

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 499**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/052** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2013 PCT/US2013/056796**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14035967**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2013 E 13833111 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2888261**

54 Título: **Antagonistas de receptores de quimiocina**

30 Prioridad:

**27.08.2012 US 201261693758 P**  
**06.06.2013 US 201361831694 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.09.2018**

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)**  
**850 Maude Avenue**  
**Mountain View, California 94043, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, XI;**  
**DRAGOLI, DEAN R.;**  
**FAN, PINGCHEN;**  
**LI, YANDONG;**  
**POWERS, JAY P.;**  
**PUNNA, SREENIVAS;**  
**TANAKA, HIROKO y**  
**ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 681 499 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 de receptores de quimiocina

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para inhibir la unión de diversas quimiocinas, tales como MIP-1 $\alpha$ , leucotactina, MIP-1 y RANTES, al receptor CCR1. Como antagonistas o  
10 moduladores para el receptor CCR1, los compuestos y las composiciones tienen utilidad en el tratamiento de patologías y enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

La salud humana depende de la capacidad del organismo para detectar y destruir patógenos exógenos que de lo contrario podrían consumir recursos valiosos para el individuo y/o inducir enfermedades. El sistema inmunitario, que  
15 comprende leucocitos (glóbulos blancos de la sangre (WBC): linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas y células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos)), tejidos linfoides y vasos linfoides, es el sistema de defensa del organismo. Para combatir una infección, los glóbulos blancos de la sangre circulan por todo el organismo para detectar patógenos. Una vez que se ha detectado un patógeno, se reclutan células inmunitarias innatas y particularmente linfocitos T citotóxicos en el sitio de infección para destruir al  
20 patógeno. Las quimiocinas actúan como balizas moleculares para el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias, tales como los linfocitos, monocitos y granulocitos, identificando los sitios donde se encuentran los patógenos.

A pesar de la regulación de los patógenos por parte del sistema inmunitario, se puede desencadenar una cierta señalización de quimiocinas inadecuada y se ha atribuido al desencadenamiento o la sustentación de trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otros. Por ejemplo, en la artritis reumatoide, la  
25 acumulación no regulada de quimiocinas en las articulaciones atrae y activa a los macrófagos y linfocitos T infiltrativos. Las actividades de estas células inducen la proliferación de células sinoviales que ocasiona, al menos en parte, inflamación y en última instancia pérdida de hueso y cartilago (véase, DeVries, M.E., et al., *Semin Immunol* 11(2):95-104 (1999)). Un rasgo distintivo de algunas enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple, es el reclutamiento de monocitos/macrófagos y linfocitos T mediado por quimiocinas en el sistema nervioso central (véase, Kennedy, et al., *J. Clin. Immunol.* 19(5):273-279 (1999)). Se ha vinculado el reclutamiento por  
30 quimiocinas de WBC destructivos en trasplantes con el rechazo posterior. Véase, DeVries, M.E., et al., anteriormente citado. Ya que las quimiocinas desempeñan papeles centrales en la inflamación y el desarrollo de linfocitos, la capacidad para manipular de un modo específico su actividad tiene un impacto enorme para aliviar y detener enfermedades que en la actualidad no tienen un tratamiento satisfactorio. Además, puede minimizarse el rechazo de trasplantes sin los efectos generalizados y que causan complicaciones de los costosos fármacos inmunosupresores.

Las quimiocinas, un grupo de más de 40 péptidos pequeños (7-10 kD), se ligan con los receptores expresados principalmente en los WBC o las células de origen inmunitario y señalizan a través de las cascadas de señalización  
40 acopladas a proteína G para mediar sus funciones quimioatrayentes y quimioestimulantes. Los receptores pueden unirse a más de un ligando; por ejemplo, el receptor CCR1 liga RANTES (regulado en la activación de linfocitos T normales expresados), MIP-1 $\alpha$  (proteína inflamatoria de macrófagos), MIP-1/CK $\beta$ 8, y quimiocinas Leucotactina (entre otras con afinidades menores). Hasta la fecha, se conocen 24 receptores de quimiocinas. La mayoría de las quimiocinas, múltiples receptores de unión a ligando y diferentes perfiles de receptor en las células inmunitarias permiten respuestas inmunitarias estrechamente controladas y específicas. Véase, Rossi, et al., *Ann. Rev. Immunol.* 18(1):217-242 (2000). La actividad de las quimiocinas puede controlarse mediante la modulación de sus receptores correspondientes, tratando las enfermedades inflamatorias e inmunológicas relacionadas y permitiendo los  
45 trasplantes de órganos y tejidos.

El receptor CCR1 y sus ligandos de quimiocina, incluyendo, por ejemplo, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1/CK $\beta$ 8, leucotactina y RANTES, representan dianas terapéuticas significativas (véase Saeki, et al., *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) ya que se han relacionado con la artritis reumatoide, el rechazo de trasplantes (véase, DeVries, M.E., et al., anteriormente citado) y la esclerosis múltiple (véase, Fischer, et al., *J Neuroimmunol.* 110(1-2):195-208 (2000); Izikson, et al., *J. Exp. Med.* 192(7):1075-1080 (2000); y Rottman, et al., *Eur. J. Immunol.* 30(8):2372-2377 (2000)). De hecho, se han descubierto anticuerpos bloqueantes de la función, ligandos de receptores de quimiocinas modificados y pequeños compuestos orgánicos, de los cuales se ha demostrado con éxito que algunos previenen o  
55 tratan algunas enfermedades relacionadas con las quimiocinas (revisado en Rossi, et al., *anteriormente citado*). De forma destacable, en un modelo experimental de artritis reumatoide, el desarrollo de la enfermedad disminuye cuando se administra un ligando de RANTES modificado que bloquea la señalización (véase Plater-Zyberk, et al., *Immunol Lett.* 57(1-3):117-120 (1997)). Aunque las terapias con anticuerpos bloqueantes de la función y con pequeños péptidos son prometedoras, adolecen del riesgo de degradación, semividas extremadamente cortas una vez han sido administrados y un gasto prohibitivo a la hora de desarrollarlos y fabricarlos, característicos de la mayoría de proteínas. Son preferibles los compuestos orgánicos pequeños ya que normalmente tienen semividas *in vivo* más largas, requieren menos dosis para ser eficaces, normalmente pueden administrarse por vía oral y por  
60 consiguiente, tienen un menor coste. Se han descrito con anterioridad algunos antagonistas de CCR1 (véase,

