., *Cell Membrane Receptor for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach*, editado por R. W. Straub y L. Bolid. Nueva York: Raven, 1978, págs. 107-118). Con respecto al receptor purinérgico P2X, los datos sugieren que el ATP es capaz de activar receptores homoméricos P2X<sub>3</sub> y receptores heteroméricos P2X<sub>2</sub>/P2X<sub>3</sub> donde funciona como un neurotransmisor excitador en el asta dorsal de la médula espinal y en aferentes primarios de los ganglios sensoriales. *In vitro*, la coexpresión de las subunidades del receptor P2X<sub>2</sub> y P2X<sub>3</sub> es necesaria para producir corrientes reguladas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales. Véase, Lewis, et al. (1995) *Nature* 377:432-435.

El ATP y, en menor medida, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales, lo que produce un dolor intenso y un aumento pronunciado de la descarga de los nervios sensoriales. De acuerdo con los datos disponibles, el ATP liberado de las células dañadas puede provocar dolor al activar los receptores homoméricos P2X<sub>3</sub>, o los receptores heteroméricos P2X<sub>2</sub>/P2X<sub>3</sub> expresados en las terminaciones nerviosas nociceptivas de los nervios sensoriales. Esto es consistente con los informes de la inducción de dolor por ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo basado en ampolla humano; la identificación del receptor que contiene P2X<sub>3</sub> en neuronas nociceptivas en la pulpa del diente; y con informes de que los antagonistas de P2X son analgésicos en modelos

animales. Hasta la fecha, los datos de investigación sugieren que el mecanismo por el cual la activación inducida por ATP de los receptores purinérgicos P2X en las terminaciones nerviosas del ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal y en las neuronas en el cerebro da como resultado una sensación de dolor mediante la estimulación de la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave involucrado en la señalización nociceptiva.

5 También se ha demostrado recientemente que la alteración del gen del receptor P2X<sub>3</sub> da como resultado una sensibilidad disminuida a estímulos químicos nocivos y un dolor reducido. Los efectos nociceptivos de los agonistas receptores que contienen ATP y P2X administrados exógenamente también se han demostrado en animales de laboratorio. Véase Bland-Ward et al., *Dr. J. Pharmacol.* 122:366-371 (1997); Hamilton et al., *Br. J. Pharmacol.* 126:326-332 (1999). Las acciones nociceptivas periféricas de la activación de P2X y la estimulación del receptor que contiene P2X espinal también contribuyen a la nocicepción según lo indicado por la capacidad de los agonistas del receptor P2 administrados por vía intratecal (i.t.) para aumentar la sensibilidad a estímulos nocivos agudos y persistentes en roedores. Véase Driessen et al., *Brain Res.* 666:182-188 (1994); Tsuda et al., *Br. J. Pharmacol.* 127:449-456 (1999); Tsuda et al., *Br. J. Pharmacol.* 128:1497-1504 (1999). También se ha informado recientemente de un aumento selectivo mediado por el receptor P2 de la excitabilidad neuronal ectópica que se localiza en aferentes sensoriales dañados en ratas tras una lesión nerviosa por constricción crónica. Véase Chen et al., *NeuroReport* 10:2779-2782 (1999). Este papel en la transmisión del dolor es consistente con la observación de que la expresión del receptor P2X<sub>3</sub> de rata se encuentra principalmente en un subconjunto de neuronas de los ganglios sensoriales, que están involucradas en la transmisión del dolor. Véase Chen et al., *Nature* 377:428-430 (1995); Vulchanova et al., *Neuropharmacol.* 36:1229-1242 (1997). Véase además los documentos US20080004442, US200700409609, WO2007041087, WO2006119504, WO200112627, WO2007001973, USSN 61/132178 (N.º de expediente del mandatario 22407), USSN 61/001376 (N.º de expediente del mandatario 22408), USSN 61/197869 (N.º de expediente del mandatario 00018) y WO2007010553.

25 En conjunto, la localización funcional e inmunohistoquímica de los receptores que contienen P2X<sub>3</sub> (P2X<sub>3</sub> y/o P2X<sub>2/3</sub>) en los nervios sensoriales indica que estos receptores P2X pueden tener un papel principal en la mediación de los efectos nociceptivos del ATP. Por lo tanto, los compuestos que bloquean o inhiben la activación de los receptores P2X<sub>3</sub> sirven para bloquear el estímulo del dolor. Además, los antagonistas del receptor para los compuestos que normalmente activan el receptor P2X<sub>3</sub> y/o los canales heteroméricos P2X<sub>2</sub>/P2X<sub>3</sub>, tal como el ATP, podrían bloquear con éxito la transmisión del dolor. De hecho, los moduladores de los receptores P2X, por ejemplo, el receptor P2X<sub>3</sub> pueden encontrar uso como analgésicos.

Adicionalmente, los compuestos que bloquean o inhiben la activación de los receptores P2X<sub>3</sub> también sirven para tratar enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios, o antagonistas de receptores a compuestos que normalmente activan el receptor P2X<sub>3</sub> y/o los canales heteroméricos P2X<sub>2</sub>/P2X<sub>3</sub>, tal como ATP, son útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios.

40 El documento WO 2007/020194 A1 describe derivados de piperidina y piperazina como antagonistas de P2X<sub>3</sub> que son moduladores de P2X<sub>3</sub>, útiles para el tratamiento del dolor y trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios. Burnstock (1999) *J. Anatomy* 194:335-342; y Ferguson et al. (1997) *J. Physiol.* 505:503-511 describen que se han encontrado subunidades del receptor P2X en aferentes en el urotelio de la vejiga urinaria de roedores y humanos. Hay datos que sugieren que el ATP puede liberarse de células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria u otros órganos huecos como resultado de la distensión. El ATP liberado de esta manera puede desempeñar un papel en el transporte de información a neuronas sensoriales localizadas en componentes subepiteliales, por ejemplo, lámina propia suburotelial (Namasibayam, et al. (1999) *BJU Intl.* 84:854-860). Los receptores P2X se han estudiado en varias neuronas que incluyen neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong, et al. (1998) *Br. J. Pharmacol.*, 125:771-781). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente de la vejiga y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de los trastornos de la vejiga, tales como la incontinencia urinaria y otras enfermedades o afecciones genitourinarias.

55 Se ha demostrado que los receptores P2X<sub>3</sub> se expresan en el colon humano, y se expresan a niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Y. Yiangou et al, *Neurogastroenterol Mot* (2001) 13:365-69). Los receptores P2X<sub>3</sub> también se han visto implicados en la detección de distensión o presión intraluminal en el intestino y en el inicio de contracciones reflejas (X. Bian et al. *J. Physiol* (2003) 551,1:309-22), y lo han relacionado con colitis (G. Wynn et al., *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2004) 287:G647-57).

60 También se ha demostrado que los receptores P2X<sub>3</sub> se expresan en cuerpos neuroepiteliales pulmonares (NEB), implicando al receptor en la transmisión del dolor en el pulmón (Inge Brouns et al., *Am J. Respir Cell Mol Biol* (2000) 23:52061). Adicionalmente, Además, los receptores P2X<sub>2</sub> y P2X<sub>3</sub> se han implicado en la detección de pO<sub>2</sub> en NEB pulmonares (W. Rong et al., *J. Neurosci* (2003) 23(36):11315-21).

65 Sin embargo, la utilidad de los ligandos purinérgicos disponibles para evaluar el papel de los subtipos de receptores P2 individuales en la fisiología de los mamíferos se ha complicado por la susceptibilidad de los agonistas del receptor P2 a sufrir degradación enzimática. Del mismo modo, el estudio del papel de un receptor P2X individual se

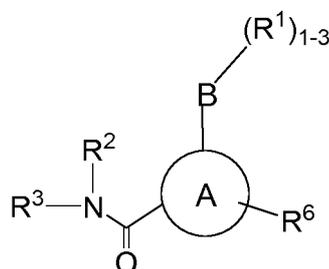
ve obstaculizado por la falta de agonistas y antagonistas específicos del subtipo de receptor.

Por consiguiente, el estado de la técnica exige una investigación de los métodos y/o compuestos que proporcionarán la capacidad de regular o controlar los receptores P2X, por ejemplo, P2X<sub>3</sub>, porque el control de dichos receptores proporcionará la capacidad de minimizar el dolor en pacientes que necesitan tal tratamiento. Además, tanto para fines de investigación como terapéuticos, existe una necesidad en la técnica de agonistas y antagonistas específicos para cada subtipo de receptor P2X y, en particular, agentes que serán eficaces *in vivo*, así como para métodos para identificar compuestos agonistas y antagonistas específicos de receptores purinérgicos.

La presente descripción pretende superar algunos de los inconvenientes mencionados anteriormente proporcionando antagonistas del receptor P2X<sub>3</sub> novedosos que desempeñan un papel crítico en el tratamiento de patologías asociadas con dolor, en particular, dolor periférico, dolor inflamatorio o dolor de lesión tisular que pueden tratarse usando un modulador de subunidad del receptor P2X<sub>3</sub>.

### 15 Sumario de la invención

La presente descripción se refiere a un antagonista del receptor de tipo P2X<sub>3</sub> novedoso de fórmula estructural I:



o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereómeros individuales del mismo; para su uso en el tratamiento o prevención del dolor crónico o agudo, el tratamiento o control de la epilepsia, o la mejora de la calidad del sueño en un paciente mamífero que lo necesite; en la que:

A representa tienopirazolilo, indazolilo, o indolilo;

B representa, un enlace, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo C<sub>5-10</sub>, o arilo C<sub>6-10</sub>;

R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OH, -O-, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>, NHC(O)R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>; dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o CN;

R<sup>2</sup> representa H;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>piridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxidopiridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirimidinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>triazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>fenilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>indazopiridilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>, y en la que R<sup>y</sup> representa H, CF<sub>3</sub>, OH o alquilo C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente representan H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>, CHF<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>, C(O)<sub>1-2</sub>R<sup>2</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub>; dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, OR<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, halógeno, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, OR<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O-, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>, C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>2</sup>, C(O)heterociclilo C<sub>5-10</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, dicho alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o CN; y

n representa 0 a 4.

Esta invención también se refiere a composiciones y compuestos para su uso en los métodos descritos en el presente documento. Estas y otras realizaciones de la presente invención serán evidentes fácilmente para los expertos en la técnica en vista de la descripción en el presente documento.

## 5 Descripción detallada de la invención

La presente descripción se refiere a antagonistas del receptor de tipo P2X<sub>3</sub> novedosos de fórmula estructural I que son útiles en el tratamiento del dolor y enfermedades asociadas con el dolor.

10 Una realización de la presente descripción se realiza cuando B es un arilo C<sub>6-10</sub> seleccionado del grupo que consiste en fenilo, o naftilo, preferiblemente fenilo, dicho fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

Una realización de la presente descripción se realiza cuando B es un heterociclilo C<sub>5-10</sub> seleccionado del grupo que consiste en piridilo, morfolinilo, pirazinilo, piperonilo, pirazolilo, tiofenilo, pirimidinilo, indolilo, o furanilo, preferiblemente piridilo, o tiofenilo, todos los cuales opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>. Una sub-realización de esta descripción se realiza cuando B es piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las demás variables son como se han descrito previamente.

20 Otra realización de la presente descripción se realiza cuando B es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las variables son como se han descrito previamente.

Otra realización de la presente descripción se realiza cuando B es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las demás variables son como se han descrito previamente.

25 Otra realización de esta presente descripción se realiza cuando B es un enlace y todas las demás variables son como se describen originalmente.

Otra realización más de la presente descripción se realiza cuando B es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las demás variables son como se describen originalmente.

30 Otra realización de la presente descripción se realiza cuando A es tienopirazolilo y todas las demás variables son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta descripción se realiza cuando -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se une a un átomo de carbono en A. Otra sub-realización de esta descripción se realiza cuando B está unido a un átomo de carbono en la porción pirazolilo de la estructura anular de tienopirazolilo.

35 Otra realización de la presente descripción se realiza cuando A es indazolilo y todas las demás variables son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta divulgación se realiza cuando -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> está unido a un átomo de carbono en A. Otra sub-realización de esta divulgación se realiza cuando B está unido a un átomo de carbono en la porción que contiene pirazolilo de la estructura anular de indazolilo.

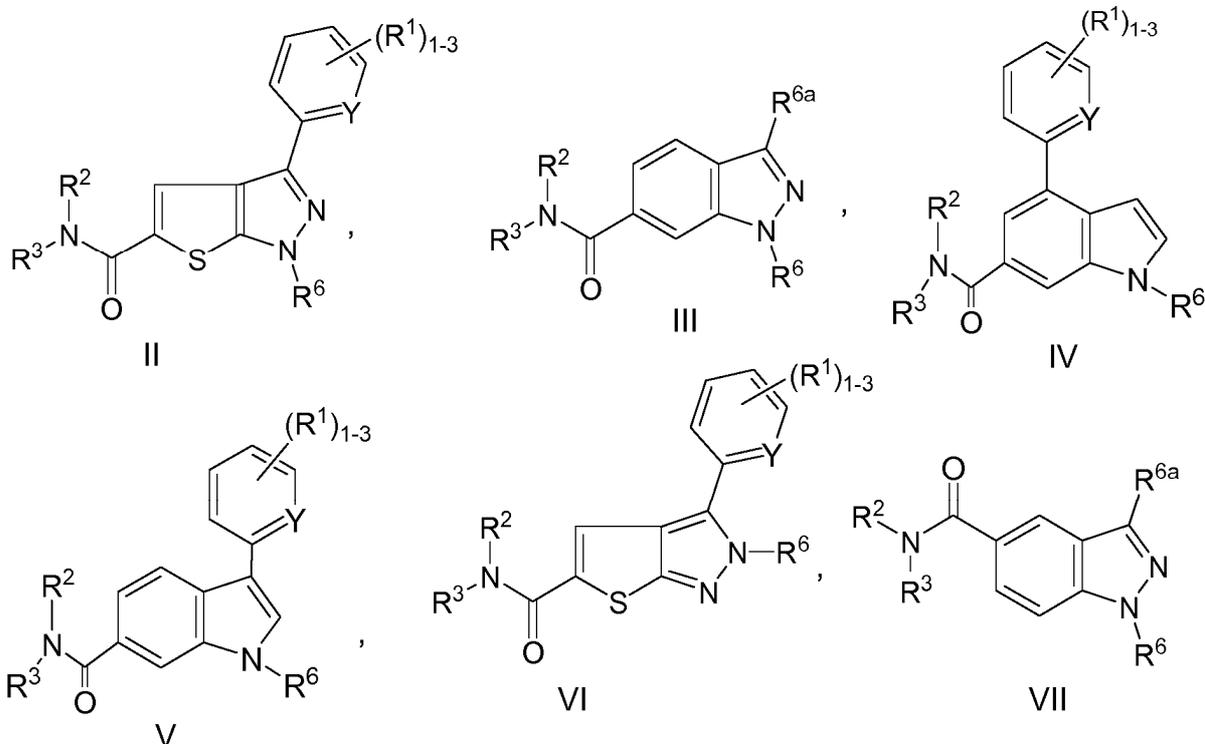
40 Otra realización de la presente descripción se realiza cuando A es indolilo y todas las demás variables son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta divulgación se realiza cuando -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> está unido a un átomo de carbono en A. Otra sub-realización de esta divulgación se realiza cuando B está unido a un átomo de carbono en la porción de bencilo de la estructura anular de indolilo. Aún otra sub-realización esta divulgación se realiza cuando B está unido a un átomo de carbono en la porción pirrol de la estructura anular de indolilo.

45 Aún otra realización de la descripción se realiza cuando R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, dicho alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>, y todas las demás variables son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta descripción se realiza cuando R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo. Otra sub-realización de esta descripción se realiza cuando R<sup>6</sup> es un heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>piridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiofenilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirimidinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>furanilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiazolilo, en la que R<sup>y</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>. Aún otra sub-realización de esta descripción se realiza cuando el sustituyente R<sup>6</sup> en A está unido a un átomo de nitrógeno.

50 Otra realización de la presente descripción se realiza cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>piridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxidopiridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirimidinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>triazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>fenilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>indazopiridilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las demás variables son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta descripción se realiza cuando R<sup>3</sup> es (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>piridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirimidinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>triazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxadiazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

65 Otra realización de la presente descripción se realiza cuando R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, o halógeno, preferiblemente halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro.

Otra realización de esta descripción se realiza por el compuesto de las fórmulas II, III, IV, V, VI, y VII:



5

en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^y$ ,  $R^6$  y  $R^3$ , son como se han descrito previamente,  $R^{6a}$  es  $R^6$ , e Y es CH o N. Una sub-realización de esta descripción se realiza por uno cualquiera del compuesto de las fórmulas II, IV, V, y VI cuando Y es CH. Otra sub-realización de esta descripción se realiza por uno cualquiera del compuesto de las fórmulas II, IV, V, y VI cuando Y es N. Una sub-realización de esta descripción se realiza por uno cualquiera del compuesto de las fórmulas II, III, IV, V, VI, y VII en la que  $R^1$  es H, halógeno, CN, o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^2$  es H;  $R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_n$ cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  $(CH_2)_n$ arilo  $C_{6-10}$ ,  $(CH_2)_n$ heterociclilo  $C_{5-10}$ , dicho alquilo, arilo, heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de  $R^a$ ; y  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $(CHR^y)_n$ piridilo,  $(CHR^y)_n$ oxidopiridilo,  $(CHR^y)_n$ pirimidinilo,  $(CHR^y)_n$ triazolilo,  $(CHR^y)_n$ tiadiazolilo,  $(CHR^y)_n$ fenilo,  $(CHR^y)_n$ pirazinilo,  $(CHR^y)_n$ pirazolilo,  $(CHR^y)_n$ oxadiazolilo,  $(CHR^y)_n$ tiazolilo, alquilo  $C_{1-6}$ , y  $(CHR^y)_n$ cicloalquilo  $C_{3-6}$ , todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^a$ . Una sub-realización adicional de los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, y VII se realiza cuando  $R^{6a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $(CHR^y)_n$ piridilo,  $(CHR^y)_n$ tiofenilo,  $(CHR^y)_n$ pirimidinilo,  $(CHR^y)_n$ fenilo,  $(CHR^y)_n$ cicloalquilo  $C_{3-10}$ , y alquilo  $C_{1-6}$ , todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^a$ , y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en  $(CHR^y)_n$ piridilo,  $(CHR^y)_n$ oxidopiridilo,  $(CHR^y)_n$ pirimidinilo,  $(CHR^y)_n$ triazolilo,  $(CHR^y)_n$ pirazinilo,  $(CHR^y)_n$ pirazolilo, y  $(CHR^y)_n$ oxadiazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^a$ .

10

15

20

Aún otra realización de esta descripción se realiza con los compuestos de fórmula II, y todas las son como se han descrito previamente.

25

Otra realización de esta descripción se realiza con los compuestos de fórmula III y todas las variables son como se han descrito previamente.

Otra realización de esta descripción se realiza con los compuestos de fórmula IV y todas las variables son como se han descrito previamente.

30

Otra realización de esta descripción se realiza con los compuestos de fórmula V y todas las variables son como se han descrito previamente.

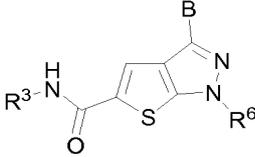
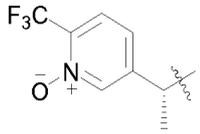
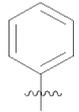
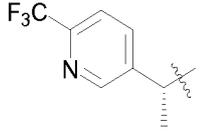
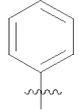
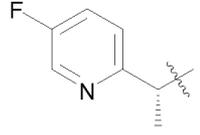
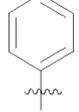
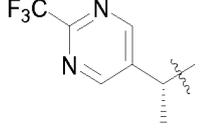
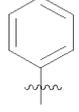
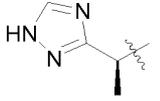
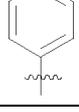
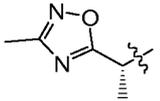
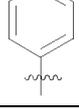
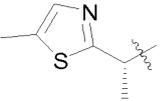
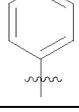
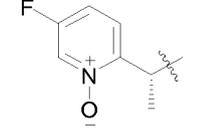
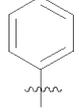
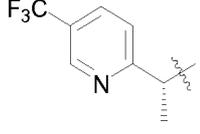
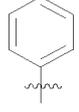
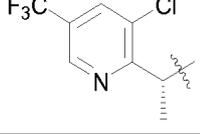
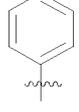
Otra realización de esta descripción se realiza con los compuestos de fórmula VI y todas las variables son como se han descrito previamente.

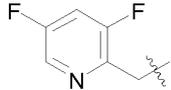
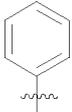
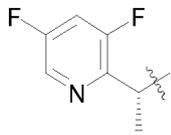
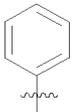
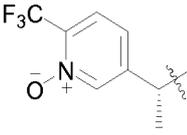
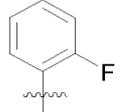
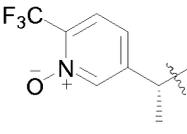
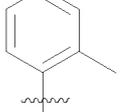
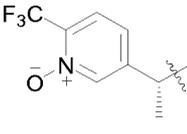
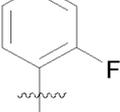
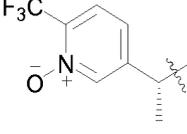
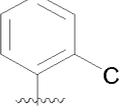
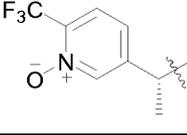
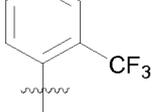
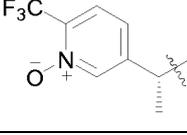
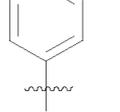
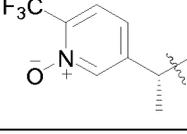
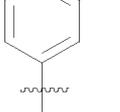
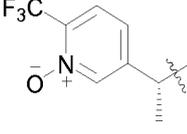
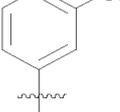
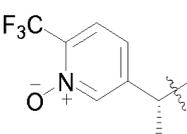
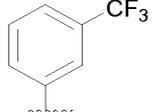
35

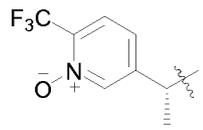
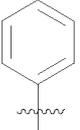
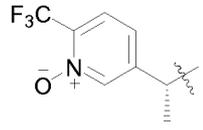
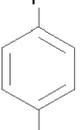
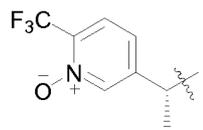
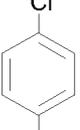
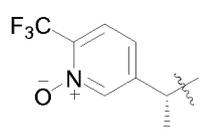
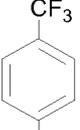
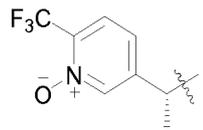
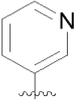
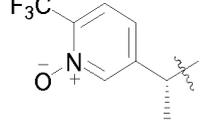
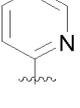
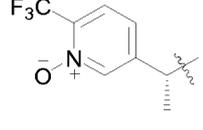
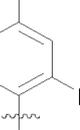
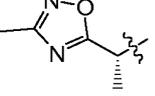
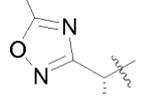
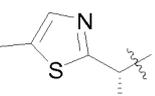
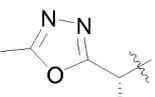
Otra realización de esta descripción se realiza con los compuestos de fórmula VII y todas las variables son como se han descrito previamente.

40 Los Ejemplos de compuestos de esta invención se encuentran en las Tablas 1-6:

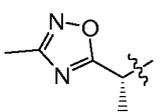
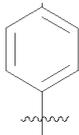
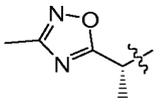
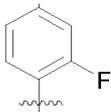
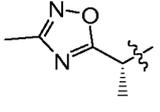
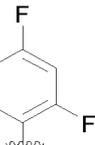
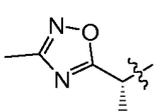
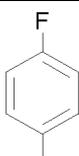
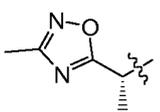
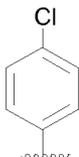
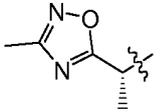
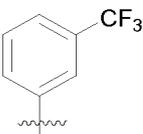
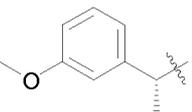
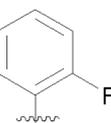
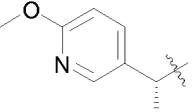
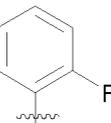
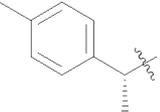
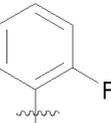
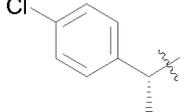
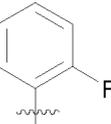
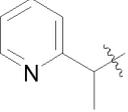
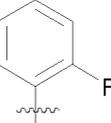
Tabla 1

				
Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
1.1				447,1111
1.2				431,1166
1.3				381,1178
1.4				432,1123
1.5				353,1188
1.6				368,1180
1.7				383,0996
1.8				397,1128
1.9				417,0982
1.10				451,0596

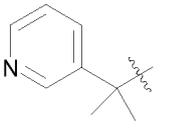
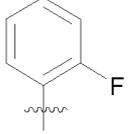
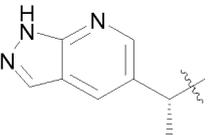
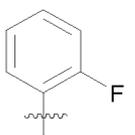
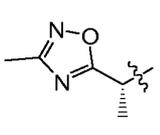
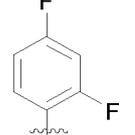
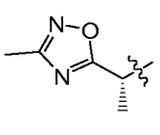
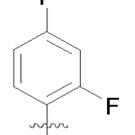
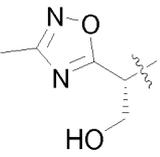
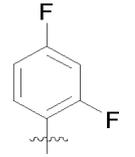
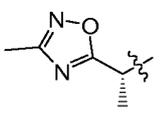
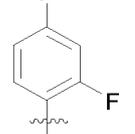
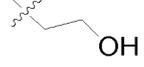
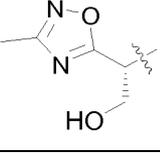
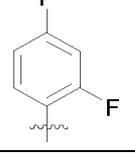
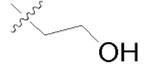
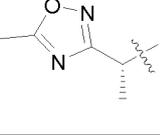
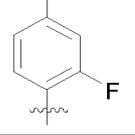
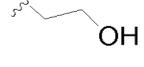
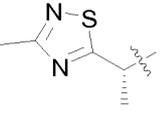
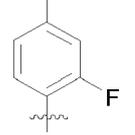
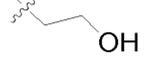
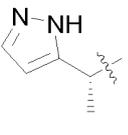
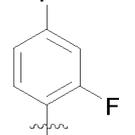
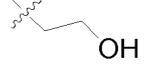
1.11				385,0926
1.12				399,1080
1.13				479,1171
1.14				461,1248
1.15				465,0993
1.16				481,0703
1.17				515,0955
1.18				461,1258
1.19				465,0991
1.20				481,0699
1.21				515,0960

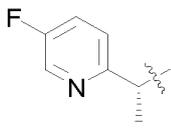
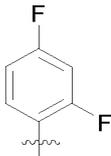
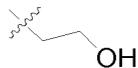
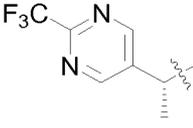
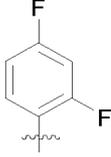
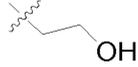
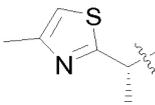
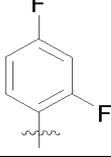
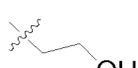
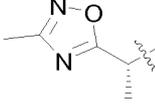
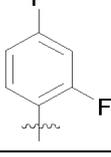
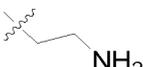
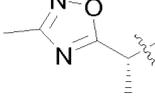
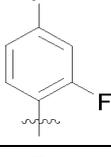
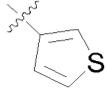
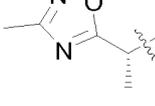
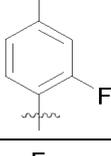
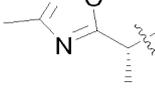
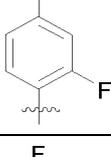
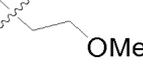
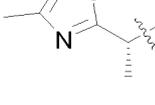
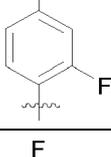
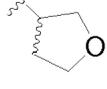
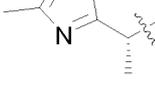
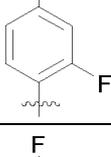
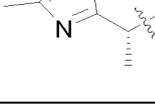
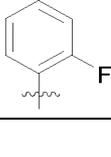
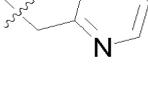
1.22				461,1249
1.23				465,0992
1.24				481,0703
1.25				515,0956
1.26				448,1046
1.27				462,1201
1.28				483,0929
1.29				386,1086
1.30				386,1081
1.31				401,0901
1.32				386,1082

ES 2 660 892 T3

1.33				382,1326
1.34				400,1233
1.35				404,0988
1.36				386,1080
1.37				402,0783
1.38				436,1044
1.39				410,1335
1.40				411,1286
1.41				394,1385
1.42				414,0839
1.43				381,1180

ES 2 660 892 T3

1.44				395,1337
1.45				421,1244
1.46				418,1161
1.47				432,1324
1.48				420,0946
1.49				434,1090
1.50				450,1039
1.51				434,1106
1.52				450,0880
1.53				418,1144

1.54				447,1093
1.55				498,1024
1.56				449,0908
1.57				433,1255
1.58				472,0702
1.59				462,1400
1.60				448,1243
1.61				460,1243
1.62				476,1565
1.63				481,1251

1.64				481,1262
1.65				481,1270
1.66				503,1660
1.67				448,1248
1.68				464,1194
1.69				447,1044
1.70				517,1825
1.71				482,1207
1.72				462,1404
1.73				516,1985

1.74				508,0931
1.75				482,1221
1.76				482,1206
1.77				482,1225
1.78				474,1406
1.79				459,1419
1.80				502,1838
1.81				517,1482
1.82				559,1938
1.83				461,1562

1.84				462,1418
1.85				462,1420
1.86				444,1298
1.87				448,1243
1.88				495,1406
1.89				499,1171
1.90				461,1091
1.91				485,1025
1.92				468,1057
1.93				517,1494

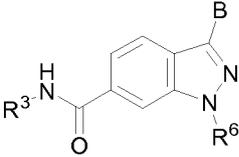
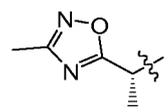
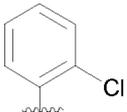
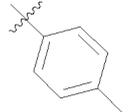
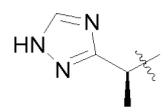
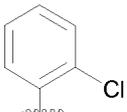
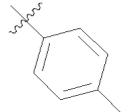
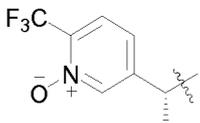
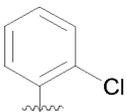
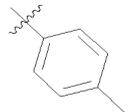
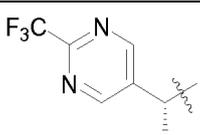
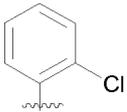
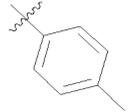
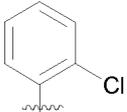
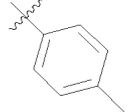
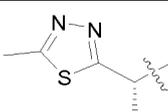
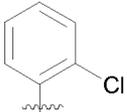
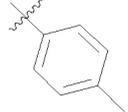
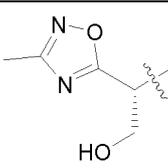
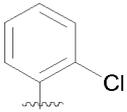
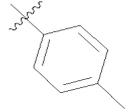
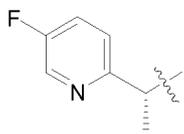
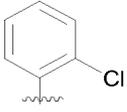
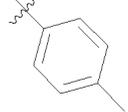
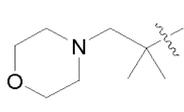
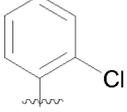
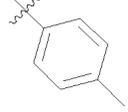
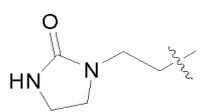
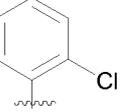
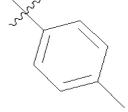
1.94				448,1257
1.95				474,1417
1.96				478,1367
1.97				492,1522
1.98				468,1063
1.99				468,1070
1.100				526,1328
1.101				528,1125
1.102				538,1350
1.103				542,1289

1.104				556,1453
1.105				532,0987
1.106				532,0999
1.107				478,1370
1.108				492,1523
1.109				468,1070
1.110				456,3

Tabla 2

Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
2.1				434,1091

Tabla 3

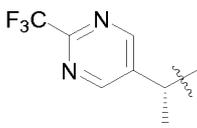
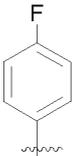
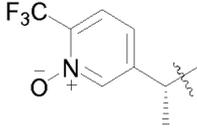
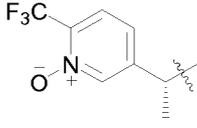
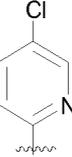
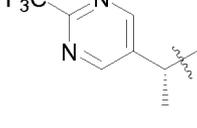
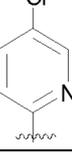
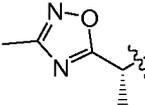
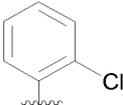
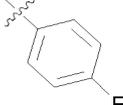
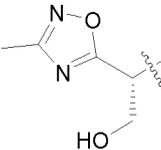
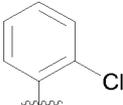
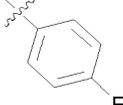
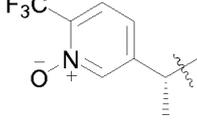
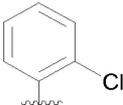
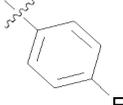
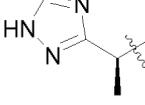
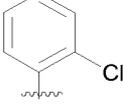
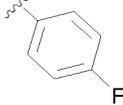
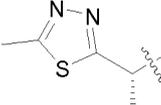
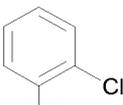
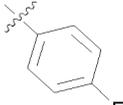
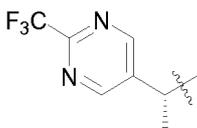
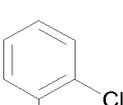
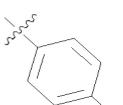
				
Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
3.1				472,1551
3.2				457,1557
3.3				551,1479
3.4				536,1484
3.5				404,1526
3.6				488,1299
3.7				488,1
3.8				485,1528
3.9				503,2203
3.10				474,1690

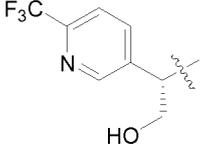
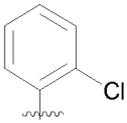
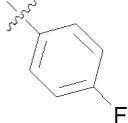
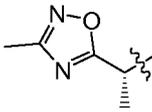
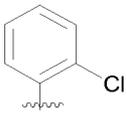
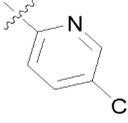
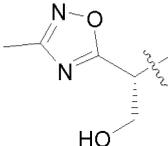
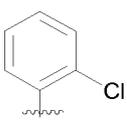
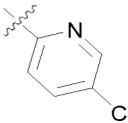
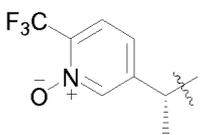
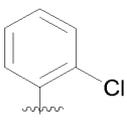
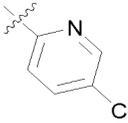
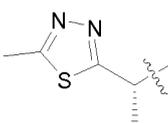
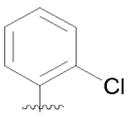
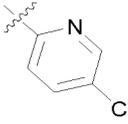
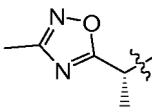
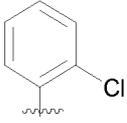
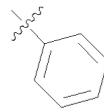
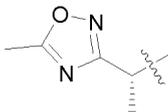
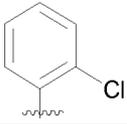
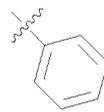
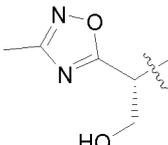
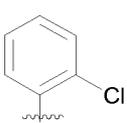
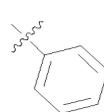
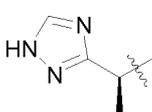
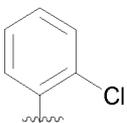
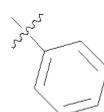
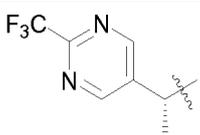
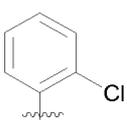
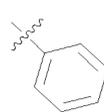
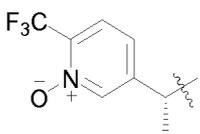
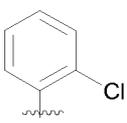
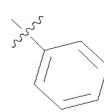
3.11				478,1682
3.12				473,1195
3.13				473,1488
3.14				457,1425
3.15				456,1587
3.16				480,1143
3.17				549,1503
3.18				487,1356
3.19				488,1479
3.20				457,1551
3.21				488,1308
3.22				551,1454

3.23				521,2095
3.24				484,1893
3.25				533,1840
3.26				484,1889
3.27				472,1546
3.28				540,1427
3.29				500,1846
3.30				486,1689
3.31				498,1688
3.32				502,1636
3.33				486,1690
3.34				486,1688

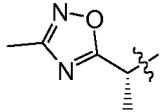
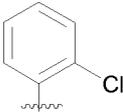
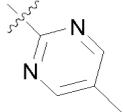
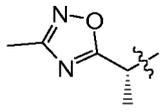
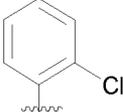
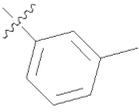
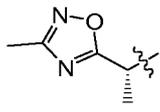
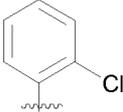
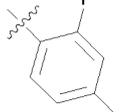
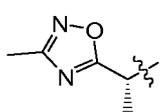
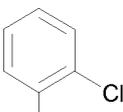
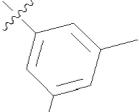
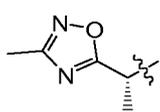
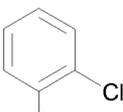
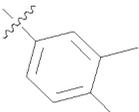
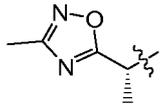
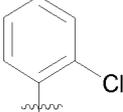
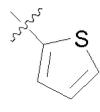
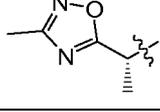
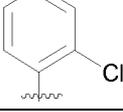
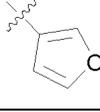
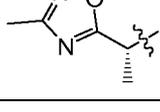
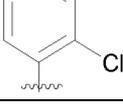
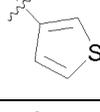
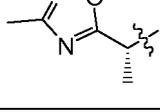
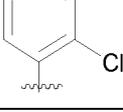
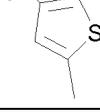
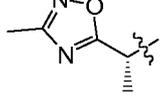
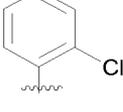
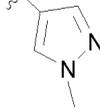
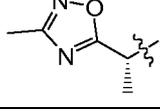
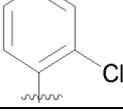
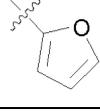
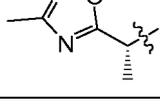
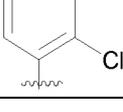
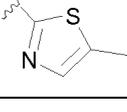
3.35				486,1690
3.36				420,1477
3.37				420,1477
3.38				420,1475
3.39				434,1633
3.40				472,1551
3.41				489,2058
3.42				424,1530
3.43				409,1535
3.44				503.1466
3.45				488,1462
3.46				422,1991

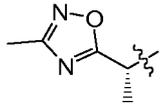
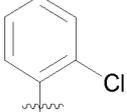
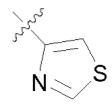
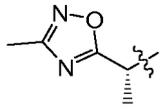
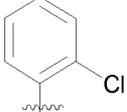
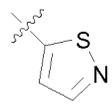
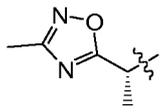
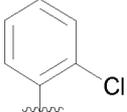
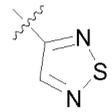
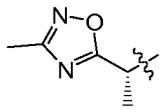
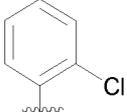
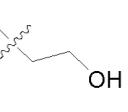
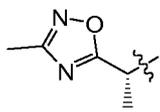
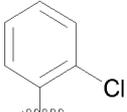
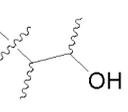
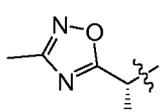
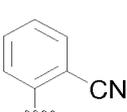
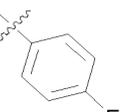
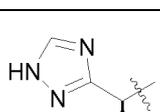
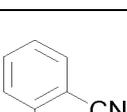
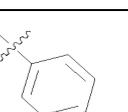
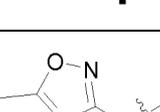
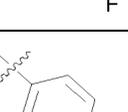
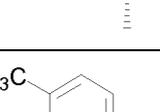
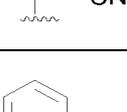
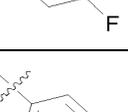
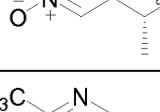
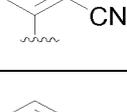
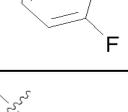
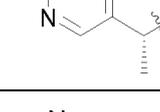
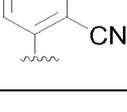
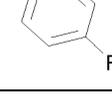
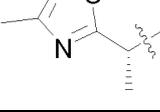
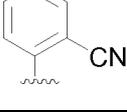
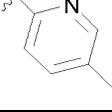
3.47				501,1919
3.48				486,1924
3.49				426,1741
3.50				505,1668
3.51				490,1670
3.52				475,1149
3.53				460,1147
3.54				396,1227
3.55				381,1223
3.56				412,0988
3.57				380,1516

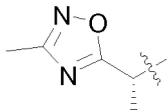
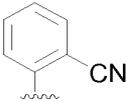
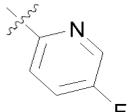
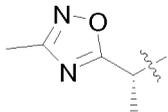
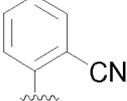
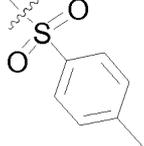
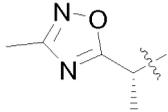
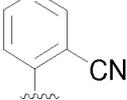
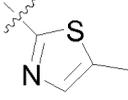
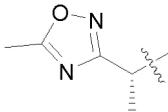
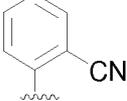
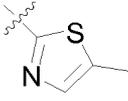
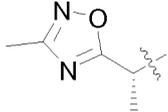
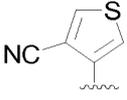
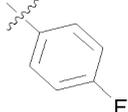
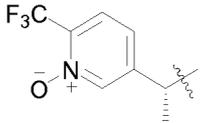
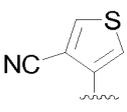
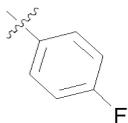
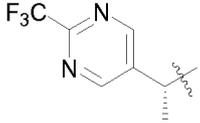
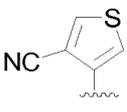
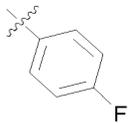
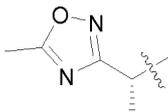
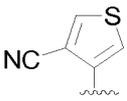
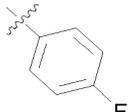
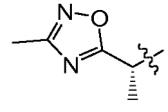
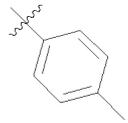
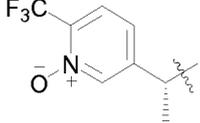
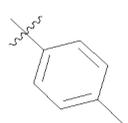
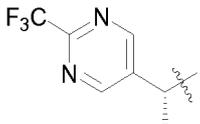
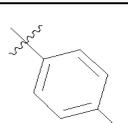
3.58				444,1443
3.59				459,1450
3.60				476,1096
3.61				461,1100
3.62				476,1287
3.63				492,1237
3.64				555,1222
3.65				461,1297
3.66				492,1063
3.67				540,1210

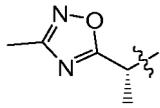
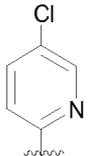
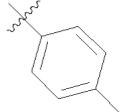
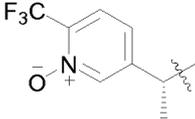
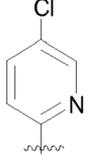
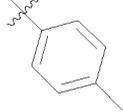
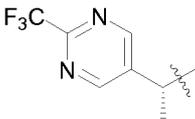
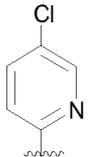
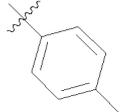
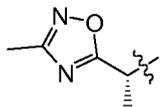
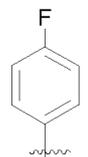
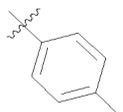
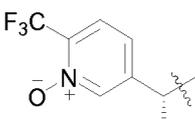
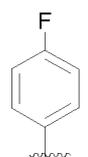
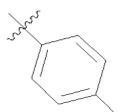
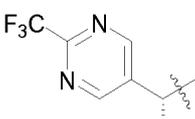
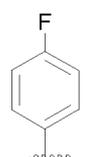
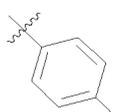
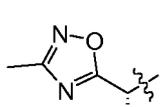
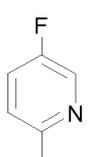
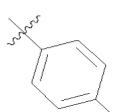
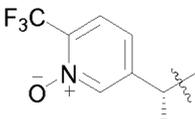
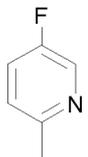
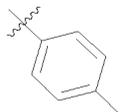
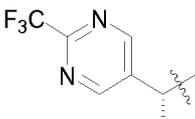
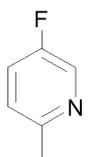
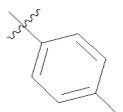
3.68				555,1204
3.69				493,0943
3.70				509,0895
3.71				572,0872
3.72				509,0712
3.73				458,1393
3.74				458,1386
3.75				474,1346
3.76				443,1406
3.77				522,1320
3.78				537,1324