Hesselgesser, et al., J. Biol. Chem. 273(25):15687-15692 (1998); Ng, et al., J. Med. Chem. 42(22):4680-4694 (1999); Liang, et al., J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000); y Liang, et al., Eur. J. Pharmacol. 389(1):41-49 (2000)). A la vista de la eficacia demostrada para el tratamiento de enfermedades en modelos animales (véase, Liang, et al., J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000)), se ha continuado investigando para identificar compuestos adicionales

5

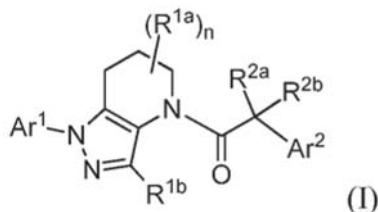
que puedan usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la señalización de CCR1.

El documento WO 2012/087782 describe compuestos de pirazolopiperidina como antagonistas del receptor CCR1.

### Breve resumen de la invención

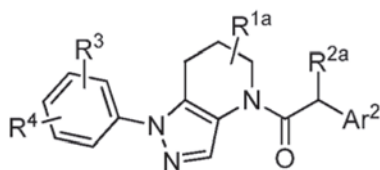
10

En el presente documento se describen compuestos que tienen la fórmula:

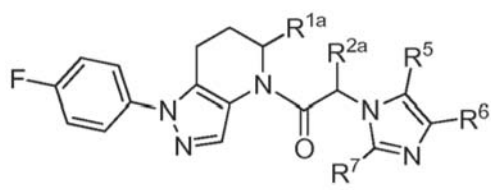
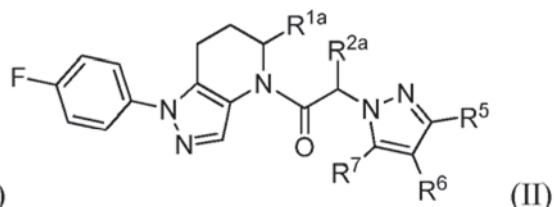
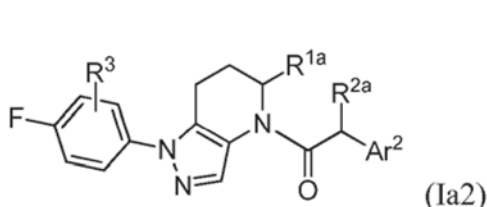
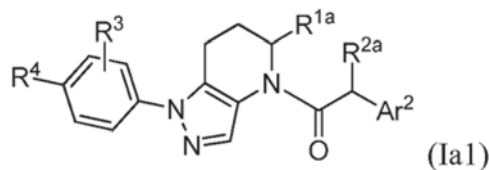


15 y sales, rotámeros e isómeros ópticos de los mismos, en la que el subíndice n, y los sustituyentes R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> tienen los significados proporcionados en la descripción y las reivindicaciones.

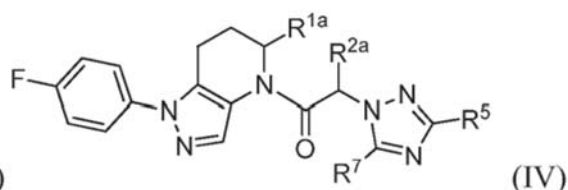
Los grupos seleccionados de compuestos son aquellos de fórmulas Ia, Ia1, Ia2, II, III e IV:



20



25



Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como estos compuestos y composiciones para su uso en métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con la activación de la señalización de CCR1.

30

### Descripción detallada de la invención

#### I. Abreviaturas y definiciones

35 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique de otra forma, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir C<sub>1-8</sub> significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De manera similar, el

40 término "alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-

pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y que están completamente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre los vértices del anillo. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburos policíclicos y bicíclicos tales como, por ejemplo, 5 biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidona, piperidinilo, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, 10 imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-óxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de un anillo de carbono o un heteroátomo.

15 El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ejemplifica en -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene cuatro o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquilenilo" y "alquilenileno" se refiere a 20 las formas insaturadas del "alquileo" que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente.

Los términos "alcoxi," "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, para grupos dialquilamino, las porciones alquilo pueden ser iguales o 25 diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. Por consiguiente, un grupo representado como -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique de otra forma, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo," están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C<sub>1-4</sub>" está destinado a 30 incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término "arilo" significa, salvo que se indique de otra forma, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, 35 mientras que ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizino, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 45 tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Para abreviar, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por 50 ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares).