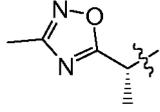
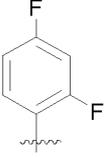
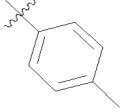
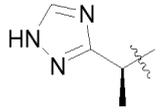
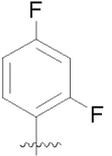
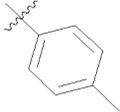
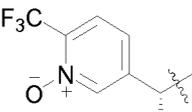
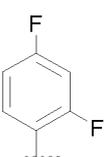
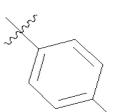
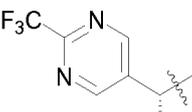
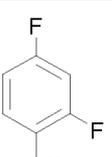
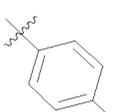
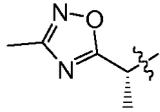
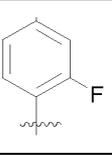
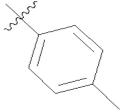
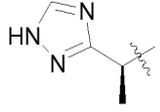
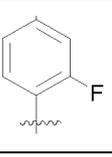
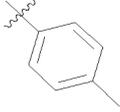
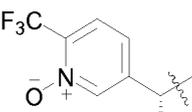
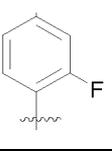
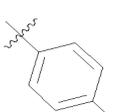
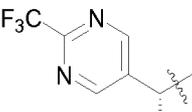
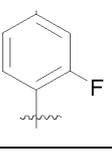
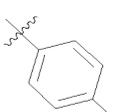
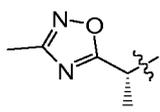
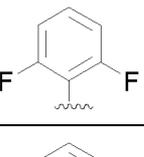
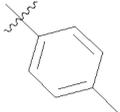
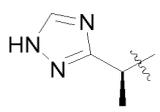
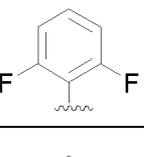
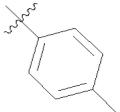
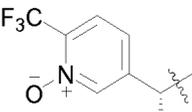
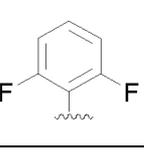
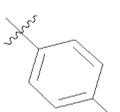
3.79				492,0989
3.80				382,2
3.81				477,1248
3.82				493,2000
3.83				488,1489
3.84				500,1833
3.85				526,1240
3.86				473,1490
3.87				473,1484
3.88				478,1094
3.89				474,1435

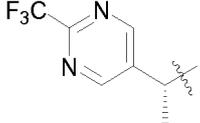
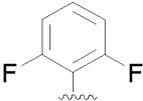
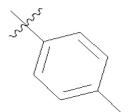
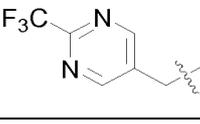
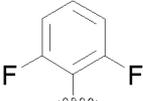
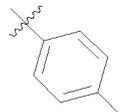
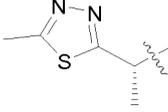
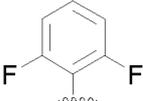
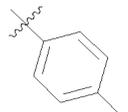
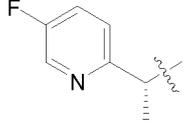
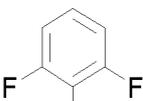
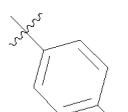
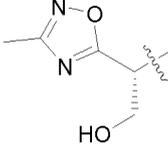
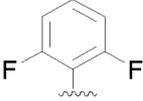
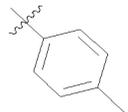
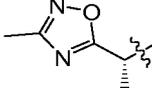
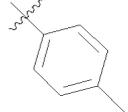
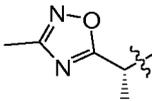
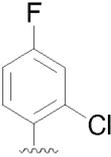
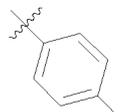
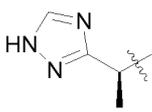
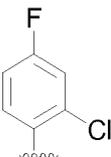
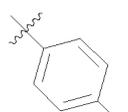
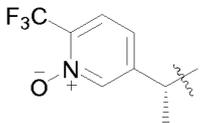
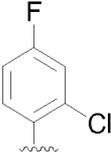
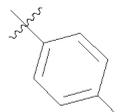
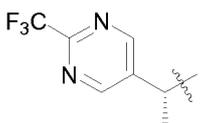
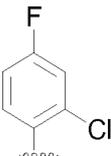
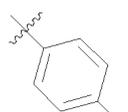
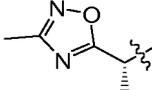
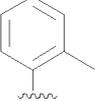
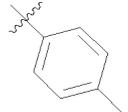
3.90				474,1432
3.91				472,1532
3.92				490,1431
3.93				486,1689
3.94				486,1685
3.95				464,0931
3.96				448,1162
3.97				464,0931
3.98				478,1091
3.99				462,1435
3.100				448,1181
3.101				479,1048

3.102				465,0903
3.103				465,0897
3.104				466,0850
3.105				426,1328
3.106				454,1645
3.107				467,1628
3.108				452,1631
3.109				467,1627
3.110				546,1552
3.111				531,1562
3.112				464,1826
3.113				453.1787

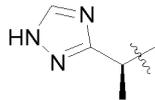
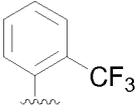
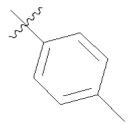
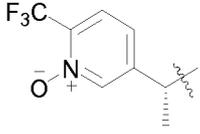
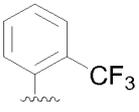
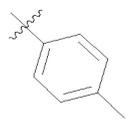
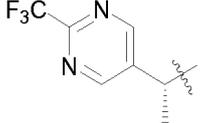
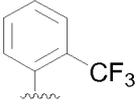
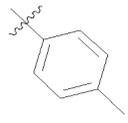
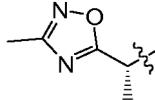
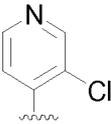
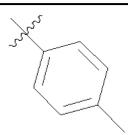
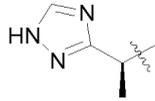
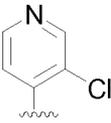
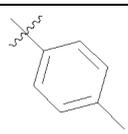
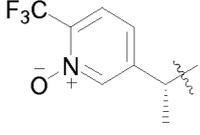
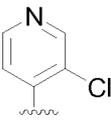
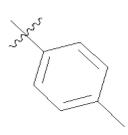
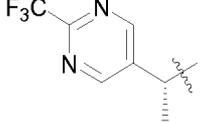
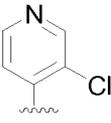
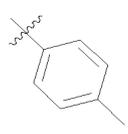
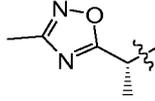
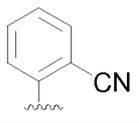
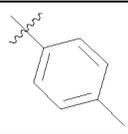
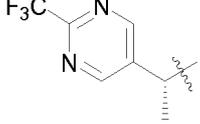
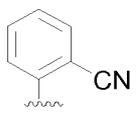
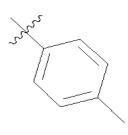
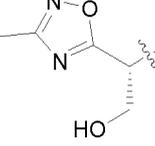
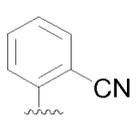
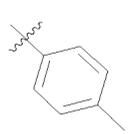
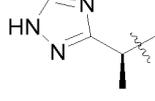
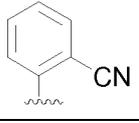
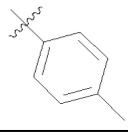
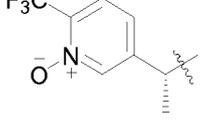
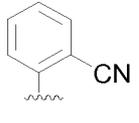
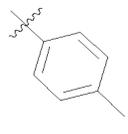
3.114				468,1585
3.115				527,1515
3.116				470,1407
3.117				470,1405
3.118				473,1206
3.119				552,1128
3.120				537,1137
3.121				473,1208
3.122		H		362,1611
3.123		H		441,1535
3.124		H		426,1531

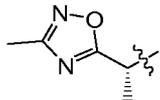
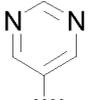
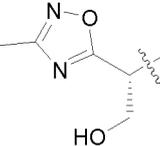
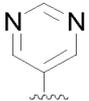
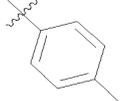
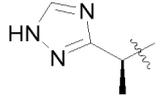
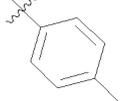
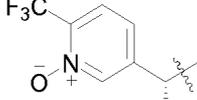
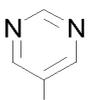
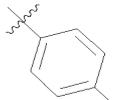
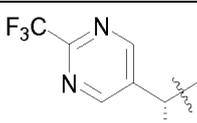
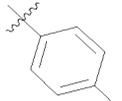
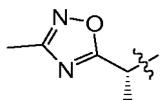
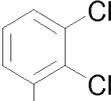
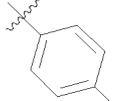
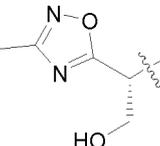
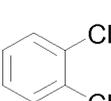
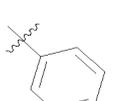
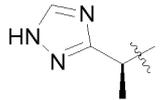
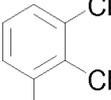
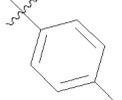
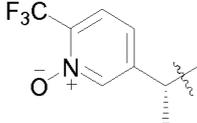
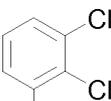
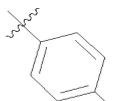
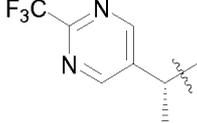
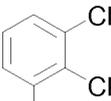
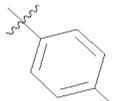
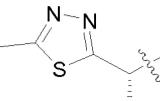
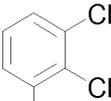
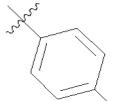
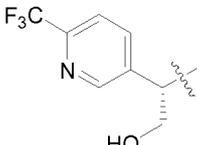
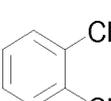
3.125				473,1476
3.126				552,1393
3.127				537,1398
3.128				456,1828
3.129				535,1756
3.130				520,1755
3.131				457,1784
3.132				536,1706
3.133				521,1707

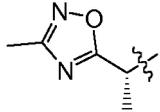
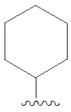
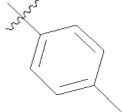
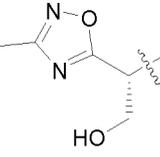
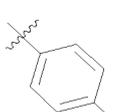
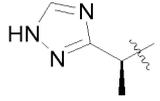
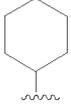
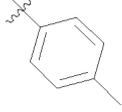
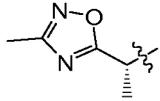
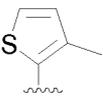
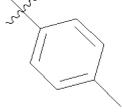
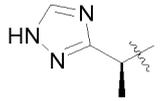
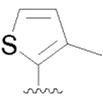
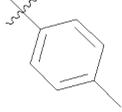
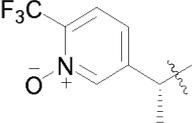
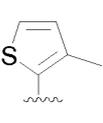
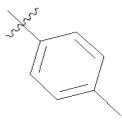
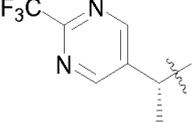
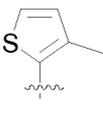
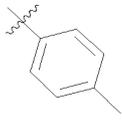
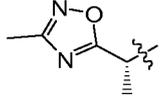
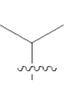
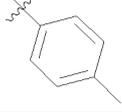
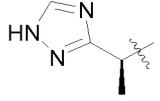
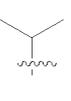
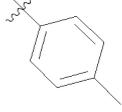
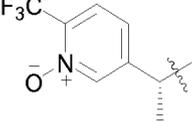
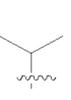
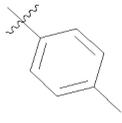
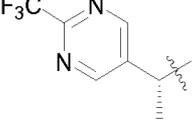
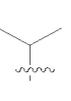
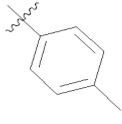
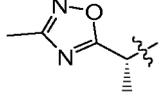
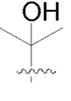
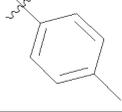
3.134				474,1748
3.135				459,1748
3.136				553,1673
3.137				538,1677
3.138				470,2004
3.139				455,2002
3.140				549,1923
3.141				534,1929
3.142				474,1739
3.143				459,1747
3.144				553,1681

3.145				538,1677
3.146				524,1493
3.147				490,1498
3.148				487,1734
3.149				490,1682
3.150				440,0730
3.151				490,1445
3.152				475,1446
3.153				569,1381
3.154				554,1373
3.155				452,2079

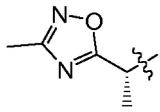
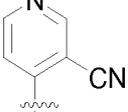
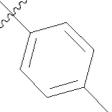
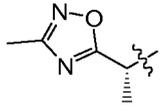
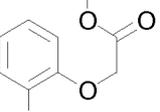
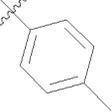
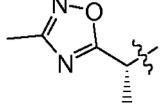
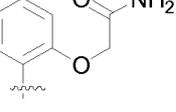
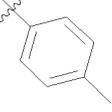
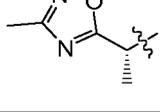
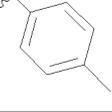
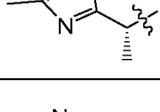
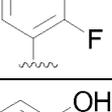
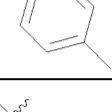
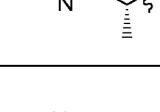
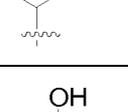
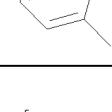
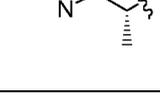
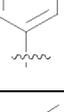
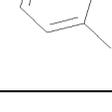
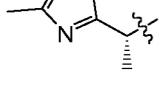
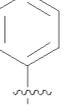
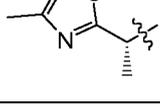
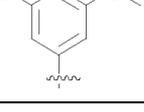
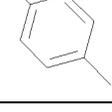
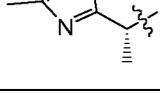
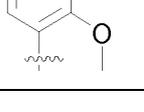
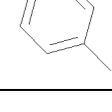
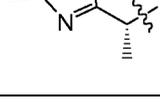
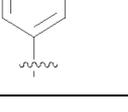
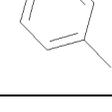
3.156				437,2087
3.157				531,1997
3.158				516,2004
3.159				480,2395
3.160				465,2396
3.161				559,2322
3.162				544,2318
3.163				468,2031
3.164				453,2036
3.165				547,1959
3.166				532,1956
3.167				506,1797

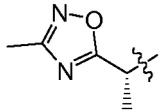
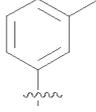
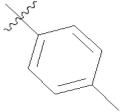
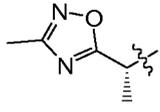
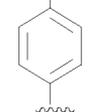
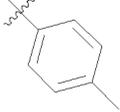
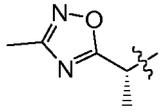
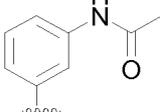
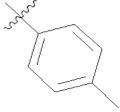
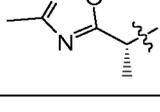
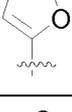
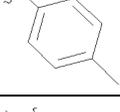
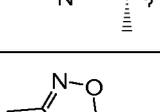
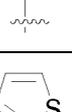
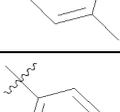
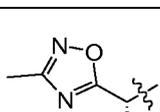
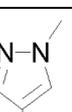
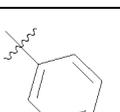
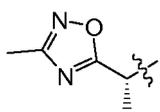
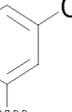
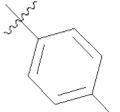
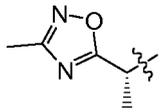
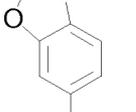
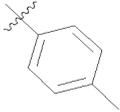
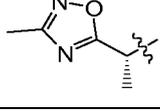
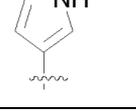
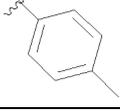
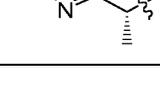
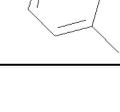
3.168				491,1801
3.169				585,1723
3.170				570,1731
3.171				473,1489
3.172				458,1490
3.173				552,1420
3.174				537,1416
3.175				463,1885
3.176				527,1806
3.177				479,1823
3.178				448,1895
3.179				542,1802

3.180				440,1834
3.181				456,1780
3.182				425,1842
3.183				519,1768
3.184				504,1765
3.185				506,1141
3.186				522,1096
3.187				491,1148
3.188				585,1064
3.189				570,1067
3.190				522,0918
3.191				585,1059

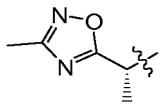
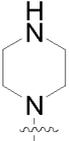
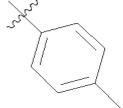
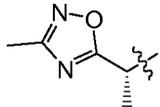
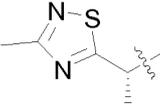
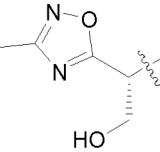
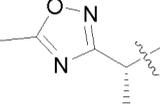
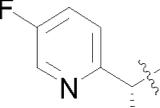
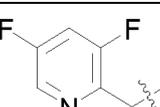
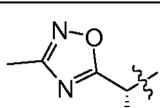
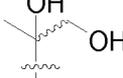
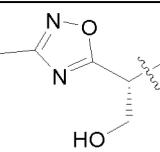
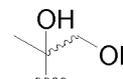
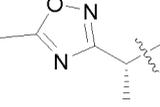
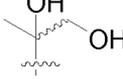
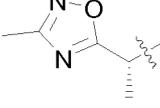
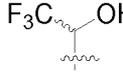
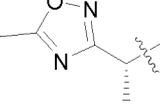
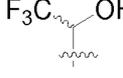
3.192				444,2394
3.193				460,2343
3.194				429,2397
3.195				458,1642
3.196				443.1661
3.197				537,1592
3.198				522,1574
3.199				404,2080
3.200				389,2118
3.201				483.2006
3.202				468,2023
3.203				420,2047

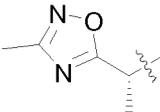
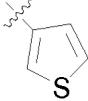
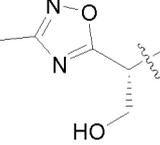
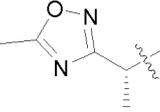
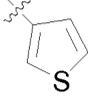
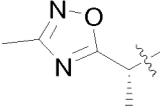
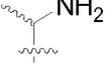
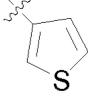
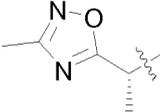
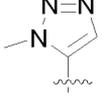
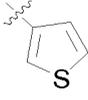
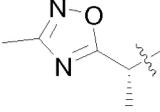
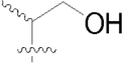
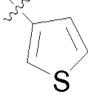
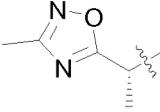
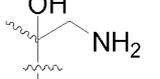
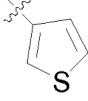
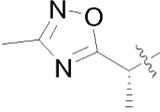
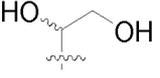
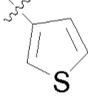
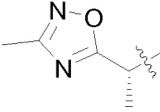
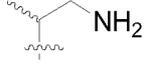
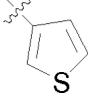
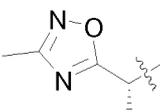
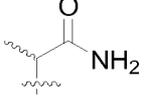
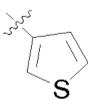
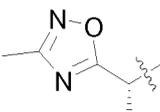
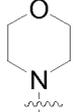
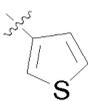
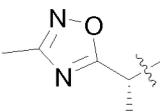
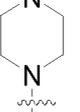
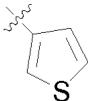
3.204				420,2045
3.205				405,2036
3.206				521,4 (M+23 (Na))
3.207				484,1955
3.208				436,1969
3.209				436,1988
3.210				436,1988
3.211				438,1923
3.212				516,1723
3.213				472,1552
3.214				477,2029
3.215				456,1830

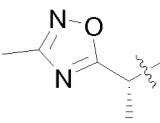
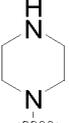
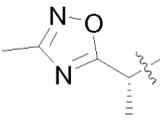
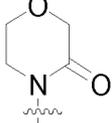
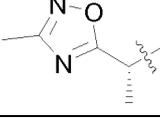
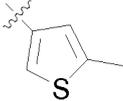
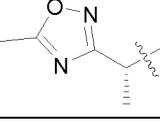
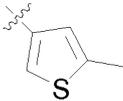
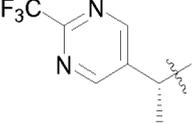
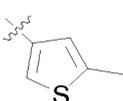
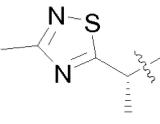
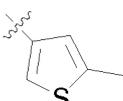
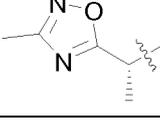
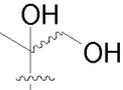
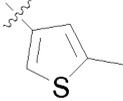
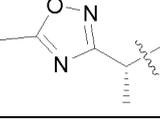
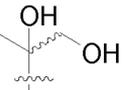
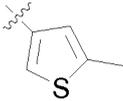
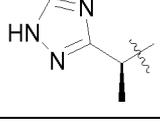
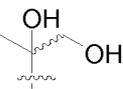
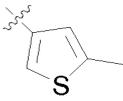
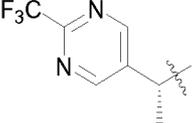
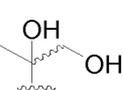
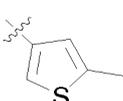
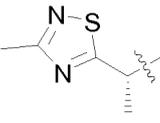
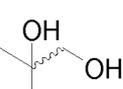
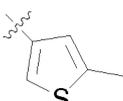
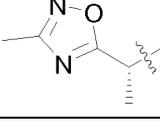
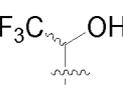
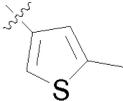
3.216				464,1833
3.217				526,2081
3.218				511,2086
3.219				439,1874
3.220				474,1731
3.221				454,1876
3.222				454,1870
3.223				468,2032
3.224				498,2134
3.225				498,2135
3.226				463,1879

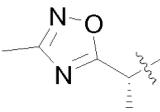
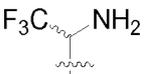
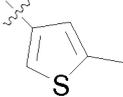
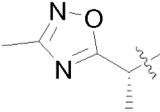
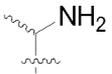
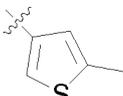
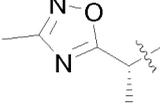
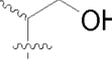
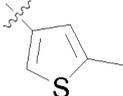
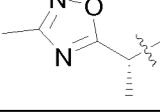
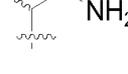
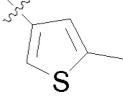
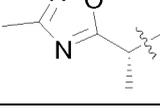
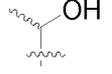
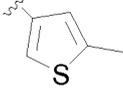
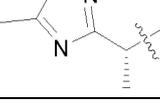
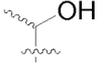
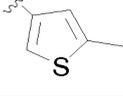
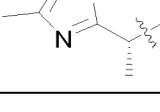
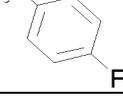
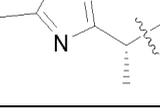
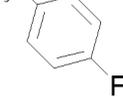
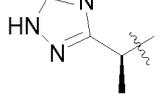
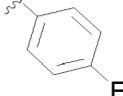
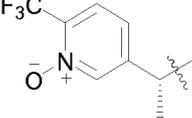
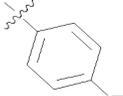
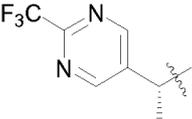
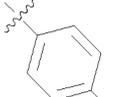
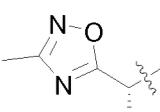
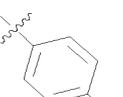
3.227				452,2079
3.228				452,2078
3.229				495,2139
3.230				428,1713
3.231				428,1715
3.232				444,1485
3.233				442,1986
3.234				506,1794
3.235				482,1821
3.236				427,1878
3.237				537,2603

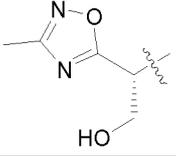
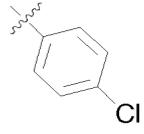
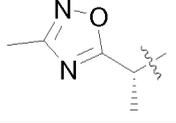
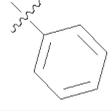
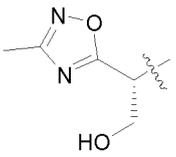
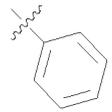
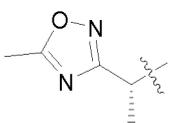
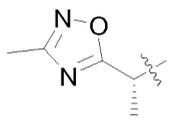
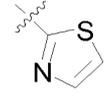
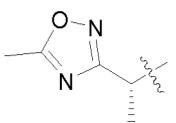
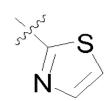
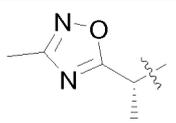
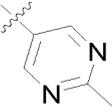
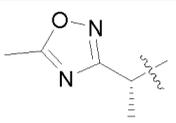
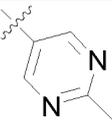
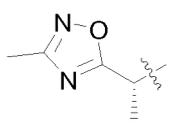
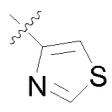
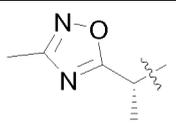
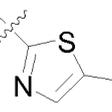
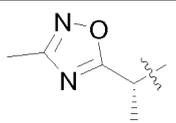
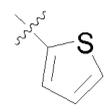
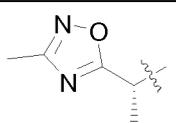
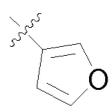
3.238				522,1745
3.239				481,2339
3.240				493.1982
3.241				506,1138
3.242				472,1534
3.243				474,1734
3.244				468,2030
3.245				469,1446
3.246				402,1928
3.247				392,1728
3.248				460,1607
3.249				447,2138

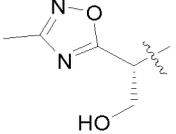
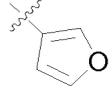
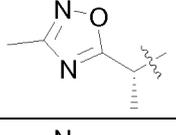
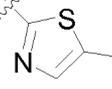
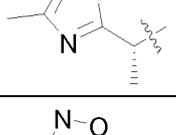
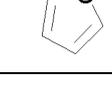
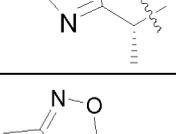
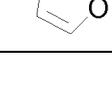
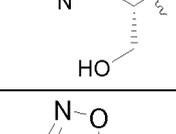
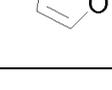
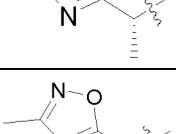
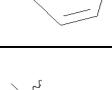
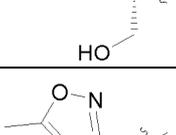
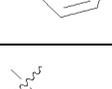
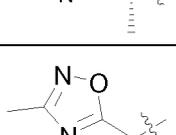
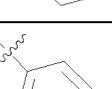
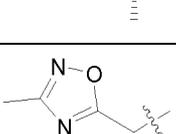
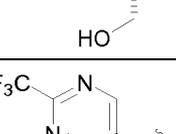
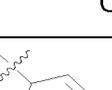
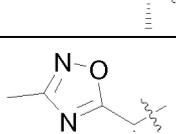
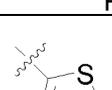
3.250				446,2297
3.251				412,1452
3.252				428,1222
3.253				428,1400
3.254				412,1450
3.255				425,1444
3.256				443,1349
3.257				428,1386
3.258				444,1350
3.259				428,1413
3.260				452,1013
3.261				452,1021

3.262				396,1490
3.263				412,1436
3.264				396,1491
3.265				397,1437
3.266				435,1368
3.267				412,1442
3.268				427,1542
3.269				414,1240
3.270				411,1599
3.271				425,1385
3.272				439,1545
3.273				452,1860

3.274				438,1705
3.275				453,1357
3.276				426,1599
3.277				426,1608
3.278				490,1529
3.279				442,1379
3.280				442,1549
3.281				442,1556
3.282				427,1555
3.283				506,1471
3.284				458,1317
3.285				466,1168

3.286				465,1321
3.287				411,1606
3.288				426,1596
3.289				425,1756
3.290				412,1448
3.291				412,1447
3.292				424,1794
3.293				424,1798
3.294				409,1789
3.295				525,3 (M+23(Na))
3.296				488,1728
3.297				440,1488

3.298				456,1439
3.299				406,1881
3.300				422,1839
3.301				406,1886
3.302				413,1413
3.303				413,1408
3.304				422,1947
3.305				422,1943
3.306				413,1394
3.307				470,1407
3.308				412,1441
3.309				396,1681

3.310				412,1629
3.311				443,1507
3.312				428,1390
3.313				412,1634
3.314				428,1572
3.315				422,1835
3.316				438,1791
3.317				422,1824
3.318				456,1439
3.319				472,1387
3.320				504,1675
3.321				453,0948

3.322		$\text{F}_3\text{C}-\text{OH}$		453,0947
3.323		$\text{F}_3\text{C}-\text{OH}$		450,1500

Tabla 4

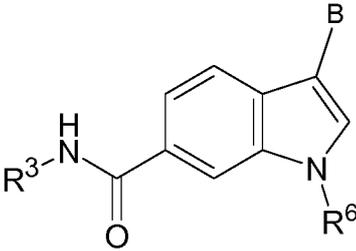
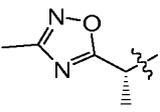
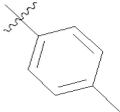
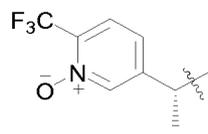
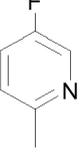
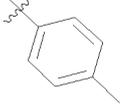
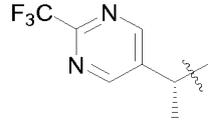
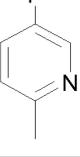
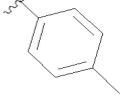
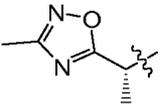
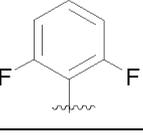
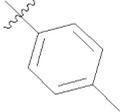
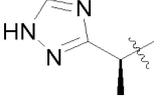
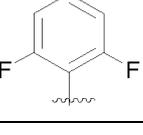
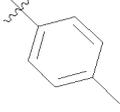
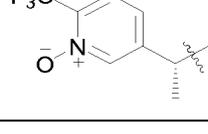
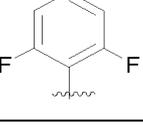
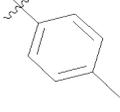
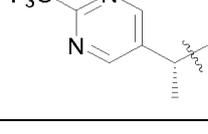
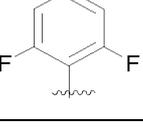
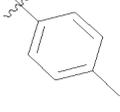
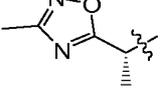
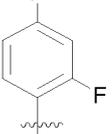
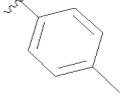
Ejemplo	R <sup>3</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
4.1				472,1532
4.2				488,1502
4.3				457,1549
4.4				551,1476

Tabla 5

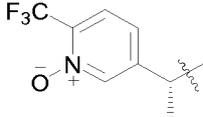
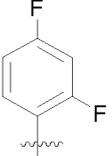
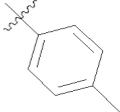
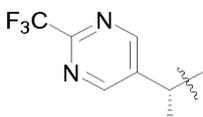
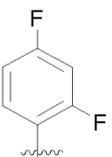
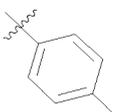
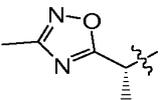
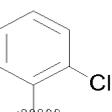
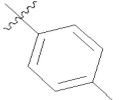
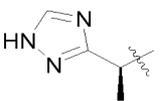
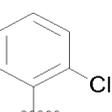
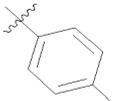
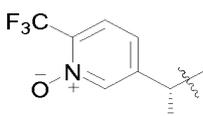
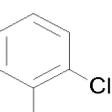
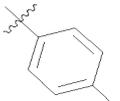
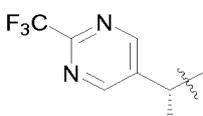
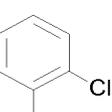
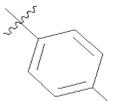
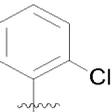
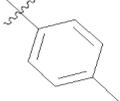
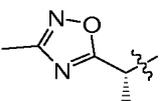
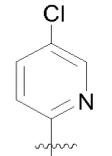
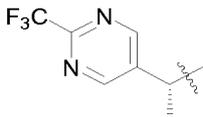
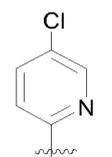
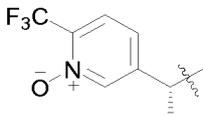
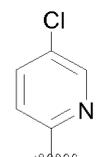
Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
5.1			H	444,1338
5.2			H	429,1336

5.3			H	365,1413
5.4				458,1491
5.5				443,1497
5.6				379,1566
5.7				364,1565
5.8				486,1798
5.9				534,1800

Tabla 6

				
Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
6.1				456,1827
6.2				535,1759
6.3				520,1753
6.4				473,1794
6.5				458,1799
6.6				552,1727
6.7				537,1726
6.8				473,4990

ES 2 660 892 T3

6.9				552,1728
6.10				537,1725
6.11				471,1585
6.12				456,1587
6.13				550,1505
6.14				535,1508
6.15				375,1259
6.16				424,1526
6.17				488,1476
6.18				503,1474

6.19				423,1580
6.20				408,1578
6.21				502,1504
6.22				487,1499
6.23				472,1525
6.24				551,1444
6.25				536,1446
6.26				425,1775
6.27				504,1696
6.28				489,1697

6.29				548,1967
6.30				534,1802
6.31				519,1793
6.32				469,2036
6.33				455,1875

o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereómeros individuales de los mismos.

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente en cualquier otro caso. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

10 Cuando R<sup>a</sup> es -O- y está unido a un carbono, se denomina como un grupo carbonilo y cuando está unido a un nitrógeno (por ejemplo, átomo de nitrógeno en un grupo piridilo) o átomo de azufre, se refiere a grupo N-óxido y sulfóxido, respectivamente.

15 Como se usa en el presente documento, "alquilo" incluye grupos que tienen el prefijo "alk" tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanóilo, alqueniilo, y alquinilo y significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, y heptilo. "Alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un carbono a un doble enlace de carbono. Los grupos alqueniilo preferidos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Preferiblemente, alqueniilo es alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Los alquinilo son alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. "Alqueniilo", "alquinilo" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que  
20 contienen al menos un enlace C-C insaturado.

Como se usa en el presente documento, "fluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo como se describe en el presente documento, que contiene al menos un sustituyente flúor.

25 Los compuestos de esta descripción incluyen N-óxidos tales como los descritos en la definición de R<sup>3</sup>.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene un anillo que tiene un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 El término "C<sub>1-6</sub>" incluye alquilos que contienen 6, 5, 4, 3, 2, o 1 átomo de carbono

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, incluye un grupo alquilo

conectado al átomo de conexión a oxi. El término "alcoxi" también incluye alquilo grupos éter, donde el término "alquilo" se ha definido anteriormente, y "éter" significa dos grupos alquilo con un átomo de oxígeno entre ellos. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, metoximetano (también denominado como "éter dimetilico"), y metoxietano (también denominado como "etil metil éter").

Como se usa en el presente documento, "arilo" pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o bifenilo.

El término heterociclo, heterociclilo, o heterocíclico, como se usa en el presente documento, representa un anillo heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico estable de 8 a 11 miembros que está saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. El término heterociclo heterocíclico incluye restos heteroarilo. Los ejemplos de dichos elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazano, benzopirano, benzotiopirano, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirano, dihidrobenzotiopiranil sulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

En determinadas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10, o 14  $\pi$  electrones compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, entre uno y aproximadamente tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, e isoxazolilo.

En algunas otras realizaciones, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de dichos heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo y dihidrobenzofuranilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento excepto donde se señala, representa un sistema anular heterocíclico condensado monocíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico estable de 9 a 10 miembros que contiene un anillo aromático, cualquier anillo de los cuales puede estar saturado, tal como piperidinilo, parcialmente saturado, o insaturado, tal como piridinilo, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzimidazol, benzoisotiazol, benzoisoxazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, y N-óxidos de los mismos.

Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, imidazolinilo, pirolidin-2-ona, piperidin-2-ona, y tiomorfolinilo.

El término "heteroátomo" se refiere a O, S o N, seleccionado en una base independiente.

Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado independientemente con otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitativo, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4fluor-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4 dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentiloctilo. Se incluyen en esta definición metilenos ( $-\text{CH}_2-$ ) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo ( $-\text{CO}-$ ).

A menos que se indique otra cosa, como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" significa que el grupo opcionalmente tiene de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin

limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, , alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano, y ureido. Los sustituyentes preferidos, que por sí mismos no están

- 5 sustituidos adicionalmente (a menos que se indique expresamente otra cosa) son:
- (a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, y
- (b) alquilo o alquenoilo o arilalquilo imino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, alquenoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ariloxycarbonilo, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, acilamino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, N,N dialquilcarbamoilo C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, aroilo, ariloxi, arilalquilo éter, arilo, arilo condensado a un anillo de cicloalquilo o heterociclo, u otro anillo arilo, heterociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o cualquiera de estos anillos condensados o espiro-condensados a un cicloalquilo, heterociclo, o arilo, en los que cada uno de los anteriores está
- 10 adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente.
- 15

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

20 El término "mamífero" o "mamíferos" incluye seres humanos, así como animales, tales como perros, gatos, caballos, cerdos y ganado.

Como se usan en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el/la" incluyen las referencias plurales salvo que el contenido indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un cebador" incluye dos o más de dichos cebadores, la referencia a "un aminoácido" incluye

25 más de uno de dichos aminoácidos, y similares.

Las frases "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una concentración del modulador del complejo del receptor P2X suficiente para inhibir o potenciar el efecto del complejo del receptor P2X.

30 "Dolor" significa la sensación más o menos localizada de incomodidad, angustia o agonía, resultante de la estimulación de terminaciones nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, incluyendo, pero sin limitación, dolores fulgurantes, dolores fantasma, dolores punzantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía, dolor de lesión tisular, y similares (Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28ª Edición, W. B. Saunders Company, Filadelfia, Pa.). El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado o la

35 gravedad del dolor percibido por un sujeto de tratamiento.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más enlaces dobles y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros cis/trans, así como a otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos los posibles isómeros, así como mezclas de dichos isómeros, a menos que se indique específicamente otra cosa.

40

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales.

45

En los compuestos de la Fórmula I genérica, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (<sup>1</sup>H) y deuterio (<sup>2</sup>H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida in vivo o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula I genérica enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

50

55

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o en otras manipulaciones sintéticas.

60

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables,

65

incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (manganésico y manganoso), potasio, sodio, cinc, y sales similares. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de origen natural y sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, i) agonistas o antagonistas opiáceos, ii) antagonistas del canal de calcio, iii) agonistas o antagonistas del receptor 5HT, iv) antagonistas del canal de sodio, v) agonistas o antagonistas del receptor NMDA, vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) antagonistas de NK1, viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ix) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("SSNRI"), x) fármacos antidepresivos tricíclicos, xi) moduladores de norepinefrina, xii) litio, xiii) valproato, xiv) neurontina (gabapentina), xv) pregabalina y xvi) bloqueadores de los canales de sodio. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que el principio activo se está administrando. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Los presentes compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento de síndromes de dolor crónico, visceral, inflamatorio y neuropático. Son útiles para el tratamiento del dolor resultante de una lesión traumática del nervio, compresión o atrapamiento del nervio, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibra pequeña, y neuropatía diabética. Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para el tratamiento de dolor lumbar crónico, dolor del miembro fantasma, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH. Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como anestésicos locales. Los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento del síndrome del intestino irritable y trastornos relacionados, así como la enfermedad de Crohn.

Los presentes compuestos tienen usos clínicos para el tratamiento de la epilepsia y las convulsiones tónicas parciales y generalizadas. También son útiles para la neuroprotección en condiciones isquémicas causadas por ictus o traumatismo neural y para tratar la esclerosis múltiple. Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de taquiarritmias. Adicionalmente, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo trastornos del estado de ánimo, tal como depresión o más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores episódicos únicos o recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico; trastornos de la ansiedad, tal como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias animales específicas, fobias sociales, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo; y trastornos de ansiedad generalizados. Por lo tanto, otro aspecto de esta invención es el uso de los compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor y otras enfermedades asociadas con el dolor.

Además de primates, tales como seres humanos, se pueden tratar otros diversos mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores tales como ratones. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

Se apreciará que para el tratamiento de la depresión o la ansiedad, un compuesto de la presente invención puede usarse junto con otros agentes antidepresivos o ansiolíticos, tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la monoaminoxidasa

(MAOI), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, especialmente agonistas parciales de 5-HT<sub>1A</sub>, antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, se entiende que los compuestos de esta invención se pueden administrar a niveles de dosificación profilácticamente eficaces para prevenir las afecciones y trastornos mencionados anteriormente, así como para prevenir otras afecciones y trastornos asociados con la actividad del canal de calcio.

Se pueden emplear cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones que contienen los presentes compuestos para uso tópico. Los enjuagues bucales y las gárgaras se incluyen dentro del alcance del uso tópico para los propósitos de esta invención.

Los niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio y neuropático, o como alternativa, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día. Por ejemplo, el dolor inflamatorio puede tratarse eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 75 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente al día. El dolor neuropático puede tratarse eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 125 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5,5 g por paciente al día.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación pensada para la administración oral a humanos puede contener convenientemente desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 g de principio activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg del principio activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores. Dichos factores relacionados con el paciente incluyen la edad, el peso corporal, estado de salud general, sexo, y dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad particular que se someta a terapia.

En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden combinar como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar por medio de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. Después se le puede dar forma de manera conveniente al producto en la presentación deseada.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. Como se ha descrito previamente, en la preparación de las composiciones para formas orales de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por ejemplo, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, puede usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos,

- conservantes, agentes colorantes y similares; o en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos, pueden incluirse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más
- 5 ventajosa en la que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, también se pueden usar medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración en la administración de los presentes compuestos y composiciones.
- 10 En la preparación de las composiciones para formas orales de dosificación, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes para formar
- 15 preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son unidades de dosificación oral ventajosas en las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas.
- 20 Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de la presente invención mediante compresión o moldeo, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios o adyuvantes. Los comprimidos que se han comprimido se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos de moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina
- 25 adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene ventajosamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo y cada oblea o cápsula contiene ventajosamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Por lo tanto, un comprimido, oblea, o cápsula contiene convenientemente 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, o 500 mg del principio activo tomando uno o dos comprimidos, obleas, o cápsulas,
- 30 una, dos veces, o tres veces al día.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol,
- 35 polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en la forma de polvos estériles para la
- 40 preparación extemporánea de tales soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una facilidad de inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y por lo tanto, deben conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, nata, ungüento, loción y polvo para espolvorear. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto representado de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, mediante métodos de procesamiento convencionales. A modo de ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente del 5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.
- 50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido, tal como, por ejemplo, cuando la mezcla forma supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados frecuentemente en la técnica. Los supositorios se pueden formar de manera conveniente mezclando en primer lugar la composición con el(los) vehículo(s) suavizados o fundidos seguido del enfriamiento y la conformación en moldes.
- 60 Además de los ingredientes de vehículos mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo tal como diluyentes, tampones, agentes saporíferos, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes y conservantes (incluidos los antioxidantes). Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.
- 65

Además, como se ha descrito anteriormente, los presentes compuestos pueden utilizarse junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos. En particular, los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente junto con i) agonistas o antagonistas opiáceos, ii) otros antagonistas del canal de calcio, iii) agonistas o antagonistas del receptor 5HT, incluyendo agonistas o antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, y agonistas parciales de 5-HT<sub>1A</sub>, iv) antagonistas del canal de sodio, v) agonistas o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), vi) inhibidores selectivos de la COX-2, vii) antagonistas del receptor 1 de la neuroquinina (NK1), viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ix) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI), x) fármacos antidepresivos tricíclicos, xi) moduladores de la norepinefrina, xii) litio, xiii) valproato, xiv) inhibidores de la recaptación de norepinefrina, xv) inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI), xvi) inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (RIMA), xvii) antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos, xviii) antidepresivos atípicos, xix) benzodiazepinas, xx) antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), xxi) neurontina (gabapentina) y xxii) pregabalina.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados (las abreviaturas que no se muestran aquí tienen sus significados como se usan comúnmente a menos que se indique específicamente otra cosa): Ac (acetilo), Bn (bencilo), Boc (terc-butoxi carbonilo), reactivo Bop hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, CAMP (adenosina-3',5'-monofosfato cíclica), DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), DIEA (diisopropilil amina), DMAP (4-(dimetilamino)piridina), DMF (N,N-dimetilformamida), DPPF (1,1'-bis(difenil)fosfina ferroceno), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), Et<sub>3</sub>N (trietilamina), GST (glutación transferasa), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), LAH (hidruro de litio y aluminio), Ms (metanosulfonilo; mesilo; o SO<sub>2</sub>Me), MsO (metanosulfonato o mesilato), MCPBA (ácido *meta*-cloro perbenzoico), NaHMDS (hexametildisilazano sódico), NBS (N-bromosuccinimida), NCS (N-clorosuccinimida), AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), PDE (Fosfodiesterasa), Ph (Fenilo, t.a. o TA (temperatura ambiente), Rac (racémico), SAM (aminosulfonilo; sulfonamida o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), SPA (ensayo de proximidad por centelleo), Th (2- o 3-tienilo), TFA (ácido trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), Thi (Tiofenediilo), TLC (cromatografía de capa fina), TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletildiamina), TMSI (yoduro de trimetilsililo), Tr o tritilo (N-trifenilmetilo), C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> (Alilo), Me (metilo), Et (etilo), n-Pr (propilo normal), i-Pr (isopropilo), n-Bu (butilo normal), i-Butilo (isobutilo), s-Bu (butilo secundario), t-Bu (butilo terciario), c-Pr (ciclopropilo), c-Bu (ciclobutilo), c-Pen (ciclopentilo), c-Hex (ciclohexilo).

Los presentes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos proporcionados en los Ejemplos. Los siguientes Ejemplos describen adicionalmente, pero no limitan, el alcance de la invención.

A menos que se especifique otra cosa, los procedimientos experimentales se realizaron en las siguientes condiciones: Todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente o ambiental; es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Se usó protección contra gases inertes cuando los reactivos o productos intermedios eran sensibles al aire y a la humedad. La evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 pascales: 4,5-30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C. El transcurso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) o por cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-MS), y los tiempos de reacción se proporcionan solo a título ilustrativo. La estructura y la pureza de todos los productos finales se aseguraron mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC, espectrometría de masas, espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) o datos microanalíticos. Cuando se dan, los rendimientos son solo ilustrativos. Cuando se dan, los datos de RMN tienen la forma de valores delta (δ) para los principales protones de diagnóstico, expresados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinado a 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz utilizando el disolvente indicado. Las abreviaturas convencionales para la forma de las señales son: s. singlete; d. doblete; t. triplete; m. multiplete; a. Ancho; etc. Además, "Ar" significa una señal aromática. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan las siguientes abreviaturas: v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramos(s)), mol (moles), mmol (milimoles), equiv. (equivalente(s)).

Los procedimientos descritos en el presente documento para sintetizar los compuestos pueden incluir una o más etapas para proteger manipulaciones de grupos y de purificación, tal como, recristalización, destilación, cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía en radial y cromatografía de alto rendimiento (HPLC). Los productos se pueden caracterizar utilizando diversas técnicas bien conocidas en las técnicas químicas, incluyendo resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13 (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN), espectroscopía infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X análisis elemental y HPLC y espectrometría de masas (HPLC-MS). Los métodos para proteger la manipulación del grupo, purificación, identificación estructural y la cuantificación se conocen bien por los expertos en la técnica de la síntesis química.