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "acril" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan a continuación. Para abreviar, los términos arilo y heteroarilo se referirán a versiones sustituidas o sin sustituir como se proporciona a continuación, mientras que el término "alquilo" y radicales alifáticos relacionados se refiere a la versión no sustituida, a menos que se indique que está sustituida. 55

Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen los grupos con frecuencia denominados alquileo, alquilenilo, alquiniilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R'R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -CN y -NO<sub>2</sub> en un número que oscila entre cero y (2 m'+1), en los que m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R" y R"' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido por 1-3 halógenos, alquilo C<sub>1-8</sub> sin sustituir, alcoxi C<sub>1-8</sub> o grupos tialcoxi 60

C<sub>1-8</sub>, o grupos aril-alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, Por ejemplo, -NR'R'' está destinado a incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

5 De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente se seleccionan entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, perfluoro alcoxi(C<sub>1-4</sub>), y perfluoro alquilo (C<sub>1-4</sub>), en un número que oscila entre

10 independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo no sustituido, (aril sin sustituir)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una correa de alqueno de 1-4 átomos de carbono.

15 Dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace simple, y q es un número entero de entre 0 y 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-

20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de entre 1 y 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, donde s y t son independientemente números enteros de entre 0 y 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)<sub>2</sub>NR'- se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

25 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" está destinado a incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" está destinado a incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables

35 incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferroso, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina,

40 hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente

45 aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídricos, bromhídrico, nítrico, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfórico, monohidrogenofosfóricos, dihidrogenofosfóricos, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídricos, o fosforosos y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se

50 incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucorónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

55 Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

60 Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico

65 con una enzima o un reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

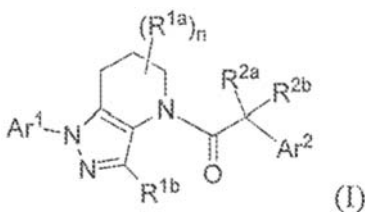
Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, los regioisómeros y los isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) están todos destinados a estar abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

### III. General

La presente invención se deriva del descubrimiento de que los compuestos de fórmula I (así como las fórmulas subgenéricas Ia, Ia1, Ia2, II, III y IV) actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1. Los compuestos tienen actividad antiinflamatoria in vivo. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en composiciones farmacéuticas, en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR1 y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas competitivos de CCR1.

### III. Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula:



y sales, rotámeros e isómeros ópticos de los mismos.

En la fórmula I, el subíndice n es un número entero de 0 a 3; cada  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-\text{COR}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{X}^1\text{COR}^a$ ,  $-\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{X}^1\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{NR}^a\text{COR}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{NR}^a\text{R}^b$ , y  $-\text{X}^1\text{OR}^a$ , en las que  $X^1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquileo  $C_{1-4}$ , y cada  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y opcionalmente dos grupos  $R^{1a}$  en átomos de carbono adyacentes se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros; cada uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo-alquilo  $C_{1-4}$  de 3 a 7 miembros,  $-\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{X}^1\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{NR}^a\text{COR}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{NR}^a\text{R}^b$ , en las que  $X^1$ ,  $R^a$  y  $R^b$  se han definido anteriormente.

El símbolo  $\text{Ar}^1$  representa un anillo de arilo monocíclico o bicíclico condensado de seis o diez miembros, o un anillo de heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de cinco a diez miembros; cada uno de los cuales está sustituido con uno a cinco sustituyentes,  $R^3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$  y  $R^{4a}$  que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{SR}^c$ ,  $-\text{R}^e$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{NR}^c\text{-C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^e$ ,  $-\text{NH-C}(\text{NHR}^e)=\text{NH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{X}^2\text{OR}^c$ ,  $-\text{O-X}^2\text{OR}^c$ ,  $-\text{X}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{X}^2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{O-X}^2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{X}^2\text{SR}^c$ ,  $-\text{X}^2\text{CN}$ ,  $-\text{X}^2\text{NO}_2$ ,  $-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{O-X}^2\text{CO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{X}^2\text{CONR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{O-X}^2\text{CONR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{X}^2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{X}^2\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{X}^2\text{NR}^d\text{C}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{X}^2\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{X}^2\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{X}^2\text{NR}^c\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{X}^2\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^e$ ,  $-\text{X}^2\text{NH-C}(\text{NHR}^e)=\text{NH}$ ,  $-\text{X}^2\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{X}^2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{X}^2\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{X}^2\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{X}^2\text{N}_3$ ,  $-\text{NR}^d\text{-X}^2\text{OR}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{-X}^2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^d\text{-X}^2\text{CO}_2\text{R}^c$ , y  $-\text{NR}^d\text{-X}^2\text{CONR}^c\text{R}^d$ , en las que cada  $X^2$  es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquileo  $C_{1-4}$ , y cada  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , u opcionalmente  $R^c$  y  $R^d$  cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo; y cada  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

El símbolo Ar<sup>2</sup> representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo y triazolilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno a tres sustituyentes, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y, -S(O)<sub>2</sub>Y, -C(O)Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, -O-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -O-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, y -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, en las que Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -O-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -O-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, y -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y en las que cada X<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileo C<sub>1-4</sub>, y cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Ar<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo y purinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup>.

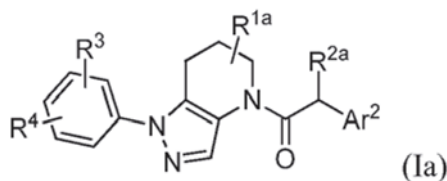
En otras realizaciones, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Ar<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup>.

En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Ar<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno a cinco sustituyentes, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup>; y Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo y triazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>.