Los disolventes apropiados son aquellos que disolverán al menos parcialmente uno o todos los reactivos y no interactuarán negativamente con los reactivos o el producto. Los disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos), disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobencenos), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, diglima, tetrahidrofurano, dioxano, anisol), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), cetonas (por ejemplo, 2-butanona, ditil-cetona, terc-butil metil cetona), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-

butanol, t-butanol), N,N-dimetil formamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y agua. También se pueden usar mezclas de dos o más disolventes. Las bases adecuadas son, en general, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario e hidróxido de calcio; hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato de cesio; alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido sódico, terc-butóxido de potasio y etóxido de magnesio; alquilos de metales alcalinos tales como metil-litio, n-butil litio, sec-butil litio, t-butil litio, fenil litio, haluros de alquilmagnesio, bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, N,N-diisopropiletil amina, piperidina, N-metil piperidina, morfolina, N-metil morfolina, piridina, colidinas, lutidinas, y 4-dimetilaminopiridina; y aminas bicíclicas tales como DBU y DABCO.

Se entiende que los grupos funcionales presentes en los compuestos descritos en los ejemplos a continuación pueden manipularse adicionalmente, cuando sea adecuado, usando las técnicas estándar de transformación de grupos funcionales disponibles para los expertos en la técnica, para proporcionar los compuestos deseados descritos en esta invención.

También se entiende que los compuestos de esta invención contienen uno o más estereocentros que se pueden preparar como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas que contienen dos o más enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

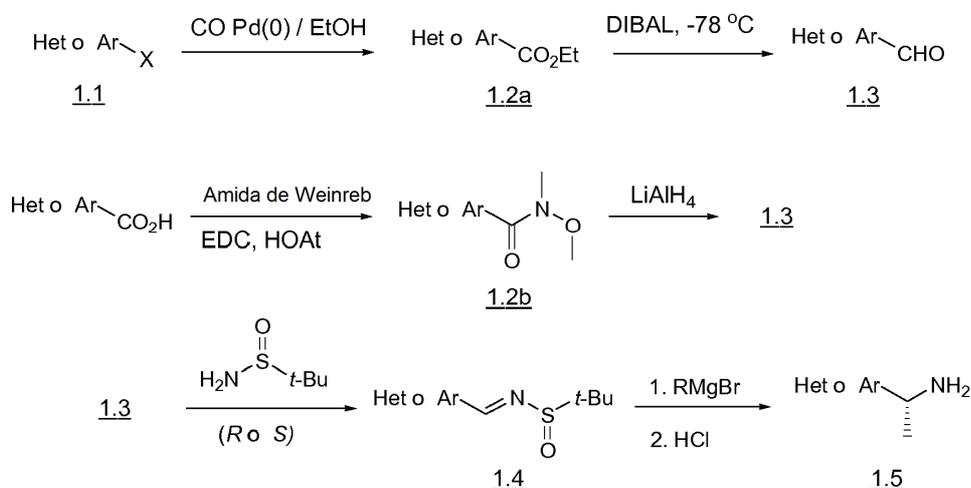
Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento.

#### ESQUEMAS DE REACCIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes Esquemas y ejemplos específicos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan en mayor detalle. Los procedimientos generales para preparar los compuestos reivindicados en esta invención pueden comprenderse y apreciarse fácilmente por los expertos en la técnica a la vista de los siguientes Esquemas.

Los intermedios de amina de tipo 1.5 pueden prepararse a partir de uno de varios intermedios como se muestra en el Esquema 1. Este método utiliza química de adición de sulfinimina de Ellman diastereoselectiva para generar un par de sulfonamidas diastereoméricas. Los diastereómeros se separan por cromatografía sobre sílice antes de la desprotección con HCl para dar 1.5. Dependiendo del sustrato, se utiliza el reactivo de Ellman R o S para favorecer al compuesto alfa metil amino deseado con la configuración estereo preferida mostrada.

Esquema 1

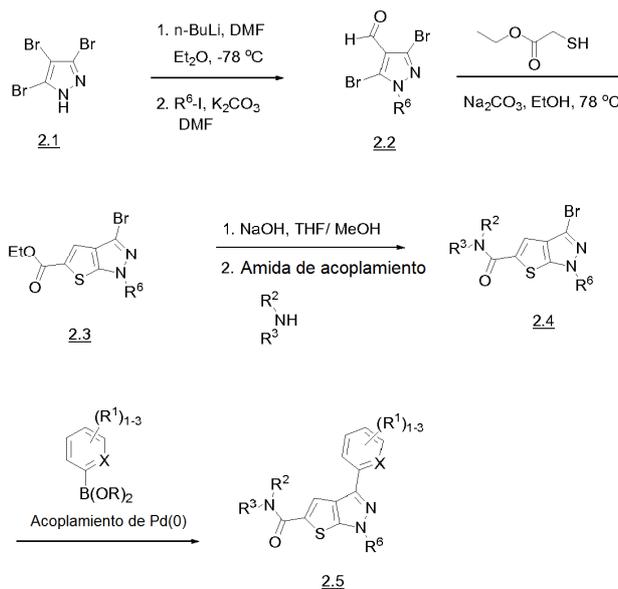


Los compuestos de tienopirazol bicíclicos de tipo 2.5 pueden prepararse como se describe en el Esquema 2. 3,4,5-Tribromo-1H pirazol 2.1 se convierte en el aldehído seguido de alquilación con haluros de alquilo para dar 2.2. El aldehído 2.2 se somete a un cierre de anillo para dar 2.3 (documento WO 2006092510). La hidrólisis del éster

seguido de acoplamiento de EDC proporciona 2.4, que experimenta acoplamiento de Suzuki para dar compuestos finales de tipo 2.5.

5 Se pueden preparar ejemplos de los tipos 3.5 y 3.6 como se describe en el esquema 3. 3,4,5-Tribromo-1H-pirazol 3.1 se convierte en el aldehído seguido de la alquilación con bromuro de para-metoxibencilo para dar 3.2. El aldehído 3.2 se somete a un cierre de anillo para dar 3.3 (documento WO 2006092510). El tienopirazol 3.3 se arila con ácido 2,4-difluorofenilborónico para proporcionar 3.4.

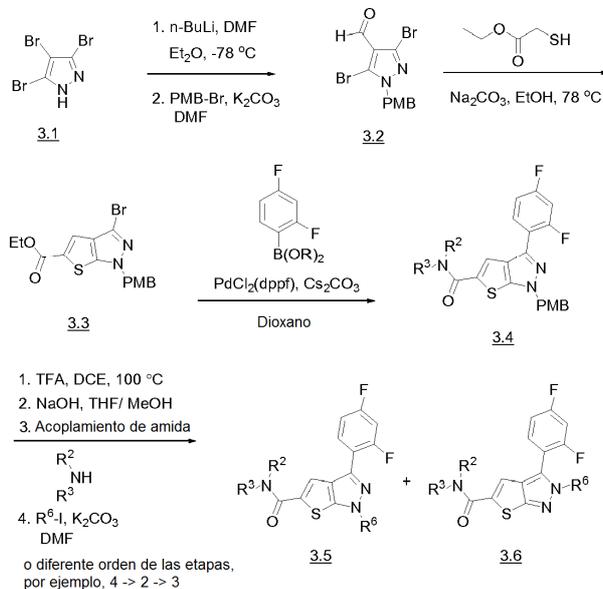
Esquema 2



10 La eliminación del grupo para-metoxibencilo con TFA va seguida de hidrólisis de éster, acoplamiento de EDC, y alquilación con haluros de alquilo o epóxidos o arilación con haluros de arilo para dar compuestos finales de tipo 3.5 y su regioisómero, 3.6. Para algunos compuestos, el orden de las tres etapas finales se puede reordenar de manera que la alquilación o la arilación tengan lugar primero seguido de la hidrólisis del éster y el acoplamiento de la amida.

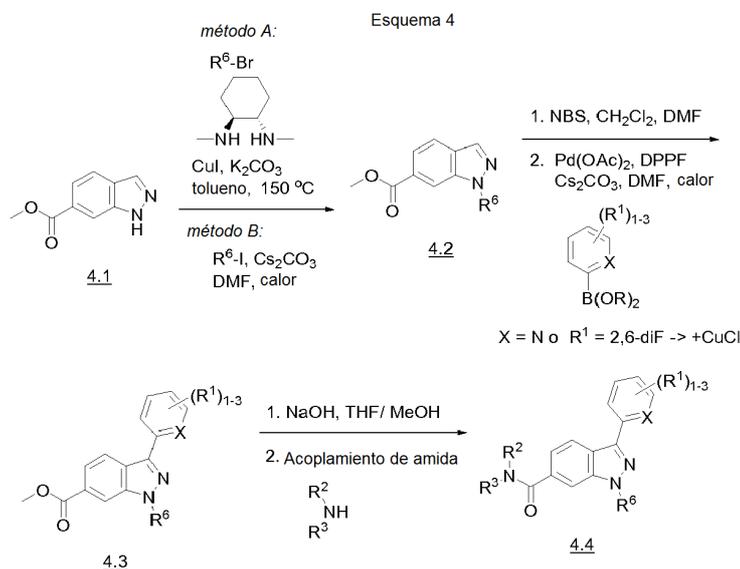
15

Esquema 3



Se pueden preparar ejemplos del tipo 4.4 como se describe en el esquema 4. El indazol 4.1 se somete a alquilación

con un bromuro de arilo sustituido en presencia de CuI (método A) o alquilación con un yoduro de alquilo sustituido (método B) para formar intermedios de tipo 4.2. La bromación usando NBS seguido del acoplamiento de Suzuki da 4.3. La hidrólisis de éster seguida de acoplamiento de EDC proporciona compuestos finales de tipo 4.4.

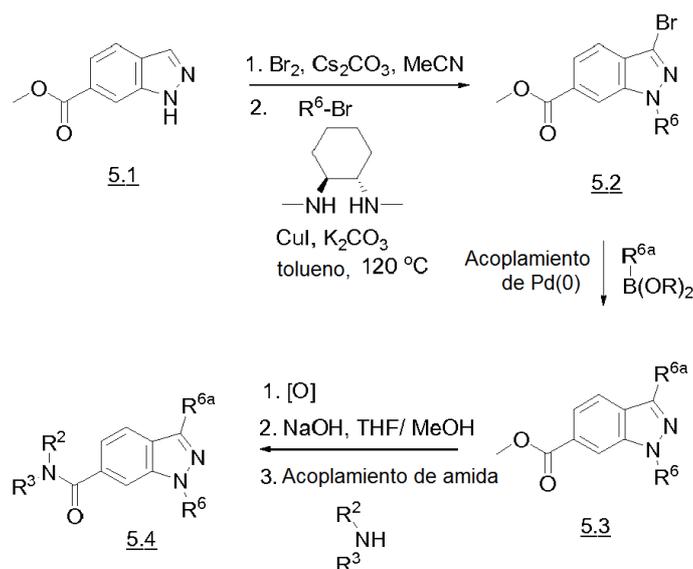


5

Se pueden preparar ejemplos del tipo 5.4 como se describe en el esquema 5. El indazol 5.1 se somete a bromación con Br<sub>2</sub> seguido de arilación con un bromuro de arilo o heteroarilo sustituido para formar intermedios de tipo 5.2. El acoplamiento de Suzuki con boronatos de arilo o alquenoilo da compuestos de tipo 5.3. Una oxidación para funcionalizar adicionalmente R<sup>6a</sup> va seguida de hidrólisis de éster y acoplamiento de EDC para proporcionar compuestos de tipo 5.4. Los compuestos de la sub-realización tipo VII pueden prepararse de forma análoga mediante estos métodos simplemente comenzando con éster metílico del ácido 5-(1H)indazol carboxílico en lugar de éster metílico del ácido 6-(1H)indazol carboxílico.

10

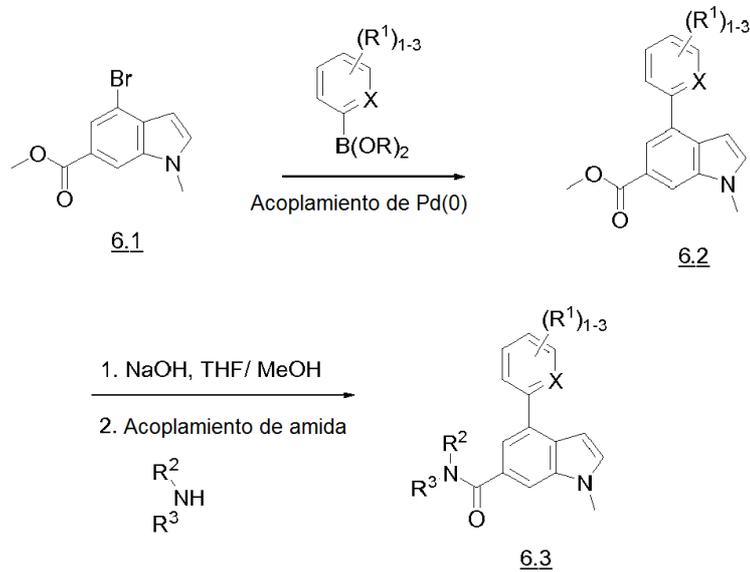
Esquema 5



15

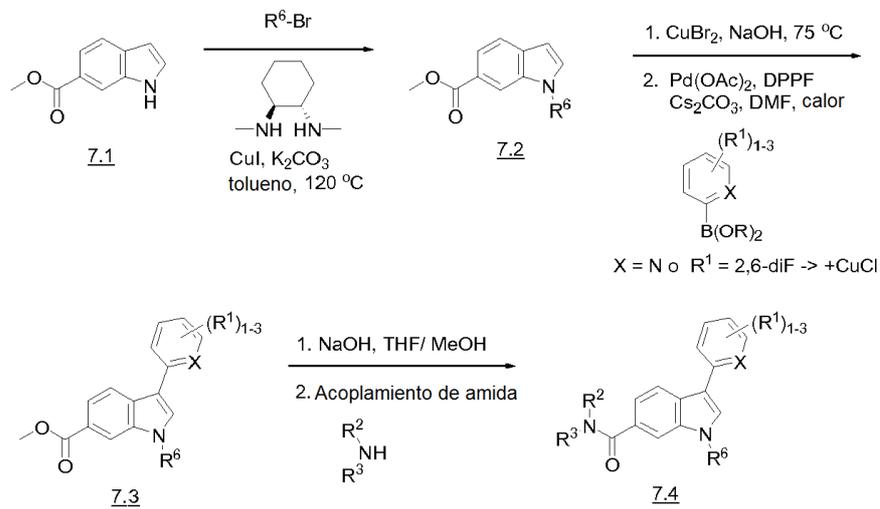
Se pueden preparar ejemplos del tipo 6.3 como se describe en el esquema 6. El bromo 6.1 se somete a acoplamiento de Suzuki para dar 6.2. La hidrólisis de éster seguida de acoplamiento de EDC proporciona compuestos finales de tipo 6.3.

Esquema 6



5 Se pueden preparar ejemplos del tipo 7.4 como se describe en el esquema 7. El indazol 7.1 se somete a alquilación con un bromuro de arilo sustituido en presencia de CuI para formar intermedios de tipo 7.2. La bromación usando bromuro de cobre (II) seguido de acoplamiento de Suzuki da 7.3. La hidrólisis de éster seguida de acoplamiento de EDC proporciona compuestos finales de tipo 7.4.

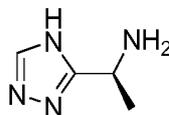
Esquema 7



## 10 INTERMEDIOS Y EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se pueda entender más completamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera.

## INTERMEDIO 1

5 (1S)-1-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)etanaminaEtapa A: [(1S)-2-amino-1-metil-2-tioxoetil]carbamato de bencilo

10 A una solución de [(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]carbamato (15,0 g, 67,5 mmol) en diclorometano (337 ml) se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (15,01 g, 37,1 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C. Después de 1,5 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La recristalización en diclorometano dio el compuesto del título (13,4 g). MS 239,1 (M+1).

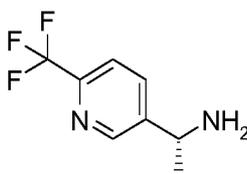
Etapa B: [(1S)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)etil]carbamato de bencilo

15 A una solución de [(1S)-2-amino-1-metil-2-tioxoetil]carbamato de bencilo (13,4 g, 56,2 mmol) en etanol (1,125 l) se le añadieron ácido fórmico hidrazida (20,26 g, 337 mmol) y cloruro de mercurio (II) (19,85 g, 73,1 mmol). Después de 1 h, la reacción se filtró y se concentró. Se añadieron carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Una solución del residuo resultante en etanol (1,125 l) se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la reacción se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 100 % → diclorometano al 90 %/metanol con hidróxido de amonio al 1 %) dio el compuesto del título (8,7 g). MS 247,1 (M+1).

25 Etapa C: (1S)-1-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)etanamina

30 A una solución de [(1S)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)etil]carbamato de bencilo (8,6 g, 34,9 mmol) en etanol (140 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (43,7 ml, 175 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (1,858 g, 1,746 mmol) y la mezcla se presurizó a 47 psi en una atmósfera de hidrógeno. Después de 4 h, la reacción se despresurizó y se filtró. La concentración dio el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (6,6 g). MS 113,0 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,82 (s, 1H); 4,67 (c, J = 6,9 Hz, 1 H); 1,70 (dd, J = 6,9, 1,0 Hz, 3 H).

## INTERMEDIO 2



35

(1R)-1-[6-(Trifluorometil)piridin-3-yl]etanaminaEtapa A: 2-metil-N-[(1E)-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metileno]-2-propanosulfonamida

40 A una solución de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (45,0 g, 257 mmol) en dicloroetano (640 ml) se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (34,3 g, 283 mmol) y sulfato de cobre (II) anhidro (82 g, 514 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C. Después de 48 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (76,8 g). MS 223,1 (M-terc-butilo +1)

45

Etapa B: 2-Metil-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil]-2-propanosulfonamida

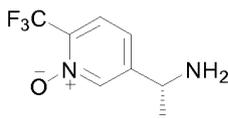
50 A una solución de 2-metil-N-[(1E)-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metileno]-2-propanosulfonamida (76,8 g, 276 mmol) en diclorometano (920 ml) a -45 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahydrofurano; 184 ml, 552 mmol). La mezcla se agitó a -45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C. Se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahydrofurano; 276 ml, 828 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se recristalizó usando alcohol etílico (500 ml). El compuesto del título se filtró y se secó a presión reducida (41,6 g). MS 295,0 (M+1).

55

Etapa C: (1R)-1-[6-(Trifluorometil)-3-piridinil]etanamina

A una solución de 2-metil-N{(1R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-2-propanosulfonamida (41,6 g, 141 mmol) en alcohol metílico (470 ml) a 0 °C se le añadió hidrogenocloruro (4,0 M en dioxano; 106 ml, 424 mmol). Después de 30 min, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se recristalizó usando alcohol etílico (15 ml) y éter (40 ml). El sólido de color blanco se filtró y se secó a presión reducida para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (26,3 g). MS 191,2 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 4,69 (c, J = 6,9 Hz, 1 H); 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

## 10 INTERMEDIO 3

(1R)-1-[1-Óxido-6-(trifluorometil)-3-piridinil]etanamina

15

Etapa A: {(1E)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de sal clorhidrato de (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanamina (0,554 g, 0,21 mmol) en diclorometano (7,0 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,506 g, 2,32 mmol) y trietilamina (0,969 ml, 6,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título que se usó directamente en la Etapa B (0,626 g).

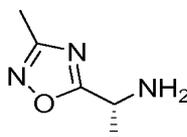
25 Etapa B: {(1R)-1-[1-Óxido-6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de {(1R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}carbamato de *terc*-butilo (0,626 g, 2,157 mmol) en cloroformo (10,0 ml) se le añadieron 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (24 mg, 0,108 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (0,665 g, 2,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron tiosulfato sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 75 %/acetato de etilo → acetato de etilo al 100 %) dio el compuesto del título (140 mg). MS 307,0 (M+1).

35 Etapa C: Clorhidrato de (1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)-3-piridinil]etanamina

A una solución de {(1 R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,457 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió hidrogenocloruro (4,0 M en dioxano; 0,343 ml, 1,371 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (118 mg). MS 207,1 (M+1).

## INTERMEDIO 4



45

(1R)-1-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanaminaEtapa A: [(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]carbamato de *terc*-butilo

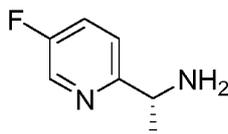
A una solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-D-alanina (20 g, 106 mmol), acetamida oxima (17,3 g, 234 mmol) en 120 ml de 1,4-dioxano y 30 ml de N, N-dimetilformamida se le añadió EDC (44,8 g, 234 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y después a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 300 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 100 % → diclorometano al 90 %/metanol) para dar [(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]carbamato de *terc*-butilo puro (6,0 g). MS 172,1 ((carbamato de M-t-butilo +H)+1).

55

Etapa B: (1R)-1-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina

5 A una solución de [(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (6,0 g, 26,4 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La solución se concentró y se secó al vacío para dar sal clorhidrato de (1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (5,1 g). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4,90-4,83 (m, 1 H); 2,41 (s, 3 H); 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). MS 128,2 (M+1).

## INTERMEDIO 5

(1R)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanamina Etapa A: 5-Fluoropiridina-2-carboxilato de etilo

15 A una solución desgasificada de alcohol etílico (400 ml) en una bomba de acero Parr se le añadieron acetato sódico (43,3 g, 528 mmol), 2-bromo-5-fluoropiridina (20 g, 114 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,27 g, 4,09 mmol) y acetato de paladio (II) (204 mg, 0,91 mmol). El recipiente se puso en una atmósfera de nitrógeno y se selló con un tapón Parr. La atmósfera se desplazó con gas monóxido de carbono y la presión se ajustó a 300 psi. La mezcla se calentó a 90 °C. Después de 3 h, la presión cayó por debajo de 100 psi. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se presurizó de nuevo con monóxido de carbono a 300 psi. El recipiente se calentó a 90 °C durante 4 h más. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y el monóxido de carbono restante se ventiló. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen. Se añadieron acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 70 %/ acetato de etilo) dio el compuesto del título. MS 170,0 (M+1).

Etapa B: 5-Fluoropiridina-2-carbaldehído

30 A una solución de 5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo (25 g, 148 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en hexanos; 296 ml, 296 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con alcohol etílico (10 ml). Se añadió tartrato sódico-potásico acuoso saturado tetrahidrato (1,3 l) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron. La mezcla de solución (1,4 l) se usó en la siguiente etapa sin concentración. MS 125,9 (M+1).

Etapa C: N-[(1E)-(5-Fluoropiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

40 A una solución de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído (18,49 g, 148 mmol) en acetato de etilo (850 ml), tetrahidrofurano (250 ml) y hexanos (300 ml) se le añadieron (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (19,71 g, 163 mmol) y sulfato de cobre (II) anhidro (59,0 g, 370 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 100 % → diclorometano al 98 %/metanol) dio el compuesto del título.

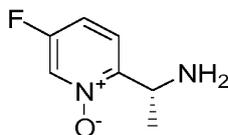
Etapa D: N-[(1R)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

50 A una solución de N-[(1E)-(5-fluoropiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (52,12 g, 228 mmol) en diclorometano (1000 ml) a -78 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahidrofurano; 198 ml, 594 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla se enfrió a -78 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %) dio el compuesto del título. MS 245 (M+1).

Etapa E: (1R)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanamina

60 A una solución de N-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (34,3 g, 140 mmol) en alcohol metílico (700 ml) a 0 °C se le añadió hidrogenocloruro (4,0 M en dioxano; 105 ml, 421 mmol). Después de 30 min, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se recristalizó usando alcohol etílico (15 ml) y éter (40 ml). El sólido de color blanco se filtró y se secó a presión reducida para dar la sal clorhidrato del compuesto del título. MS 141,1 (M+1).