En realizaciones seleccionadas, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Ar<sup>1</sup> es fenilo, que está sustituido con uno a cinco sustituyentes, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup>, y Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y imidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>.

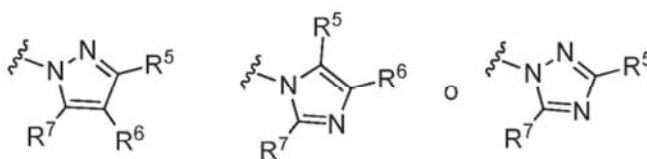
Aún otras realizaciones de la invención son los compuestos de las fórmulas Ia, Ia1, Ia2, II, III e IV.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos son aquellos de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico de los mismos, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -R<sup>e</sup>, -CN, y -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; y los grupos R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup> y Ar<sup>2</sup> tienen los significados proporcionados con referencia a la fórmula I anterior, o las demás realizaciones proporcionadas.

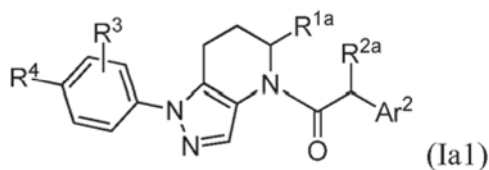
En otras realizaciones más de fórmula I o Ia, Ar<sup>2</sup> está unido al resto de la molécula a través de un vértice en el anillo de átomo de nitrógeno; y aún en otras realizaciones, Ar<sup>2</sup> tiene la fórmula:



en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -R<sup>h</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, e Y, en las que -R<sup>h</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, e Y tienen los significados proporcionados anteriormente con

referencia a la fórmula I.

En un grupo de realizaciones seleccionadas, los compuestos tienen la fórmula:

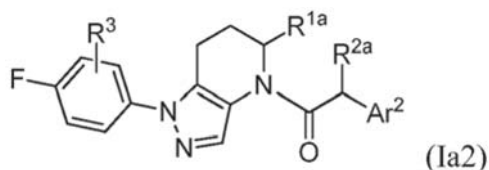


5

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico de los mismos, en la que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en F y Cl; y los grupos R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> y Ar<sup>2</sup> tienen los significados proporcionados con referencia a la fórmula I o la anteriores, o las demás realizaciones proporcionadas.

10

En otro grupo de realizaciones seleccionadas, los compuestos tienen la fórmula:

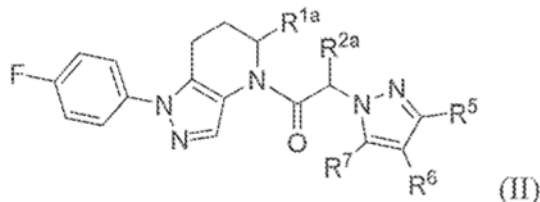


15

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico de los mismos, en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y alcoxi C<sub>1-8</sub>; R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>; y Ar<sup>2</sup> tiene el significado proporcionado con referencia a la fórmula I o la anteriores, o las realizaciones proporcionadas.

20

En aún otro grupo de realizaciones seleccionadas, los compuestos tienen la fórmula:



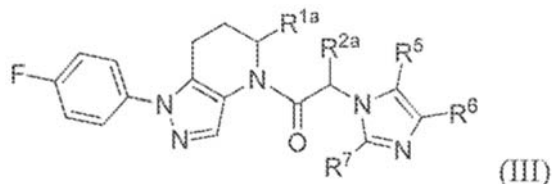
25

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico de los mismos, en la que R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>; y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -R<sup>h</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, e Y; en las que -R<sup>h</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, e Y tienen los significados proporcionados anteriormente con referencia a la fórmula I.

30

Todavía en otro grupo de realizaciones seleccionadas, los compuestos tienen la fórmula:



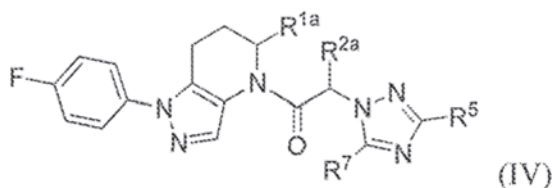
35

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico de los mismos, en la que R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>; y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -R<sup>h</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, e Y; en las que R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, e Y tienen los significados proporcionados anteriormente con referencia a la fórmula I.

40

En otro grupo de realizaciones seleccionadas, los compuestos tienen la fórmula:





o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico de los mismos, en la que  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , e hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ; y cada uno de  $R^5$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^h$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^g$ , e Y; en las que  $-R^h$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ , e Y tienen los significados proporcionados anteriormente con referencia a la fórmula I.

Para cualquiera de las realizaciones anteriores, cuando Y está presente, las realizaciones seleccionadas son aquellas en las que Y se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, imidazolinilo y pirazolilo.

Los compuestos específicos de interés particular son los proporcionados en la Tabla 1, junto con sus sales, hidratos o N-óxidos, rotámeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### Preparación de compuestos

Como se proporciona en los ejemplos a continuación, los compuestos e intermedios de la presente invención pueden prepararse por un experto en la técnica en una forma de ensamblaje de componentes.

#### IV. Composiciones Farmacéuticas

Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CCR1 en seres humanos y animales contendrá típicamente un vehículo o diluyente farmacéutico.

Se pretende que el término "composición", tal como se usa en el presente documento, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y suministro de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que forma uno o más ingredientes opcionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y después, en caso necesario, dando forma al producto en las formulaciones deseadas. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso patológico o la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones, tal como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos masticables, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saboríferos, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato sódico, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para una

liberación controlada.