## INTERMEDIO 6

5 (1R)-1-(5-Fluoro-1-oxidopiridin-2-il)etanaminaEtapas A: [(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo

10 A una solución de la sal del ácido tolueno sulfónico de (1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (7,5 g, 24,0 mmol) en diclorometano (96 ml) a 0 °C se le añadieron trietilamina (7,03 ml, 50,0 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,13 ml, 26,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron. La concentración dio el compuesto del título (7,72 g). MS 241,1 (M+1).

15

Etapas B: [(1R)-1-(5-fluoro-1-oxidopiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo

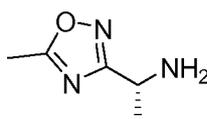
20 A una solución de [(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (5,77 g, 24,0 mmol) en diclorometano (96 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (6,51 g, 26,4 mmol). Después de 4,5 h, se añadió exceso de ácido 3-cloroperbenzoico (0,59 g, 2,6 mmol). Después de 72 h, se añadió sulfito sódico acuoso saturado. Después de 1 h, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 100 % → diclorometano al 90 %/metanol con hidróxido de amonio al 1 %) dio el compuesto del título (5,45 g). MS 257,1 (M+1).

25

Etapas C: (1R)-1-(5-Fluoro-1-oxidopiridin-2-il)etanamina

30 A una solución de [(1R)-1-(5-fluoro-1-oxidopiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (1,47 g, 5,74 mmol) en diclorometano (28,7 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (43,0 ml, 172 mmol). Después de 2 h, la concentración dio el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (1,396 g). MS 157,1 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,55 (dd, *J* = 4,3, 2,4 Hz, 1 H); 7,70 (dd, *J* = 9,0, 6,7 Hz, 1 H); 7,52 (ddd, *J* = 9,1, 7,1, 2,4 Hz, 1 H); 4,80 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H); 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

## 35 INTERMEDIO 7

40 (1R)-1-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanaminaEtapas A: [(1R)-1-cianoetil]carbamato de bencilo

45 A una solución de [(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo (10 g, 45 mmol) en 50 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadió 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (4,15 g, 22,5 mmol). Después de 2 h, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se filtró. Los sólidos se lavaron con 100 ml de bicarbonato sódico acuoso (2 x) y se secaron al vacío para dar [(1R)-1-cianoetil]carbamato de bencilo puro (7,2 g). MS 205,2 ((M+1).

Etapas B: [(1R, 2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]carbamato de bencilo

50 A una solución de [(1R)-1-cianoetil]carbamato de bencilo (2,52 g, 12,3 mmol) en etanol (30 ml) se le añadieron sal clorhidrato de hidroxilamina (0,90 g, 13,0 mmol) y trietilamina (3,43 ml, 24,6 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de 16 h, la solución se concentró y el residuo se disolvió en 200 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 100 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar [(1R, 2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]carbamato de bencilo (2,9 g). MS 238,2 (M+1).

55

Etapas C: [(1R)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]carbamato de bencilo

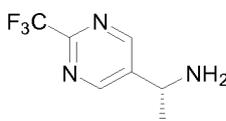
A una solución de [(1R, 2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]carbamato de bencilo (2,25 g, 9,48 mmol) en dioxano

(80 ml) se le añadió 1-acetil-1*H*-imidazol (3,13 g, 28,5 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la solución se concentró y el residuo se disolvió en 200 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 100 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 100 % → diclorometano al 95 %/metanol) para dar el compuesto del título (1,1 g). MS 262,1 (M+1).

Etapa D: (1*R*)-1-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina

A una solución de [(1*R*)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]carbamato de bencilo (1,10 g, 4,21 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano (21,1 ml, 21,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar de 0 °C a 20 °C durante 4 h. La solución se inactivó por 5 ml de metanol a 0 °C. Después del calentamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se lavó con 100 ml de éter dietílico (2 x) para dar la sal clorhidrato de (1*R*)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina se obtuvo en forma de un sólido (0,84 g). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4,70-4,61 (m, 1 H); 2,63 (s, 3 H); 1,67 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 8



20 (1*R*)-1-[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]etanamina Etapa A: 2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo

A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (30,2 g, 119,0 mmol) en etanol (594 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron paladio (10 % sobre carbono, 50 % de humedad por agua; 2,58 g, 1,21 mmol) y diisopropiltilamina (50,0 ml, 286,0 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de 6 h, la mezcla se filtró con Celite. El filtrado se concentró y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x), cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (25,6 g). MS 221,1 (M+1).

Etapa B: 2-(Trifluorometil)pirimidina-5-carbaldehído

A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (25,5 g, 116,0 mmol) en diclorometano (580 ml) a -78 °C se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M; 130,0 ml, 130,0 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C. Después de 2 h, la mezcla se inactivó a través de la adición lenta de ácido clorhídrico (2,0 M). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (28,2 g).

Etapa C: 2-Metil-N-((1*Z*)-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metileno}propano-2-sulfinamida

A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbaldehído (27,2 g, 99 mmol) en dicloroetano (250 ml) se le añadieron (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (13,3 g, 109,0 mmol) y sulfato de cobre (II) (31,5 g, 197,0 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de gel de sílice. La torta de filtro se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (27,3 g). MS 224 [(M+1)-56].

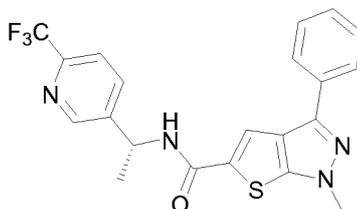
45 Etapa D: 2-Metil-N-((1*R*)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}propano-2-sulfinamida

A una solución de 2-metil-N-((1*Z*)-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metileno}propano-2-sulfinamida (14,3 g, 51,2 mmol) en tolueno (260 ml) a -70 °C se le añadió metil litio (1,6 M; 35,0 ml, 56,0 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 35 %/acetato de etilo y después acetato de etilo al 100 % → acetato de etilo al 94 %/metanol) dio el compuesto del título (7,23 g). MS 240,0 [(M+1)-56].

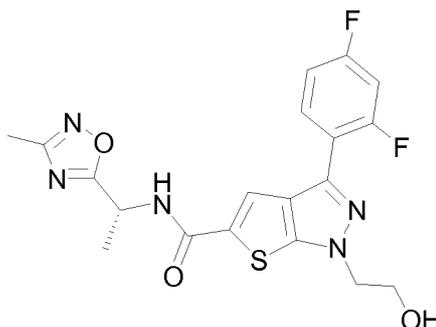
55 Etapa E: (1*R*)-1-[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]etanamina

A una solución de 2-metil-N-((1*R*)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}propano-2-sulfinamida (7,23 g, 24,5 mmol) en metanol (100 ml) se añadió hidrogenocloruro (4,0 M en dioxano; 18,5 ml, 74,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (4,6 g).

60

**Ejemplo 1.2**5 1-Metil-3-fenil-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida

A una solución de ácido 1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (25,0 mg, 0,10 mmol), (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanamina (22,1 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (32,5 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (6,6 mg, 48,0  $\mu$ mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió trietilamina (54,0  $\mu$ l, 0,39 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 50 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (100  $\mu$ l) y ácido trifluoroacético (100  $\mu$ l). La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo  $\rightarrow$  agua al 5 %/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %) dio la sal trifluoroacetato del compuesto del título (38 mg): HRMS [M+1] observado = 431,1166.  $^1$ H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,07 (1 H, d,  $J$  = 7,27 Hz), 8,83 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,09 (1 H, d,  $J$  = 8,25 Hz), 7,95-7,89 (3 H, m), 7,52 (2 H, t,  $J$  = 7,57 Hz), 7,41 (1 H, t,  $J$  = 7,37 Hz), 5,29-5,22 (1 H, m), 4,01 (3 H, s), 1,58 (3 H, d,  $J$  = 7,06 Hz).

**Ejemplo 1.49**20 3-(2,4-Difluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-N-[1R]-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamidaEtapa A: 3,5-Dibromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

25 Se disolvieron 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carbaldehído (987,9 mg, 3,89 mmol) y carbonato potásico (1,613 g, 11,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (39 ml) a 25 °C en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota bromuro de 4-metoxibencilo (617  $\mu$ l, 4,28 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h 10 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 20 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 120 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-55 %). El compuesto del título (1,3342 g, 3,57 mmol, rendimiento del 92 %) se recuperó en forma de un aceite incoloro muy viscoso. LC-MS [M+1] = 373,1.

35 Etapa B: 3-Bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo

40 Se disolvieron 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,3301 g, 3,56 mmol), tioglicolato de etilo (0,419 ml, 3,73 mmol) y carbonato sódico (0,761 g, 7,18 mmol) en etanol (35 ml) a 25 °C en una atmósfera de Ar en un recipiente de reacción de pared gruesa sellado. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 4 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 20 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 120 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-25 %). El compuesto del título (1,2063 g, 3,05 mmol, rendimiento del 86 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+1] = 395,2.

Etapa C: 3-(2,4-Difluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvieron 3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxilato de etilo (1,1422 g, 2,89 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (1,867 g, 11,82 mmol), carbonato sódico (1,614 g, 15,23 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,426 g, 0,582 mmol) en dioxano (14,45 ml) a 25 °C en una atmósfera de Ar en un recipiente de reacción de paredes gruesas sellado. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 2 h. Se añadió carbonato de cesio (1,52 g, 4,67 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 120 g) en un sistema de purificación CombiFlash eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-15 %). El compuesto del título (1,0147 g, 2,368 mmol, rendimiento del 82 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+1] = 429,3

#### Etapa D: 3-(2,4-Difluorofenil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvió 3-(2,4-difluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxilato de etilo (1,0103 g, 2,358 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (11,79 ml) y ácido trifluoroacético (11,79 ml) a 25 °C en un recipiente de reacción de paredes gruesas sellado. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se dejó agitar durante 2 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 15 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secó (sulfato sódico), y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 120 g) en un sistema de purificación CombiFlash eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-60 %). El compuesto del título (719,0 mg, 2,332 mmol, rendimiento del 99 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+1] = 309,3.

#### Etapa E: Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxílico

Se disolvió 3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxilato de etilo (714,9 mg, 2,319 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml)/metanol (12 ml) a 25 °C. Se añadió hidróxido sódico (9,28 ml, 9,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 18 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con ácido clorhídrico concentrado (0,767 ml), y se concentró a presión reducida. El compuesto del título, con 4 equivalentes de cloruro sódico, (1,1613 g, 2,259 mmol, rendimiento del 97 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS [M+1] = 281,2.

#### Etapa F: 3-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamida

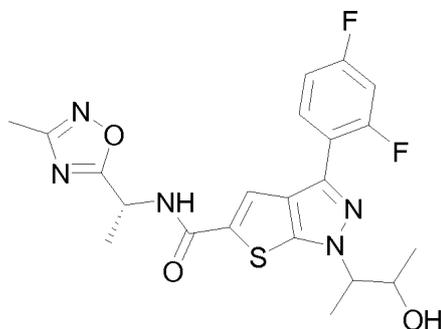
Se disolvieron ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxílico (964,9 mg, 1,877 mmol, con 4 equivalentes de cloruro sódico), bis-cloruro de L-(1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (462,3 mg, 2,311 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (725,4 mg, 3,78 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (129,6 mg, 0,952 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,826 ml, 7,51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (18 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 10 min. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 15 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 120 g) en un sistema de purificación CombiFlash eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-100 %). El compuesto del título (556,0 mg, 1,428 mmol, rendimiento del 76 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS [M+1] = 390,2

#### Etapa G: 3-(2,4-Difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamida

Se disolvieron 3-(2,4-difluorofenil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamida (203,5 mg, 0,523 mmol) y carbonato potásico (331,5 mg, 2,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,20 ml) a 25 °C. Se añadió 2-yodoetanol (69 µl, 0,885 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 40 g) en un sistema de purificación CombiFlash eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-100 %). El compuesto del título (129,6 mg, 0,299 mmol, rendimiento del 57,2 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. El regioisómero no deseado, 3-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2*H*-indazol-6-carboxamida (33,1 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 14,61 %), se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. Compuesto del título: HRMS [M+1] observado = 434,1091. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99-7,89 (m, 1 H); 7,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H); 7,01-6,91 (m, 2 H); 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H); 5,60-5,51 (m, 1 H); 4,39-4,34 (m, 2 H); 4,15 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H); 2,90 (s, 1 H); 2,40 (s, 3 H); 1,70 (d, *J* =

7,1 Hz, 3 H). Regioisómero: HRMS [M+1] observado 434,1095.

### Ejemplo 1.84 y 85



5

3-(2,4-Difluorofenil)-1-(3-hidroxiбутан-2-ил)-N-[(1R)-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)етил]-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксамид

#### 10 Etapa A: 3-(2,4-Difluorofenil)-1-(3-hidroxiбутан-2-ил)-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксилато de etilo

A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксилато de etilo

(200 mg, 0,649 mmol) y carbonato potásico (448 mg, 3,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,5 ml) se le añadió *trans*-dimetiloxirano (140 mg, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con hidróxido de amonio al 0,05 %) dio el compuesto del título (134 mg). LC-MS [M+1] = 381,2.

15

#### 20 Etapa B: Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1-(3-hidroxiбутан-2-ил)-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксílico

20

A una solución de 3-(2,4-difluorofenil)-1-(3-hidroxiбутан-2-ил)-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксилато de etilo (134 mg, 0,352 mmol) en metanol (3,5 ml) se le añadió hidróxido sódico (1 M, 1,06 ml, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 0,176 ml, 1,06 mmol). La mezcla se concentró para dar el compuesto del título con tres equivalentes de cloruro sódico (181 mg): LC-MS [M+1] = 353,3.

25

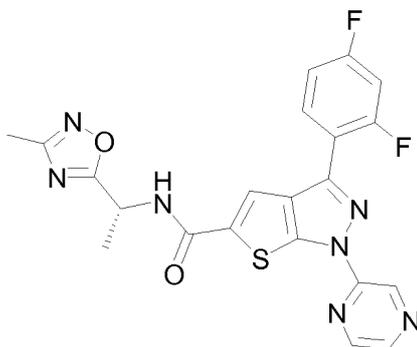
#### Etapa G: 3-(2,4-Difluorofenil)-1-(3-hidroxiбутан-2-ил)-N-[(1R)-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)етил]-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксамид

30

A una solución de ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1-(3-hidroxiбутан-2-ил)-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоксílico en tres equivalentes de cloruro sódico (140 mg, 0,265 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)етанамин (63,7 mg, 0,318 mmol), y *N*-metilmorfolina (33,7 µl, 0,307 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,3 ml) se le añadieron clorhidrato de *N*-[2-(dimetilamino)етил]-*N'*-etilcarbodiimida (89 mg, 0,464 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (18,1 mg, 0,133 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con hidróxido de amonio al 0,05 %) dio el compuesto del título (105 mg). LC-MS [M+1] observado = 462,4. Los diastereómeros se separaron usando una columna ChiralPak AD (hexano al 40 %/etanol al 60 %, modificador de dietilamina, 5 cm x 50 cm). Primer diastereómero de elución (38,1 mg): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9,34 (1 H, d, *J* = 7,37 Hz), 8,06 (1 H, d, *J* = 3,55 Hz), 7,96 (1 H, td, *J* = 8,74, 6,61 Hz), 7,49 (1 H, ddd, *J* = 11,26, 9,19, 2,61 Hz), 7,24 (1 H, td, *J* = 8,47, 2,61 Hz), 5,39-5,28 (1 H, m), 5,17 (1 H, d, *J* = 5,30 Hz), 4,44-4,37 (1 H, m), 4,07-3,96 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,57 (6 H, dd, *J* = 15,26, 7,01 Hz), 1,01 (3 H, d, *J* = 6,29 Hz). Segundo diastereómero de elución (38,4 mg): <sup>1</sup>H RMN δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,34 (1 H, d, *J* = 7,35 Hz), 8,07 (1 H, d, *J* = 3,55 Hz), 7,96 (1 H, td, *J* = 8,72, 6,64 Hz), 7,49 (1 H, ddd, *J* = 11,25, 9,21, 2,61 Hz), 7,24 (1 H, td, *J* = 8,50, 2,57 Hz), 5,40-5,28 (1 H, m), 5,17 (1 H, d, *J* = 4,87 Hz), 4,45-4,36 (1 H, m), 4,07-3,96 (1 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,58 (6 H, dd, *J* = 15,83, 7,01 Hz), 1,01 (3 H, d, *J* = 6,29 Hz).

40

## Ejemplo 1.98

5 3-(2,4-Difluorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(pirazin-2-il)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida

## Etapa A: 3(2,4-Difluorofenil)-1-(pirazin-2-il)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo

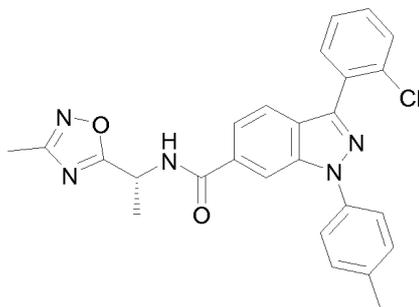
10 Se disolvieron 3-(2,4-difluorofenil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (82,0 mg, 0,266 mmol), 2-fluoropirazina (134,6 mg, 1,372 mmol) y carbonato de cesio (263,7 mg, 0,809 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,60 ml) a 25 °C en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 2 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 40 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-50 %). El compuesto del título (55,3 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 53,8 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS [M+1] = 387,3.

20 Etapa B: Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1-(pirazin-2-il)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

25 Se disolvió 3-(2,4-difluorofenil)-1-(pirazin-2-il)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (54,0 mg, 0,140 mmol) se en tetrahidrofurano (900 µl) y metanol (600 µl) a 25 °C. Se añadió hidróxido sódico 1 M (559 µl, 0,559 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C, y se agitó durante 12 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (46,2 µl), y se concentró a presión reducida. El compuesto del título con 4 equivalentes de cloruro sódico (87,2 mg, 0,139 mmol, rendimiento del 99 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS [M+1] = 359,2.

30 Etapa C: 3-(2,4-Difluorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(pirazin-2-il)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida

35 Se disolvieron ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1-(pirazin-2-il)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (43,6 mg, 0,069 mmol, con 4 equivalentes de cloruro sódico), bis-cloruro de L-(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (17,2 mg, 0,086 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28,5 mg, 0,149 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,2 mg, 0,038 mmol) y *N*-metilmorfolina (31 µl, 0,282 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (700 µl) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 10 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de agua (aprox. 0,2 ml) y ácido trifluoroacético (aprox. 0,2 ml). La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (Fase inversa (C-18)), eluyendo con acetonitrilo/agua + hidróxido de amonio al 0,05 %, para dar el compuesto del título (21,5 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 66,3 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS [M+1] observado = 468,1063. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (s, 1H); 8,54-8,46 (m, 2 H); 8,20-8,13 (m, 1 H); 7,74 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H); 7,10-7,04 (m, 1 H); 7,03-6,97 (m, 1 H); 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H); 5,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H); 2,44 (s, 3 H); 1,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

**Ejemplo 3.1**5 3-(2-Clorofenil)-N-[1R]-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamidaEtapa A: 1-(4-Metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

10 A una solución de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 11,4 mmol) en tolueno (11,4 ml) se le añadió 4-bromotolueno (2,33 g, 13,6 mmol), fosfato potásico tribásico (4,8 g, 22,7 mmol), yoduro de cobre (0,12 g, 0,60 mmol) y *trans*-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,18 ml, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C. Después de 10 min, se añadió 4-yodotolueno (3,01 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,76 g): LC-MS [M+1] = 267,1.

Etapa B: 3-Bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

20 Se disolvió 1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (2,7075 g, 10,17 mmol) en acetonitrilo (102 ml) a 25 °C en una atmósfera de Ar. Se añadió bromo (1,886 ml, 36,60 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 60 h. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 25 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 330 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-5 %). El compuesto del título (2,8006 g, 7,55 mmol, rendimiento del 74,2 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+1] = 346,1.

30 Etapa C: 3-(2-Clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

35 A una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,30 g, 0,87 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (0,21 g, 1,34 mmol), carbonato de cesio (0,86 g, 2,64 mmol), cloruro de cobre (I) (91,6 mg, 0,93 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (51,6 mg, 0,09 mmol) y acetato de paladio (II) (9,8 mg, 0,04 mmol) en una atmósfera de argón se le añadió N,N-dimetilformamida (4,3 ml). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico saturado (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 95 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (0,25 g): LC-MS [M+1] = 377,2.

Etapa D: Ácido 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxílico

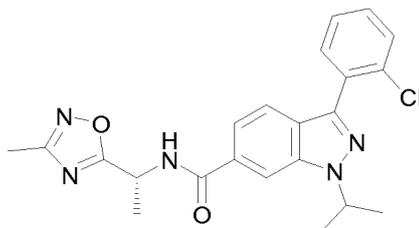
45 A una solución de 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,66 mmol) en metanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (2,9 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,0 M, 3,98 ml, 3,98 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1,0 M (aprox. 4,0 ml) hasta pH <3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 7 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g): LC-MS [M+1] = 363,2.

50 Etapa E: 3-(2-Clorofenil)-N-[1R]-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamida

55 A una solución de ácido 3-(2-Clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxílico (20,3 mg, 56,0 μmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron sal clorhidrato de (1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (14,5 mg, 72,0 μmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23,4 mg, 0,12 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (4,1 mg, 0,03 mmol) y N-metilmorfolina (23,0 mg, 0,23 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se

agitó durante 30 min. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, y se interrumpió mediante la adición de agua (aprox. 0,2 ml) y ácido trifluoroacético (aprox. 0,2 ml). La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %) dio la sal trifluoroacetato del compuesto del título (27,4 mg): HRMS [M+1] observado = 472,1551; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,26 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,69-7,62 (m, 3H); 7,60-7,55 (m, 2H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 5,66-5,59 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 1,72 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

### Ejemplo 3.6



#### 3-(2-Clorofenil)-1-isopropil-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1H-indazol-6-carboxamida

##### Etapas A: 1-Isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

Una solución de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,92 g, 10,9 mmol) y carbonato de cesio (7,12 g, 21,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (21,8 ml) en una atmósfera de argón se calentó a 60 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota 2-yodopropano (1,09 ml, 10,9 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 20 ml), cloruro sódico acuoso saturado (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 70 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (1,33 g): LC-MS [M+1] = 219,2.

##### Etapas B: 3-Bromo-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

A una solución de 1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,3 g, 5,94 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en una atmósfera de argón se le añadieron bromo (0,60 ml, 11,64 mmol) y ácido acético (0,10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo, y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,74 g): LC-MS [M+1] = 297,2.

##### Etapas C: 3-(2-Clorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-bromo-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,32 g, 1,08 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (0,51 g, 3,29 mmol), carbonato de cesio (1,15 g, 3,52 mmol), cloruro de cobre (I) (0,11 g, 1,09 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (61,1 mg, 0,11 mmol) y acetato de paladio (II) (12,6 mg, 0,06 mmol) en una atmósfera de argón se le añadió *N,N*-dimetilformamida (4,3 ml). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 18 h. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (4 x 10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 85 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (0,11 g): LC-MS [M+1] = 329,2.

##### Etapas D: Ácido 3-(2-clorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxílico

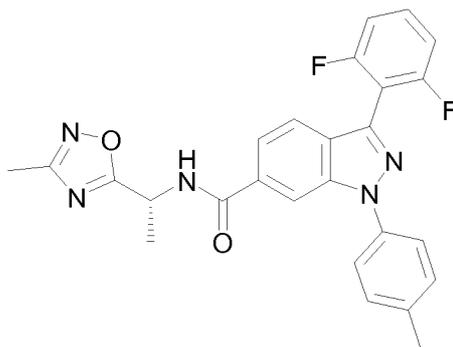
A una solución de 3-(2-clorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (57,7 mg, 0,18 mmol) en metanol (1,1 ml) y tetrahidrofurano (0,7 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,0 M, 1,10 ml, 1,10 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1,0 M (aprox. 1,1 ml) hasta pH <3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 7 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (55,0 mg): LC-MS [M+1] = 315,0.