5 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, pueden prepararse emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

10 Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de etileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

25 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

30 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes saporíferos y colorantes, también pueden estar presentes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquis, por ejemplo, parafina líquida o las mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

45 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un agente conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

60 También pueden administrarse los compuestos de la presente invención en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse por suministro ocular mediante soluciones o pomadas. Además, puede lograrse el suministro transdérmico de los compuestos objeto mediante parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, se pretende

que la aplicación típica también incluya el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos de esta invención también pueden acoplarse a un vehículo que es un polímero adecuado como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la invención pueden acoplarse a un vehículo que es una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Puede formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares. En una realización de la invención, el compuesto de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica semipermeable a la que se da forma de endoprótesis o de dispositivo de injerto de endoprótesis.

#### 15 **V. Métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por CCR1**

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el compuesto o la composición de la invención para su uso en un método para tratar afecciones o enfermedades mediadas por CCR1 mediante la administración a un sujeto que tiene dicha enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I anterior. En el presente documento, la definición de "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares.

CCR1 proporciona una diana para interferir con o promover aspectos específicos de la función de las células inmunitarias o dicho de un modo más general, con funciones asociadas con la expresión de CCR1 en una gran variedad de tipos celulares en un mamífero, tal como se en un ser humano. Los compuestos que inhiben CCR1, son particularmente útiles para la modulación de monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas, neutrófilos y cierta función de células derivadas del sistema inmune (por ejemplo, osteoclastos) con fines terapéuticos. Por consiguiente, la presente invención se dirige a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras (véase Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)).

Por ejemplo, un presente compuesto que inhibe una o más funciones de CCR1 se puede administrar para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o infiltración celular asociada con un trastorno inmunológico. Como resultado, uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración o infiltración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, pueden inhibirse. Por ejemplo, puede inhibirse la infiltración de monocitos a un sitio de inflamación (por ejemplo, una articulación afectada por la artritis o en el SNC en MS).

De manera similar, se administra un compuesto de la presente invención que promueve una o más funciones de CCR1 para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inflamatoria, tal como emigración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, dando como resultado la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, pueden reclutarse monocitos para combatir las infecciones bacterianas.

Las enfermedades y afecciones asociadas con inflamación, trastornos inmunes e infección se pueden tratar de acuerdo con el uso de la presente invención. En un uso preferido, la enfermedad o condición es aquella en la que las acciones de las células inmunes tales como monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas o ciertas células derivadas del sistema inmune (por ejemplo, osteoclastos) deben inhibirse y promoverse, para modular la respuesta inflamatoria o autoinmunitaria.

En un uso, las enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de los seres humanos u otras especies pueden tratarse con moduladores de la función de CCR1. Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas, tales como respuestas de anafilaxia sistémica o de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatitis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma alérgica, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes tipo II, glomerulonefritis y similares, (10) rechazo de injerto (incluido rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped), y (11) otras enfermedades en las que se deben inhibir respuestas inflamatorias o trastornos inmunitarios no deseados, tales como enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis y reestenosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, septicemia,

sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, (12) osteoporosis y otros trastornos del hueso, (13) alergias alimentarias mediadas por el sistema inmune tales como la enfermedad celíaca, y (14) enfermedad pulmonar inducida por radiación (RIPD). Véase, por ejemplo, Yang et al, Am J Respir Cell Mol Biol. 45(1):127-35 (2011).

5 En otro uso, las enfermedades o afecciones se pueden tratar con moduladores de la función de CCR1. Los ejemplos de enfermedades a tratar con moduladores de la función de CCR1 incluyen cánceres tales como mieloma múltiple y enfermedad ósea osteolítica relacionada, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que la angiogénesis o la neovascularización desempeñan un papel (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular),  
10 enfermedades infecciosas (infecciones virales),, por ejemplo, infección por VIH y RSV, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como afecciones de trasplante de órganos y afecciones de trasplante de piel. El término "afecciones de trasplante de órganos" pretende incluir afecciones de trasplante de médula ósea y afecciones de trasplante de órgano sólido (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

15 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y tratar una gran variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias y de la regulación inmunitaria.

20 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante implantación (por ejemplo, cuando el compuesto se acopla a un dispositivo de endoprótesis), mediante aerosol para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contienen portadores farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, y vehículos apropiados no tóxicos  
25 convencionales apropiados para cada ruta de administración.

30 Para tratar o prevenir afecciones que requieren la modulación de receptores de quimiocinas, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en una sola o en múltiples dosis. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de  
35 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

40 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, características hereditarias, estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección  
45 concreta para el sujeto que se somete a terapia.

Las enfermedades y afecciones asociadas con inflamación, trastorno inmune, infección y cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos, composiciones y usos.

50 Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tales como trastornos inflamatorios o autoinmunes, afecciones y enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma y aquellas patologías indicadas anteriormente.