##### Etapas E: 3-(2-Clorofenil)-1-isopropil-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1H-indazol-6-carboxamida

A una solución de ácido 3-(2-clorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxílico (13,3 mg, 42,0 μmol) en *N,N*-

dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron sal clorhidrato de (**1R**)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (10,4 mg, 63,0  $\mu\text{mol}$ ), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,2 mg, 85,0  $\mu\text{mol}$ ), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,9 mg, 21,0  $\mu\text{mol}$ ) y N-metilmorfolina (18,6  $\mu\text{l}$ , 0,17 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 30 min. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo  $\rightarrow$  agua al 5 %/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %) dio la sal bistrifluoroacetato del compuesto del título (12 mg): HRMS [M+1] observado = 424,1530; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (s, 1H); 7,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,39 (dd,  $J = 5,9, 3,5$  Hz, 2H); 6,84 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 5,68-5,61 (m, 1H); 5,03-4,95 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 1,74 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,67 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

### 10 Ejemplo 3.142



### 15 3-(2,6-Difluorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil](4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamida

#### 15 EtapA: 3-(2,6-Difluorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

Se pusieron 3-bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (173,7 mg, 0,503 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico, pinacol éster (183,4 mg, 0,764 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (505,1 mg, 1,550 mmol), cloruro de cobre (I) (52,7 mg, 0,532 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (29,3 mg, 0,053 mmol) y acetato de paladio (II) (6,5 mg, 0,029 mmol) en un vial para microondas de 10-20 ml en una atmósfera de Ar. Se añadió N,N-dimetilformamida (2,50 ml) y el recipiente se selló. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se dejó agitar durante 30 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (1 x 15 ml), cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep  $\text{SiO}_2$ , columna de 24 g) en un sistema de purificación CombiFlash eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-10 %). El compuesto del título (102,1 mg, 0,270 mmol, rendimiento del 53,6 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+1] = 379,2.

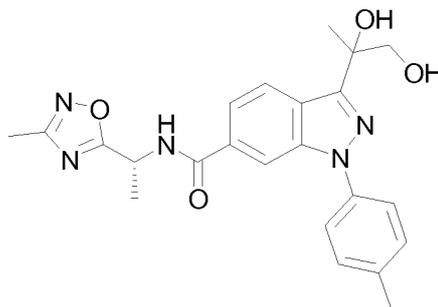
#### 30 EtapA: Ácido 3-(2,6-difluorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxílico

Se disolvió 3-(2,6-difluorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (101,2 mg, 0,267 mmol) en metanol (1,30 ml) y tetrahidrofurano (1,90 ml). Se añadió hidróxido sódico 1 M (1,60 ml, 0,267 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 1,5 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (aprox. 1,60 ml) hasta  $\text{pH} < 3$ , y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título (199,5 mg, 0,265 mmol, rendimiento 99 %, con 6 equivalentes de cloruro sódico) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+1] = 365,2.

#### 40 EtapA: 3-(2,6-Difluorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamida

Se disolvieron ácido 3-(2,6-difluorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxílico (30,0 mg, 0,040 mmol, con 6 equivalentes de cloruro sódico), bis-clorhidrato de (**1R**)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (12,5 mg, 0,062 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,2 mg, 0,085 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,4 mg, 0,025 mmol) y N-metilmorfolina (20  $\mu\text{l}$ , 0,182 mmol) en N,N-dimetilformamida (500  $\mu\text{l}$ ) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 30 min. La reacción se detuvo y se interrumpió mediante la adición de agua (aprox. 0,1 ml) y ácido trifluoroacético (aprox. 0,1 ml). La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (Fase inversa (C-18)), eluyendo con acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % (5-95 %), para proporcionar el compuesto del título (16,3 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 58,2 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS [M+1] = 474,1739. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,29 (s, 1H); 7,77 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H); 7,66 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H); 7,61 (dd,  $J = 8,5, 1,4$  Hz, 1 H); 7,48-7,40 (m, 1 H); 7,38 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H); 7,10 (m, 2 H); 6,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H); 5,62 (m, 1 H); 2,46 (s, 3 H); 2,41 (s, 3 H); 1,73 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H).

## Ejemplo 3.208

5 3-(1,2-Dihidroxiopropan-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamidaEtapa A: Ácido 3-bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxílico

10 Se disolvió 3-(2,6-difluorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (156,3 mg, 0,421 mmol) en metanol (1600 µl) y tetrahidrofurano (2500 µl). Se añadió hidróxido sódico 1 M (1684 µl, 1,684 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 0,25 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (aprox. 1,7 ml) hasta pH<3, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título (236,8 mg, 0,394 mmol, rendimiento del 94 %, con 4 equivalentes de cloruro sódico) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+1] = 331,1.

15

Etapa B: 3-Bromo-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamida

20 Se disolvieron ácido 3-bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxílico (233,7 mg, 0,389 mmol, con 4 equivalentes de cloruro sódico), bis-clorhidrato de (1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (94,2 mg, 0,471 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (156,1 mg, 0,814 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (28,9 mg, 0,212 mmol) y N-metilmorfolina (0,171 ml, 1,554 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,800 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 10 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de agua (aprox. 0,5 ml) y ácido trifluoroacético (aprox. 0,5 ml). La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (Fase inversa (C-18)), eluyendo con acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (15 ml), se lavó con bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (153,9 mg, 0,350 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color castaño. HRMS: [M+1] = 440,0730.

30 Etapa C: N-[(1R)-1-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil](4-metilfenil)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-indazol-6-carboxamida

35 Se disolvieron 3-bromo-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamida (155,2 mg, 0,352 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (99 µl, 0,529 mmol), diisopropilamina (99 µl, 0,705 mmol), sal trisódica del ácido trifenilfosfina-3,3',3''-trisulfónico hidrato (24,3 mg, 0,038 mmol) y acetato de paladio (II) (4,2 mg, 0,019 mmol) en N,N-dimetilformamida (1300 µl)/agua (400 µl), se pusieron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 24 g) en un sistema de purificación CombiFlash eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-60 %). El compuesto del título (102,8 mg, 0,256 mmol, rendimiento del 72,6 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS: [M+1] = 402,3.

45 Etapa D: 3-(1,2-Dihidroxiipan-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-carboxamida

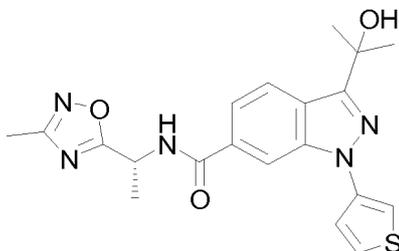
50 Se disolvió N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-3-(prop-1-en-2-il)-1H-indazol-6-carboxamida (40,6 mg, 0,101 mmol) en acetona (919 µl)/agua (92 µl). Se añadió óxido de N-metilmorfolina (15,2 mg, 0,130 mmol). Se añadió tetróxido de osmio (2,5 % en n-butanol, 32 µl, 2,55 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de sulfito sódico acuoso saturado (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 5 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %. La fracción de producto se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó (sulfato sódico), y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (mezcla 1:1 de diastereómeros) (32,9 mg, 0,076 mmol,

55

rendimiento del 74,7 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS:  $[M+1] = 436,2001$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,15 (s, 1H); 8,00 (dd,  $J = 8,5, 4,7$  Hz, 1 H); 7,53-7,46 (m, 3 H); 7,30 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2 H); 7,13 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H); 5,58 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H); 4,22 (dd,  $J = 11,3, 3,3$  Hz, 1 H); 3,78 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H); 2,42 (s, 3 H); 2,45-2,28 (m, 3 H); 1,71-1,65 (m, 6 H).

5

### Ejemplo 3.251



#### 10 3-(2-Hidroxiopropan-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida

##### Etapa A: 3-Bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

15 Se disolvieron éster metílico del ácido 6-(1H)-indazol carboxílico (1,5688 g, 8,90 mmol) y carbonato de cesio (4,38 g, 13,44 mmol) en acetonitrilo (89 ml) a 25 °C. Se añadió bromo (0,554 ml, 10,75 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y tiosulfato sódico acuoso al 10 % (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 50 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título (2,241 g, 8,79 mmol, rendimiento del 99 %) se recuperó en forma de un sólido de color naranja claro/blanco. LC-MS:  $[M+1] = 255,2$ .

20

##### Etapa B: 3-Bromo-1-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

25 Se disolvieron 3-bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,801 g, 7,06 mmol), 3-bromotiofeno (2,00 ml, 21,35 mmol), *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (233  $\mu\text{l}$ , 1,478 mmol), yoduro de cobre (I) (142,8 mg, 0,750 mmol) y fosfato potásico tribásico (3,10 g, 14,60 mmol) en tolueno (35 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 120 °C. La reacción se dejó en agitación durante 3 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 20 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep  $\text{SiO}_2$ , columna de 120 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-35 %). El compuesto del título (1,4177 g, 4,20 mmol, rendimiento del 59,5 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS:  $[M+1] = 337,0$ .

30

35

##### Etapa C: 3-(Prop-1-en-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

40 Se disolvieron 3-bromo-1-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,414 g, 4,19 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,58 ml, 8,41 mmol), diisopropilamina (1,18 ml, 8,40 mmol), sal trisódica del ácido trifenilfosfina-3,3',3''-trisulfónico hidrato (275,8 mg, 0,431 mmol) y acetato de paladio (II) (48,3 mg, 0,215 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml)/agua (5 ml), se pusieron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 100 °C durante 4 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 15 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep  $\text{SiO}_2$ , columna de 330 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-15 %). El compuesto del título (1,0847 g, 3,64 mmol, rendimiento del 87 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS:  $[M+1] = 299,2$ .

45

##### Etapa D: 3-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

50

55 Se disolvió 3-(prop-1-en-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,0763 g, 3,61 mmol) en dimetoxietano (90 ml)/MeOH (90 ml) a 25 °C. Se añadieron secuencialmente meso-tetrafenilmorfina de cobalto (II) (25,6 mg, 0,038 mmol) y borohidruro de tetraetilamonio (1,316 g, 9,07 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1,25 h. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 80 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep  $\text{SiO}_2$ , columna de 330 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-45 %). El compuesto del

título (912,2 mg, 2,88 mmol, rendimiento del 80 %) se recuperó en forma de un sólido de color naranja. LC-MS: [M+1] = 317,1.

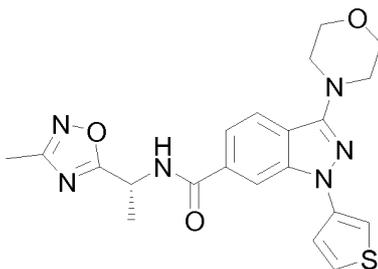
Etapas E: Ácido 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico

5 Se disolvió 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (909,8 mg, 2,88 mmol) en tetrahidrofurano (17,25 ml) y metanol (11,50 ml) a 25 °C. Se añadió hidróxido sódico 1 M (11,50 ml, 11,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (0,950 ml), y se concentró a presión reducida. El compuesto del título (804,8 mg, 2,66 mmol, rendimiento del 93 %) se recuperó en forma de un sólido de color naranja claro/blanco. LC-MS: [M+1] = 303,2.

Etapas F: 3-(2-Hidroxiopropan-2-il)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida

15 Se disolvieron ácido 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico (457,8 mg, 1,514 mmol), bis-clorhidrato de (1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (374,3 mg, 1,871 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (600,2 mg, 3,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (105,3 mg, 0,774 mmol) y *N*-metilmorfolina (670 µl, 6,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 10 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de agua (aprox. 1 ml) y ácido trifluoroacético (aprox. 1 ml). La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (fase inversa (C-18)), eluyendo con acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, para dar el compuesto del título (559,5 mg, 1,360 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS: [M+1] = 412,1452. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, 1H); 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 7,54 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1 H); 7,52-7,46 (m, 2 H); 6,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H); 5,65-5,56 (m, 1 H); 2,83 (s, 1 H); 2,40 (s, 3 H); 1,81 (s, 6 H); 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

**Ejemplo 3.272**



**N-[(1*R*)-1-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-3-(morfolin-4-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida**

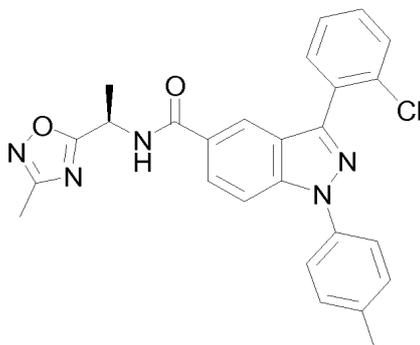
Etapas A: Ácido 3-(morfolin-4-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico

35 A una solución de 3-bromo-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,148 mmol), morfolina (25,8 µl, 0,297 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 7,41 µmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (17,7 mg, 37,0 µmol) en *tert*-butanol (1,0 ml) se le añadió *tert*-butóxido sódico (50,0 mg, 0,519 mmol). La mezcla se cerró herméticamente en un vial para microondas y se sometió a microondas a 130 °C durante 5 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato (20 mg). LC-MS [M+1] observado = 330,2.

Etapas B: N-[(1*R*)-1-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-3-(morfolin-4-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida

45 A una solución de ácido 3-(morfolin-4-il)-1-(tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico (20,0 mg, 45,0 µmol), clorhidrato de (1*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (18,1 mg, 90 µmol, y *N*-metilmorfolina (24,8 µl, 226 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (226 µl) se le añadieron clorhidrato de *N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N'*-etilcarbodiimida (15,1 mg, 79,0 µmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,1 mg, 23 µmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con hidróxido de amonio al 0,05 %) dio el compuesto del título (19 mg). HRMS [M+1] observado = 439,1545. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9,37 (1 H, d, *J* = 7,33 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J* = 8,57 Hz), 7,77-7,74 (2 H, m), 7,64 (1 H, dd, *J* = 8,56, 1,33 Hz), 7,56 (1 H, dd, *J* = 4,58, 2,12 Hz), 5,43-5,37 (1 H, m), 3,83 (4 H, t, *J* = 4,39 Hz), 3,43 (4 H, t, *J* = 4,39 Hz), 2,33 (3 H, s), 1,64 (3 H, d, *J* = 7,15 Hz).

## Ejemplo 4.1

5 3-(2-Clorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxamidaEtapa A: 1-(4-Metilfenil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron éster metílico del ácido 5-(1H)indazol carboxílico (302,1 mg, 1,715 mmol), 4-yodotolueno (457,2 mg, 2,097 mmol), yoduro de cobre (17,4 mg, 0,091 mmol), *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (275  $\mu$ l, 0,348 mmol) y fosfato potásico tribásico (771,4 mg, 3,63 mmol) en tolueno (1700  $\mu$ l) a 25 °C en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se dejó agitar durante 14 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 40 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-65 %). El compuesto del título (330,5 mg, 1,241 mmol, rendimiento del 72,4 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS: [M+1] = 267,3.

20 Etapa B: 3-Bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo

Se disolvió 1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (327,1 mg, 1,228 mmol) en acetonitrilo (12,300 ml) a 25 °C. Se añadió gota a gota bromo (158  $\mu$ l, 3,0575 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 20 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 40 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-45 %). El compuesto del título (407,3 mg, 1,180 mmol, rendimiento del 96 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS: [M+1] = 346,1.

Etapa C: 3-(2-Clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo

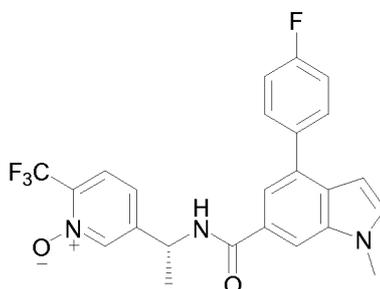
Se disolvieron 3-bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (150,3 mg, 0,435 mmol), ácido 2-clorofenilborónico, pinacol éster (210,4 mg, 0,882 mmol), acetato de paladio (II) (5,2 mg, 0,023 mmol), cloruro de cobre (I) (88,5 mg, 0,894 mmol), carbonato de cesio (431,8 mg, 1,325 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (26,4 mg, 0,048 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2200  $\mu$ l) a 25 °C en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se dejó agitar durante 3 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep SiO<sub>2</sub>, columna de 24 g) en un sistema de purificación CombiFlash Rf eluyendo con acetato de etilo-hexanos (0-30 %). El compuesto del título (117,4 mg, 0,312 mmol, rendimiento del 71,6 %) se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro/blanco. LC-MS: [M+1] = 377,1.

Etapa D: Ácido 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxílico

Se disolvió 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (115,4 mg, 0,306 mmol) en tetrahidrofurano (1837  $\mu$ l) y metanol (1225  $\mu$ l) a 25 °C. Se añadió hidróxido sódico 1 M (1225  $\mu$ l, 1,225 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 25 min. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (1,225 ml), y se concentró a presión reducida. El compuesto del título (171,78 mg, 0,257 mmol, rendimiento del 84 %, con 4 equivalentes de cloruro sódico) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+1] = 363,2.

Etapa E: 3-(2-Clorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxamida

Se disolvieron ácido 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxílico (30,6 mg, 0,046 mmol, con 4 equivalentes de cloruro sódico), bis-clorhidrato de (1R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (13,72 mg, 0,069 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (17,52 mg, 0,091 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,11 mg, 0,023 mmol) y N-metilmorfolina (20,10 µl, 0,183 mmol) en N,N-dimetilformamida (457 µl) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 10 min. La reacción se detuvo, se interrumpió mediante la adición de agua (aprox. 0,2 ml) y ácido trifluoroacético (aprox. 0,2 ml). La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (Fase inversa (C-18)), eluyendo con acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, para dar el compuesto del título (16,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 50,6 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS [M+1] = 472,1532. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (s, 1H); 7,88 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1 H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 7,65-7,60 (m, 3 H); 7,56-7,53 (m, 1 H); 7,42-7,38 (m, 2 H); 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 6,79 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 5,58 (t, J = 7,3 Hz, 1 H); 2,42 (s, 3 H); 2,36 (s, 3 H); 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3 H).

**Ejemplo 5.4**4-(4-Fluorofenil)-1-metil-N-((1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)-1H-indolo-6-carboxamidaEtapa A: 4-(4-Fluorofenil)-1-metil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo

A una mezcla de 4-bromo-1-metil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (0,45 g, 1,69 mmol), ácido (4-fluorofenil)-borónico (0,36 g, 2,53 mmol), sal trisódica 3,3',3"-fosfinidinetris (ácido bencenosulfónico) (81,0 mg, 0,13 mmol), acetato de paladio (II) (9,5 mg, 0,04 mmol) y diisopropilamina (0,60 ml, 4,22 mmol) se le añadieron N,N-dimetilformamida (6,3 ml) y agua (2,1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 50 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (0,41 g): LC-MS [M+1] = 284,1.

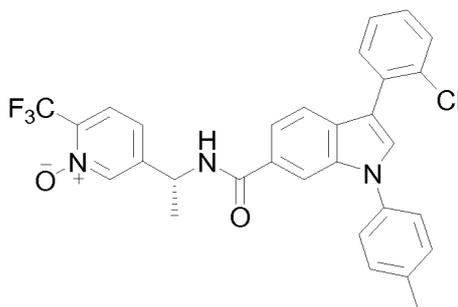
Etapa B: Ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indolo-6-carboxílico

A una solución de 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (0,41 mg, 1,45 mmol) en metanol (4,8 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,0 M; 4,36 ml, 4,36 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (6,0 M; 0,73 ml, 4,36 mmol). La mezcla se concentró a sequedad para dar la sal sódica del compuesto del título (0,61 g): LC-MS [M+1] = 270,1

Etapa C: 4-(4-Fluorofenil)-1-metil-N-((1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)-1H-indolo-6-carboxamida

A una solución de sal sódica de ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indolo-6-carboxílico (25,0 mg, 56,0 µmmol), sal clorhidrato de (1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanamina (16,4 mg, 67,0 µmol) y N-metilmorfolina (30,9 µl, 0,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,56 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (18,9 mg, 98,0 µmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,8 mg, 28,1 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %) dio el compuesto del título (22,1 mg): HRMS [M+1] observado = 458,1491; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,74 (dd, = 8,4, 5,5 Hz, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,40-7,31 (m, 2H); 6,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 5,27-5,18 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

## Ejemplo 6.13

5 3-(2-Clorofenil)-1-(4-metilfenil)-N-((1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)-1H-indolo-6-carboxamidaEtapa A: 1-(4-Metilfenil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo

10 A una mezcla de indolo-6-carboxilato de metilo (2,03 g, 11,6 mmol), 4-bromotolueno (3,56 g, 20,8 mmol), *trans*-*(1R,2R)*-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexano diamina (0,18 ml, 1,14 mmol), yoduro de cobre (0,12 g, 0,60 mmol) y fosfato potásico tribásico (5,50 g, 25,9 mmol) se le añadió tolueno (11,5 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 180 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 75 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (1,48 g): LC-MS [M+1] = 266,1.

15 Etapa B: 1-[3-Bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indol-6-il]etanona

20 A una solución de 1-(4-metilfenil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (2,9 g, 10,9 mmol) en dicloroetano (105 ml) en una atmósfera de Ar se le añadieron bromuro de cobre (II) (4,89 g, 21,9 mmol) e hidróxido sódico (1,34 g, 33,5 mmol) y gel de sílice (2,1 g). La mezcla se calentó a 75 °C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 75 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (3,28 g): LC-MS [M+1] = 344,0.

25 Etapa C: 3-(2-Clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo

30 A una mezcla de 1-[3-bromo-1-(4-metilfenil)-1H-indol-6-il]etanona (0,11 g, 0,31 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (73,9 mg, 0,47 mmol), carbonato de cesio (0,31 g, 0,94 mmol), cloruro de cobre (I) (32,8 mg, 0,33 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (18,6 mg, 34,0 μmol) y acetato de paladio (II) (3,5 mg, 16,0 μmol) en una atmósfera de Ar se le añadió N,N-dimetilformamida (4,3 ml). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 95 %/acetato de etilo) dio el compuesto del título (0,11 g): LC-MS [M+1] = 376,0.

35 Etapa D: Ácido 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indolo-6-carboxílico

40 A una solución de 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (0,11 g, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (2,8 ml) se le añadió hidróxido sódico (2,0 M; 1,40 ml, 2,80 mmol). Se añadió agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1,0 M hasta pH <3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (98 mg): LC-MS [M+1] = 362,1.

45 Etapa E: 3-(2-Clorofenil)-1-(4-metilfenil)-N-((1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)-1H-indolo-6-carboxamida

50 A una solución de ácido 3-(2-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-1H-indolo-6-carboxílico (9,5 mg, 26,0 μmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron sal clorhidrato de (1R)-1-[1-óxido-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanamina (7,3 mg, 30,0 μmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,5 mg, 65,0 μmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,2 mg, 16,0 μmol) y N-metilmorfolina (12,0 μl, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18, agua al 95 %/acetonitrilo → agua al 5 %/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %) dio la sal bistrifluoroacetato del compuesto del título (9,7 mg): HRMS [M+1] observado = 550,1505; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 3H); 7,61-7,47 (m, 4H); 7,44-7,21 (m, 6H); 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 5,31-5,23 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,64 (dd, J = 20,9, 7,1 Hz, 3H).