55 Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de la inflamación o la autoinmunidad o, por ejemplo, la pérdida ósea asociada con la artritis, pueden usarse los presentes compuestos y composiciones conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipooxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap y similares. De manera similar, los presentes compuestos y composiciones pueden  
60 administrarse con un analgésico listado anteriormente; un potenciador, tal como cafeína, un antagonista de H2 (por ejemplo, ranitidina), simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina,  
65

fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

5 Asimismo, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y las composiciones de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando se usa un compuesto o una composición de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto o una composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o una composición de la presente invención, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación:

(a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol;

20 (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®);

(d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) un agente anti-asmático no esteroideo (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, ospetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203)), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, benzopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro, tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) moduladores peptídicos y de anticuerpos de moléculas reguladoras inmunes tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), Abatacept (Orencia®), y golimumab (Simponi®), (k) terapias con anticuerpos, tales como ortocon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX<sub>3</sub>CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (n) agentes keratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de la vitamina D<sub>3</sub>, (por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®)), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, tales como interferón β-1β (Betaseron®), interferón β-1α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida, (t) DMARDS tales como metotrexato, (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxicloquina; D-penicilamina; antimetabolitos, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato;

55 inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxiurea y alteradores de los microtúbulos, tales como colchicina. La relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrará generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

65

## VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

5 Los reactivos y disolventes usadosa continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich  
Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en un  
espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. Se proporcionan máximos significativos relativos a TMS y se  
10 tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete) y número de  
protones. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación de masa por carga, seguida  
de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se indica un solo valor de m/e para el ion  
M+H (o, según se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos  
corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas de ionización por  
15 electropulverización (IEP) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD  
usando la HP1100 HPLC para la entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y  
se infundió 1 microlitro con el disolvente de entrega en el espectrómetro de masas, que exploró de entre 100 a 1500  
daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido  
fórmico al 1 % como disolvente de entrega. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron  
analizarse en el modo IEP negativo, usando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

20 Los compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden sintetizar como se describe a continuación,  
usando una diversidad de reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Una muestra de rutas útiles para los  
derivados de azaindazol y ciertos compuestos de la invención se proporcionan a continuación o en otro lugar dentro  
de la presente solicitud. En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos de los precursores de la subunidad  
de arilpiperazina y heteroaromática se obtuvieron a partir de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales  
25 incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated,  
Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, y  
GFS Chemicals. Ciertos compuestos de arilpiperazina relevantes pueden obtenerse comercialmente. Otros podrían  
prepararse como se describe en el documento US 2006-0106218-A (solicitud de patente de Estados Unidos N.º  
11/008.774). Asimismo, se han empleado químicas estándar para unir las subunidades de arilpiperazina y  
30 heteroaromáticas (ya sean comercialmente obtenidas o preparadas mediante los métodos a continuación) usando  
un enlazador optimizado adecuadamente, tal como la unidad de acetilo descrita en el cuerpo de esta invención.

Un experto en la técnica también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los  
compuestos diana de la presente invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo del presente documento no  
35 son exhaustivos, pero sí proporcionan vías prácticas y ampliamente aplicables de los compuestos de interés.

Determinadas moléculas reivindicadas en la presente patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y  
diastereoméricas y se reivindican todas las variantes de ese tipo de estos compuestos.

40 La regioisomería es una propiedad común en la química orgánica, y es especialmente común con respecto a ciertos  
tipos estructurales proporcionados en el presente documento. Los expertos en la técnica reconocerán, con respecto  
a los compuestos descritos en el presente documento, que las reacciones de acoplamiento con los sistemas  
anulares heteroaromáticos pueden conducir a uno o a una mezcla de regioisómeros detectables.

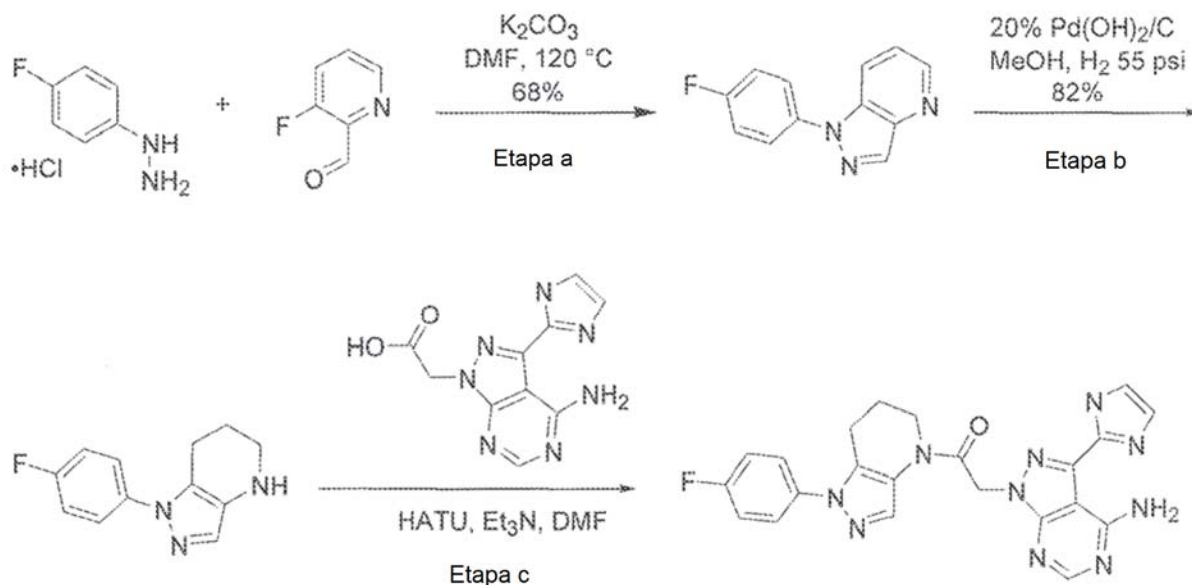
45 La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar los compuestos clave en el  
presente texto conduce a moléculas que se describen mediante los datos físicos que las identifican así como  
mediante las representaciones estructurales asociadas a ellas.

Los expertos en la técnica también reconocerán que durante los procedimientos de tratamiento convencionales de la  
química orgánica, se usan con frecuencia ácidos y bases. A veces se producen las sales de los compuestos  
50 originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos  
en la presente patente.

## Ejemplos

55 **Método general A: Acoplamiento HATU.** La amina deseada (1,2 equiv.) y ácido carboxílico se combinaron en THF  
(0,2 M) con  $\text{Et}_3\text{N}$  (1-2 equiv.) seguido de la adición de HATU (1,3 equiv.) a temperatura ambiente. Tras finalizar la  
reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida.

60 **Método general B: Formación y acoplamiento de cloruro de ácido.** El ácido carboxílico deseado se diluyó en  
 $\text{CHCl}_3$  (0,25 M) con 2 gotas de DMF. Se añadió cloruro de oxalilo (1,2 equiv.) a temperatura ambiente, dando un  
desprendimiento de gas de la mezcla. Después de 20-30 minutos, la amina deseada (1,2 equiv.) se añadió seguido  
de  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 equiv.) o un volumen igual (con respecto a  $\text{CHCl}_3$ ) de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Tras finalizar  
65 la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se  
concentró a presión reducida.

**Ejemplo 1: Síntesis de 2-[4-amino-3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]jetanona**

5

a) En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (18,9 g, 116 mmol), 3-fluoro-2-formilpiridina (14,2 g, 113 mmol),  $K_2CO_3$  (47,0 g, 340 mmol) y DMF (150 ml). La suspensión se calentó a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  en un baño de aceite durante 41 horas, momento en el que la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 1,2 l de  $H_2O$ . El precipitado de color castaño se recogió a través de filtración al vacío y se lavó con 3 x  $H_2O$ . El sólido se disolvió en  $CH_2Cl_2$  y la solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo. El sólido se trituró con 200 ml de 9:1 de hexanos:EtOAc y se secó para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (16,3 g, 68 %) en forma de un polvo castaño. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{12}H_9FN_3$   $[M+H]^+$  214,1, observado 214,1.

10

15

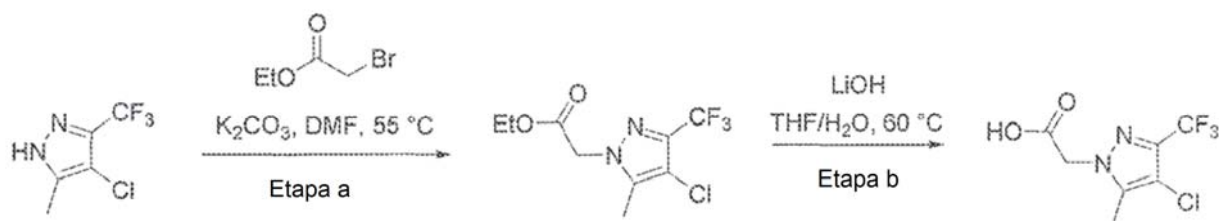
b) El heterociclo obtenido anteriormente (16,3 g, 77 mmol) se disolvió en 380 ml de metanol y se trató con  $Pd(OH)_2$  al 20 %/C (10,7 g) en una botella Parr de 2 l. El sistema se purgó, se cargó con hidrógeno (3 x), y después se agitó a 56 psi de hidrógeno. Se añadieron 8,0 g más de catalizador después de 1 día. Una vez consumido el material de partida, la botella se lavó abundantemente con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, con lavado con varias porciones de metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (13,7 g, 82 %) en forma de un sólido de color castaño claro. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{12}H_{13}FN_3$   $[M + H]^+$  218,1, observado 218,1.

20

25

c) El compuesto se preparó a partir de ácido 2-(4-amino-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina anterior usando el Método General A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo  $H_2O$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6,4 mg).  $^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,27 (m, 4 H), 5,70 (s, 2 H), 4,00 (m, 2 H), 2,91 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,18 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{20}FN_{10}O$   $[M + H]^+$  459,18, observado 459,1.

30

**Síntesis de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético**

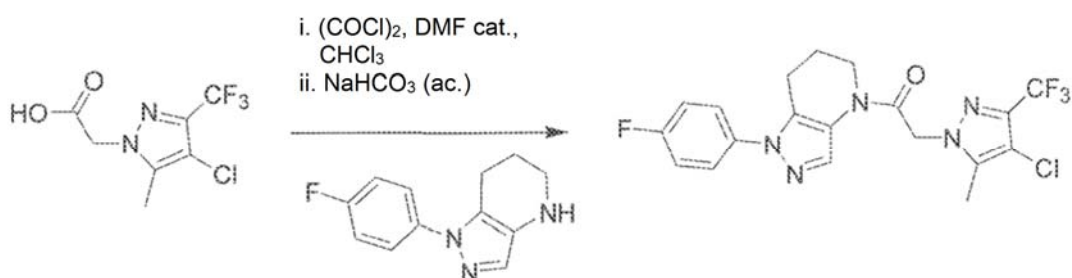
35

a) A una solución de 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol (15 g, 81,3 mmol) en DMF (82 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de etilo (13,6 g, 81,3 mmol) y carbonato potásico (12,4 g, 89,4 mmol). La mezcla se calentó a  $55$

°C durante 10 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (18,5 g, 68,4 mmol, 84 %).