55

Ensayo

*Modelo de dolor visceral de rata in vivo*

5 Ratas Sprague-Dawley macho, con un peso de 150-180 g (intervalo máximo por experimento = 40 g) al comienzo de los experimentos. Los animales serán entregados al laboratorio al menos 5 días antes de los experimentos durante los cuales se aclimatan a las condiciones de laboratorio. Las ratas se alojarán en grupos de 4, 5 o 6 en jaulas de makrolon (41 x 25 x 14 cm o 44 x 28 x 19 cm) en madera con acceso libre a alimentos y agua hasta que se analicen (o se indique otra cosa). El alojamiento de los animales se mantendrá bajo luz artificial (12 horas) entre las 7.00 y las 19.00 horas a una temperatura ambiente controlada de  $21 \pm 3$  °C, y la humedad relativa se mantendrá al 40-70 %. La información relacionada con cualquier signo clínico y mortalidad se archivará con los materiales de estudio.

15 Después de la privación de alimento durante una noche, las ratas Sprague-Dawley macho se anestesian ligeramente (isoflurano) y se les inyecta ácido acético al 1 % en el colon (1,5 ml) usando una cánula de 5 cm de longitud. Después de un periodo de recuperación de 75 minutos, las ratas se vuelven a anestesiarse levemente (isoflurano) y un balón de látex de 1,5 cm de longitud unido herméticamente a un catéter se inserta a través del ano en el colon descendente y el recto. Después, la anestesia se suspende inmediatamente. 15 minutos después, la sustancia de ensayo se administra p.o. 60 minutos después de la administración, el balón se llena con 1,2 ml de agua y se cuenta el número de contracciones abdominales durante 10 minutos.

20 Se estudian 10 ratas por grupo. La prueba se realiza a ciegas. La sustancia de prueba se evaluará en 3 dosis y se comparará con el grupo de vehículo. Las ratas serán sacrificadas al final de los experimentos por exposición a una mezcla de O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (20 %/80 %) seguido de CO<sub>2</sub>. Los datos se analizarán comparando los grupos tratados con el control del vehículo usando las pruebas U de Mann Whitney.

25 *Modelo de ligadura del nervio espinal L5 in vivo*

a. Cirugía y cuidado postoperatorio

30 Para el procedimiento de ligadura de nervio espinal (SNL), ratas macho Sprague Dawley (100-200 g; Harlan) se anestesiaron usando isoflurano (1-5 %; inhalación). Usando una técnica aséptica, se realiza una incisión en la línea media dorsal desde aproximadamente el nervio espinal L3 a S2. Se usa una combinación de disección aguda y roma para exponer el proceso interarticular posterior L6/S1. El proceso transversal L6 se visualiza y se extirpa, y los nervios espinales L4 y L5 se exponen distalmente a su salida de los agujeros intervertebrales. El nervio L5 se liga firmemente con sutura de seda 6-0. El músculo se cierra con sutura absorbible 4-0 y la piel se cierra con clips para heridas. La monitorización posoperatoria se realiza para asegurar que los animales estén expuestos a la menor cantidad de dolor posible. Los animales se alojan por pares en el lecho y se controlan (2 veces) diariamente durante tres días después de la operación por el personal de Recursos de animales de laboratorio y luego diariamente por el investigador en busca de signos de posible angustia.

40 b. Ensayo conductual

45 Antes de la cirugía, se hacen ensayos con las ratas para determinar los umbrales de retirada de las patas traseras mecánicas previos cirugía aplicando una serie de filamentos de von Frey calibrados (0,25 - 15 g) a la pata trasera izquierda y determinando el umbral de retirada medio usando el método Dixon "arriba-abajo" (Chaplan y col., J Neurosci Meth 53:55, 1994). Las ratas se colocan en cámaras de plástico individuales sobre una plataforma de acero galvanizado de malla elevada y se dejan aclimatar durante 60 minutos. Se determinan los umbrales de retirada de la pata trasera mecánica previa a la cirugía, y se excluyen del estudio las ratas con un umbral <15 g. Después de la determinación de los umbrales de retirada previos a la cirugía, las ratas se someten al procedimiento SNL descrito anteriormente. Entre 28-35 días después del procedimiento quirúrgico, las ratas se analizan para determinar los umbrales posteriores a la cirugía usando el procedimiento descrito anteriormente, y los animales que muestran un umbral de retirada de la pata trasera <4,0 g se consideran alodínicos (es decir, hipersensibilidad mecánica). Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la hipersensibilidad mecánica inducida por SNL se determinan dosificando el compuesto junto con un grupo de control de vehículo y un grupo que recibe la pregabalina de comparación positiva (20 mg/kg, p.o.). La eficacia en el modelo de SNL se evalúa determinando el % de reversión de la hipersensibilidad mecánica usando la fórmula:

$$\% \text{ de reversión} = \frac{(\text{umbral post-fármaco} - \text{umbral post-cirugía})}{(\text{umbral pre-cirugía} - \text{umbral post-cirugía})} \times 100$$

Al final del estudio, todas las ratas se sacrifican utilizando CO<sub>2</sub> y se recogen los tejidos plasmáticos y cerebrales para el análisis bioanalítico de exposiciones a fármacos.

*Modelo de adyuvante completo de Freund (CFA) in vivo*

5 Ratas macho Sprague Dawley (300-400 g; Charles River) reciben una inyección intradérmica de CFA (200 ul, 0,5 mg/ml) en la cara plantar de la pata trasera izquierda y posteriormente se devuelven a sus jaulas donde se mantienen en un lecho blando. 72 horas después de la inyección de CFA, las ratas se analizan para determinar los umbrales mecánicos post-CFA de retirada de la pata trasera enrollando la rata en una toalla y colocando la pata trasera (izquierda o derecha) en un aparato de pellizco de pata Randall-Sellito modificado (Stoelting, Wood Dale, IL). Se coloca una barra de plástico unida a una palanca en el dorso de la pata trasera, y se aplica una fuerza creciente a la pata trasera hasta que la rata vocaliza o retira su pata trasera de la barra. El umbral de retirada de la pata trasera de la rata se registra en ese punto. El estímulo mecánico se aplica a cada pata trasera 2 veces, y se determinan los umbrales medios de retirada de la pata trasera mecánica post-CFA tanto para la pata trasera izquierda como para la derecha. Después de la determinación de los umbrales de retirada post-CFA, las ratas reciben el compuesto de ensayo, el vehículo, o naproxeno comparador positivo (30 mg/kg, p.o.), y se determinan los efectos de los compuestos sobre los umbrales de retirada de la pata trasera inflamada (CFA). La eficacia en el modelo de CFA se evalúa determinando el % de reversión de la hipersensibilidad mecánica usando la fórmula:

$$\% \text{ de reversión} = \frac{(\text{umbral post-fármaco}_{\text{pata trasera izquierda}} - \text{umbral post-CFA}_{\text{pata trasera izquierda}})}{(\text{umbral post-CFA}_{\text{pata trasera derecha}} - \text{umbral post-CFA}_{\text{pata trasera izquierda}})} \times 100$$

20 Al final del estudio, todas las ratas se sacrifican utilizando CO<sub>2</sub> y se recogen los tejidos plasmáticos y cerebrales para el análisis bioanalítico de exposiciones a fármacos.

*Cistometría en ratas sanas normales*

25 Se alojaron ratas hembras Sprague-Dawley con un peso de 250-350 g en una sala con control de temperatura y luz (ciclo de luz/oscuridad de 12 h), y se les permitió el acceso a comida y agua ad libitum. Los animales se anestesiaron con uretano (1,0 g/kg, i.p.). Se proporcionó uretano suplementario si fue necesario. Se realizó una incisión en la línea media abdominal para exponer la vejiga, y se insertó un catéter de polietileno (PE-50) en el domo de la vejiga para registrar la presión intravesical y la infusión intravesical de solución salina fisiológica a la velocidad de 0,05 ml/min. La presión intravesical se midió usando un transductor de presión, y la señal se registró usando un sistema de adquisición de datos de múltiples canales (Power lab, AD Instruments, Biopac systems, Colorado Springs, CO) una tasa de muestreo de 10 Hz. Después de confirmar el intervalo entre micción estable y la presión de micción por infusión intravesical de solución salina, los fármacos se administraron por vía intravenosa (0,25 ml/kg). El intervalo de entre micción (capacidad vesical funcional) y la presión de micción (presión intravesical máxima) se obtuvieron a partir de micciones antes de la dosificación (valor inicial) y entre 5 y 30 minutos después de la dosificación usando el programa Chart (v5.5.4, AD Instruments), y se calculó la relación con respecto al valor inicial.

*Cistometría en modelo de rata de hiperreflexia inducida por ácido acético*

40 Se alojaron ratas hembras Sprague-Dawley con un peso de 250-350 g en una sala con control de temperatura y luz (ciclo de luz/oscuridad de 12 h), y se les permitió el acceso a comida y agua ad libitum. Los animales se anestesiaron con uretano (1,0 g/kg, i.p.). Se proporcionó uretano suplementario si fue necesario. Se realizó una incisión en la línea media abdominal para exponer la vejiga, y se insertó un catéter de polietileno (PE-50) en el domo de la vejiga para registrar la presión intravesical y la infusión intravesical a la velocidad de 0,05 ml/min. La presión intravesical se midió usando un transductor de presión, y la señal se registró usando un sistema de adquisición de datos de múltiples canales (Power lab, AD Instruments, Biopac systems, Colorado Springs, CO) una tasa de muestreo de 10 Hz. Después de confirmar el intervalo entre micción estable y la presión de micción por infusión intravesical de solución salina, se infundió una solución salina de ácido acético al 0,25 % a la misma velocidad de infusión. Después de 30-60 min, los fármacos se infundieron por vía intravenosa con bombas de infusión a una velocidad de 10 µl/min. El intervalo de entre micción (capacidad vesical funcional) y la presión de micción (presión intravesical máxima) se obtuvieron a partir de micciones antes de la dosificación (valor inicial) y entre 30 a 45 min después de iniciar la infusión del fármaco usando el programa Chart (v5.5.4, AD Instruments), y se calculó la relación con respecto al valor inicial.

55 *Generación de línea celular estable humana P2X<sub>3</sub> u P2X<sub>2/3</sub>* - El ADNc del receptor P2X<sub>3</sub> humano (Acceso número NM\_002559) se subclonó como un fragmento 5'XhoI y 3'HindIII en el vector de expresión pcDNA5/FRT (Invitrogen). El ADNc del receptor P2X<sub>2</sub> humano (Acceso número NM\_174873) se subclonó como un fragmento 5'EcoRI y 3'NotI

en el vector de expresión pIRESneo2 (BD Biosciences Clontech). La construcción de expresión de P2X<sub>3</sub> humana se transfectó usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen) en células Flp-in-293 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células positivas para la recombinación mediada por flp de P2X<sub>3</sub> rhesus se seleccionaron usando 150 µg/ml de higromicina. La línea celular P2X<sub>3</sub> humana estable se co-transfectó con la construcción de expresión P2X<sub>2</sub> humana usando Lipofectamine 2000 como anteriormente, y las células cotransfectadas se seleccionaron usando 100 mg/ml de higromicina y 1 mg/ml de G418. La línea celular estable P2X<sub>3</sub> se propagó en DMEM, FBS al 10 %, 100 µg/ml de higromicina, y 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin, y se mantuvo a 37 °C y al 95 % de humedad. La línea celular P2X<sub>2/3</sub> estable se propagó como anteriormente con la adición de 500 µg/ml de G418.

*Medición de calcio intracelular para evaluar la afinidad de los antagonistas:* - Se usó un lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR; Molecular Devices) para controlar los niveles de calcio intracelular usando el colorante quelante de calcio Fluo-4 (Molecular Probes). Las longitudes de onda de excitación y emisión usadas para controlar la fluorescencia fueron 488 nm y 530 nm, respectivamente. Las células que expresaban P2X<sub>3</sub> humano o P2X<sub>2/3</sub> humano se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células/pocillo (20 µl/pocillo) en placas de paredes negras de 384 pocillos aproximadamente 20 horas antes de comenzar el ensayo. El día del ensayo, se añadieron 20 µl de tampón de carga (solución salina equilibrada de Hank, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, HEPES 20 mM, BSA al 0,1 %, probenecid 2,5 mM, TR-40, Fluo-4 y NMDG 138 mM sustituyendo a NaCl) y las células se cargaron con colorante durante 60 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Diez minutos antes de añadir el agonista, se añadió el antagonista en un volumen de 10 µl y se dejó incubar a temperatura ambiente. Durante este periodo, los datos de fluorescencia se recogen a intervalos de 3 segundos, seguido de intervalos de 10 segundos. El agonista, α,β-meATP, se añade a una concentración 6x ([α,β-meATP]<sub>final</sub> = CE<sub>50</sub>). Después de la adición de agonista, se midió la fluorescencia a intervalos de 5 s y se analizó basándose en el aumento en las unidades de fluorescencia relativa de los picos (RFU) en comparación con la fluorescencia basal. Se usó una fluorescencia máxima para determinar el efecto inhibitor en cada concentración de antagonista mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 * (1 - ((\text{RFU}_{(\text{fármaco})} - \text{RFU}_{(\text{control})}) / (\text{RFU}_{(\text{DMSO solo})} - \text{RFU}_{(\text{control})})))$$

*Ensayo electrofisiológico in vitro* - Se desarrollaron células que expresaban receptores P2X<sub>3</sub> humanos hasta una confluencia del 65-85 % de 20 a 32 horas antes del ensayo. Las células se disociaron con tripsina, se centrifugaron y se resuspendieron en solución de baño a una densidad celular de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml y se cargaron en PatchXpress. La solución de baño contenía NaCl 150 mM, KCl 4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, HEPES 10 mM, y glucosa 11,1 mM, a pH 7,2. La solución intracelular contenía K-aspartato 140 mM, NaCl 20 mM, HEPES 5 mM, EGTA 10 mM, a pH 7,2 o CsCl 30 mM, HEPES 5 mM, EGTA 10 mM, CsF 120 mM, NaF 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, pH = 7,3 con CsOH. Se prepararon soluciones madre agonistas en H<sub>2</sub>O y se diluyeron en una solución de baño antes de su uso. Todos los antagonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en una solución de baño antes de su uso. Todos los experimentos se realizaron en células bajo la configuración de pinza de parche de célula entera a temperatura ambiente. Podían aplicarse simultáneamente pinzas en parche de hasta 16 celdas individuales en el instrumento PatchXpress. Se estableció una respuesta inicial mediante CTP repetida (100 µM; durante 2 s) seguida de incubación con antagonistas durante 2 min en ausencia de CTP. Después de la preincubación de antagonistas, se coadministraron CTP 100 µM y antagonista para determinar el efecto inhibitor del antagonista. Estas etapas se repitieron después en la misma celda con un intervalo de concentraciones del antagonista. Se probaron un máximo de cinco concentraciones de antagonista en cualquier célula individual. La amplitud de corriente de P2X<sub>3</sub> de control (I<sub>P2X3-(control)</sub>) se tomó como un promedio de la amplitud de corriente de pico de las últimas dos adiciones de agonista antes de la incubación con un antagonista. La amplitud de corriente de P2X<sub>3</sub> de pico en presencia de un antagonista (I<sub>P2X3-(fármaco)</sub>) se usó para calcular el efecto inhibitor en cada concentración del antagonista de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición de P2X}_3 = 100 * (I_{\text{P2X3-(control)}} - I_{\text{P2X3-(fármaco)}}) / I_{\text{P2X3-(control)}}$$

Cada concentración de un antagonista se ensayó en al menos dos células independientes. La concentración de fármaco requerida para inhibir la corriente de P2X<sub>3</sub> en un 50 % (CI<sub>50</sub>) se determinó ajustando la ecuación de Hill a lo datos de % de inhibición promediados en cada concentración:

$$\% \text{ de Control} = 100 \cdot (1 + ([\text{Fármaco}] / \text{CI}_{50})^p)^{-1}$$

*Ensayo electrofisiológico in vitro para P2X<sub>2/3</sub>* - Se ensayó P2X<sub>2/3</sub> como anteriormente con dos modificaciones del protocolo: 1) Se usó α,β-meATP 30 µM como agonista; y 2) la amplitud de la corriente se midió al final de la aplicación del agonista de 2 segundos.

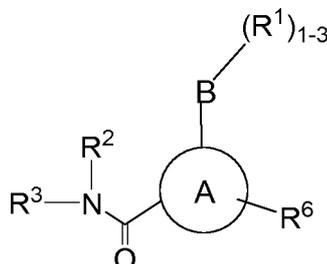
Usando los ensayos descritos en el presente documento, se descubrió que los compuestos de esta invención son activos para el receptor P2X<sub>3</sub>. Los compuestos de fórmula I tienen una actividad CI<sub>50</sub> de 100 µM o menos para el receptor P2X<sub>3</sub>. Muchos de los compuestos de fórmula I tienen una CI<sub>50</sub> de menos de 200 nM. Por ejemplo, los compuestos a continuación tienen una CI<sub>50</sub> <250 nM en el ensayo "Medición del calcio intracelular para evaluar la afinidad del antagonista". En particular, el ejemplo 1.1 tiene una CI<sub>50</sub> = 46 nM, el ejemplo 1.16 tiene una CI<sub>50</sub> = 100

## ES 2 660 892 T3

nM, el ejemplo 1.35 tiene una  $Cl_{50} = 320$  nM, el ejemplo 2.1 tiene una  $Cl_{50} = 63$  nM y el ejemplo 2.3 tiene una  $Cl_{50} = 120$  nM.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereómeros individuales del mismo; para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor crónico o agudo, el tratamiento o el control de la epilepsia, o la mejora de la calidad del sueño en un paciente mamífero que lo necesite; en la que:

10

A representa tienopirazolilo, indazolilo o indolilo;

B representa un enlace, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo C<sub>5-10</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>;

R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OH, -O-, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>, NHC(O)R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>; dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> o CN;

15

R<sup>2</sup> representa H;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>piridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxidopiridilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirimidinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>triazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>fenilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazinilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>pirazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>oxadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>tiadiazolilo, (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>indazopiridilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y (CHR<sup>y</sup>)<sub>n</sub>cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>; y en la que R<sup>y</sup> representa H, CF<sub>3</sub>, OH o alquilo C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

20

o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente representan H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>, CHF<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>, C(O)<sub>1-2</sub>R<sup>2</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>; dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

25

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, OR<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, halógeno, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

30

R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, OR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O-, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>, C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>2</sup>, C(O)heterociclilo C<sub>5-10</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, dichos alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> o CN; y n representa de 0 a 4.

35

2. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>; o en el que B es heterociclilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

40

3. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es tienopirazolilo, -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> está unido a un átomo de carbono en A y B es fenilo o piridilo y está unido a un átomo de carbono en la porción pirazolilo del anillo de tienopirazolilo; o en el que A es indazolilo, -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> está unido a un átomo de carbono en A y B es fenilo o piridilo y está unido a un átomo de carbono en la porción pirazolilo del anillo de indazolilo.

45

4. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es indolilo, -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> está unido a un átomo de carbono en A y B es fenilo o piridilo y está unido a un átomo de carbono en la porción pirazolilo del anillo de indolilo.

50

5. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es indolilo, -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> está unido a un átomo de carbono en A y B es fenilo o piridilo y está unido a un átomo de carbono en la porción benzilo del anillo indolilo.

55

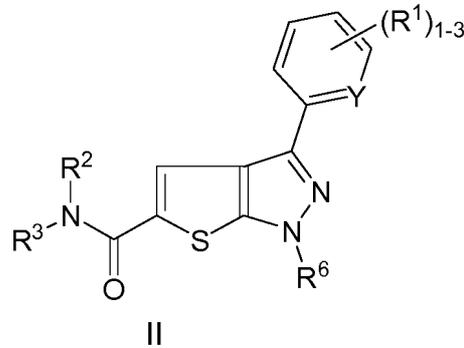
6. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, dichos alquilo, alquenilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

7. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo, tiofenilo, tiazolilo, furanilo o pirimidinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

8. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es de la fórmula II:

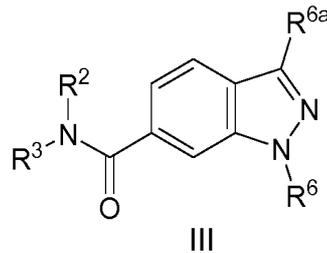
5



en la que R<sup>1</sup> es H, halógeno, CF<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>; Y es CH o N y R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, dichos alquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

10

9. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es de la fórmula III:

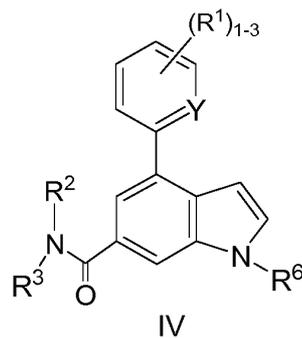


15

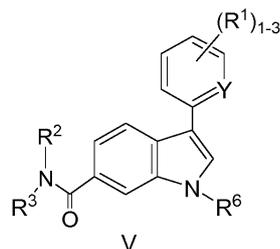
en la que R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, dichos alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

10. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es de la fórmula IV:

20

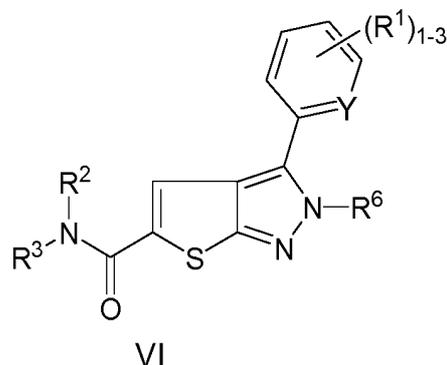


o la fórmula V:



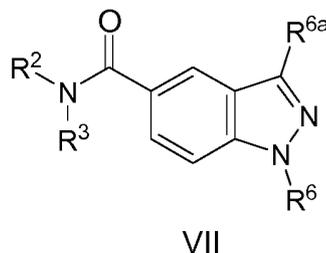
25

o la fórmula VI:



5 en las que R<sup>1</sup> es H, halógeno, CF<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>; Y es CH o N y R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, dichos alquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

10 11. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es de la fórmula VII:



15 en la que R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, dichos alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>

12. Un compuesto de acuerdo con la formula I seleccionado de las Tablas 1 a 6 de la descripción, y sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereómeros individuales del mismo.

20 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 seleccionado de:

Tabla 1

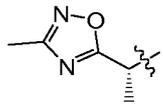
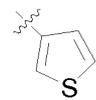
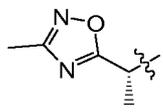
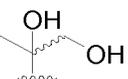
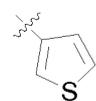
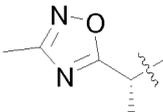
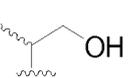
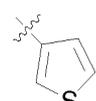
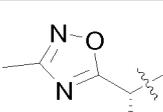
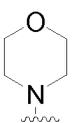
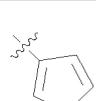
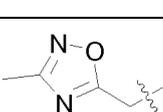
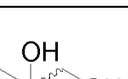
Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>
1.1			
1.15			

1.28			
1.35			
1.48			
1.49			
1.55			
1.68			
1.72			
1.84			
1.93			

1.95			
1.97			
1.98			
1.100			

Tabla 3

Ejemplo	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>
3.1			
3.98			
3.142			
3.208			
3.248			

3.251			
3.257			
3.267			
3.272			
3.280			

y sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereómeros individuales de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13.

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que sirve para su uso junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en agonistas o antagonistas opiáceos, antagonistas del canal de calcio, 5HT, agonistas o antagonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> completo o parcial, antagonistas del canal de sodio, agonistas o antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), inhibidores selectivos de la COX-2, antagonistas del receptor 1 de la neuroquinina (NK1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI), antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina, litio, valproato, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), neurontina (gabapentina) y pregabalina.