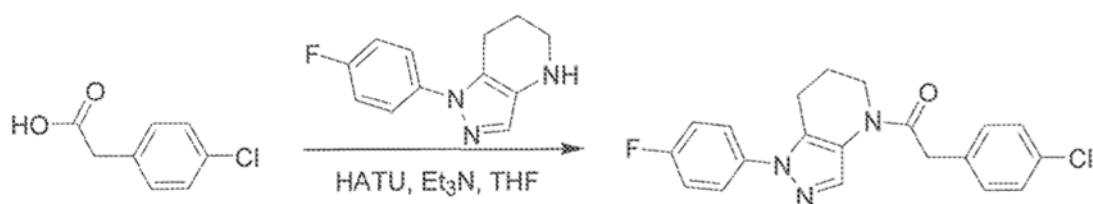
b) A una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)acetato de etilo (7,5 g, 27,7 mmol) en THF (100 ml) y agua (50 ml) se le añadió LiOH•H<sub>2</sub>O (2,33 g, 55,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con HCl 1 N (80 ml) y se extrajo con 1:2 de IPA/CHCl<sub>3</sub> (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado (6 g, 24,7 mmol), 89 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,98 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 243,0, observado 243,0.

15 **Ejemplo 2: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]etanona**



20 El compuesto se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M y 2 x KOH 1,5 M y los productos orgánicos se eluyeron a través de un lecho de sílice. La suspensión resultante se concentró para dar un sólido de color blanco que se trituroó con 1:1 de hexanos:EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco cristalino (75,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,34 (s, 0,7 H), 7,57 (s, 0,3 H), 7,44 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 5,24 (s, 0,4 H), 5,13 (s, 1,6 H), 3,92 (m, 0,5 H), 3,84 (m, 1,5 H), 2,87 (m, 2 H), 2,33 (s, 2,3 H), 2,32 (s, 0,7 H), 2,12 (m, 1,5 H), 2,05 (m, 0,5 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 442,1, observado 442,0.

30 **Ejemplo 3: Síntesis de 2-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]etanona**

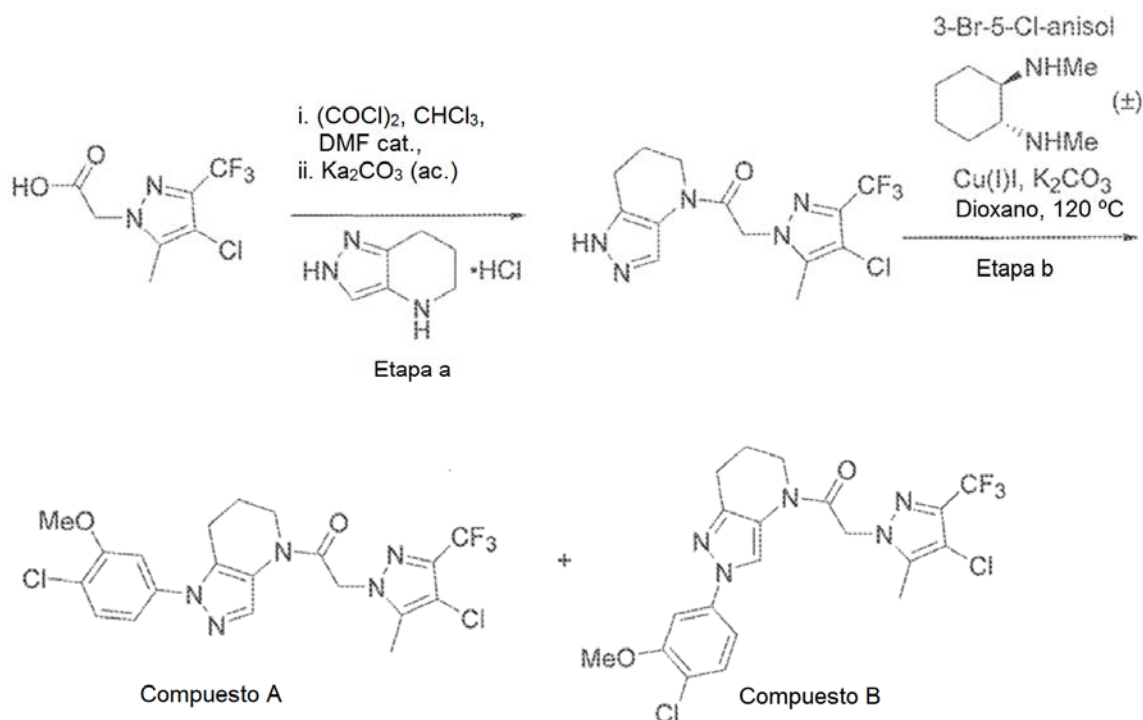


35 El compuesto se preparó a partir de ácido 4-clorofenilacético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General A. La mezcla del producto se cristalizó en 4:1 de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (37,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,18 (s, 0,9 H), 7,84 (s, 0,1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,25-7,37 (m, 6 H), 4,02 (s, 0,2 H), 3,92 (s, 1,8 H), 2,81 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,49 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 370,1, observado 370,1.

40



**Ejemplo 4: Síntesis de 1-[1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona y 1-(2-(4-cloro-3-metoxifenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etanona**



5

a) Se diluyó ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (255 mg, 1,05 mmol) en 5 ml de  $\text{CHCl}_3$  y 2 gotas de DMF. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (105  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) produciendo un desprendimiento de gas. Después de 30 minutos, se añadieron 160 mg (1 mmol) de 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridina·HCl seguido de 0,75 ml de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  3 M. Después de 30 minutos, se añadieron 1 ml de KOH 3 M y 1 ml de MeOH a la suspensión de reacción y la mezcla se agitó durante 90 minutos. La suspensión de reacción se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar la amida en forma de un sólido de color castaño (184 mg, 53 %) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  348,1, observado 348,0.

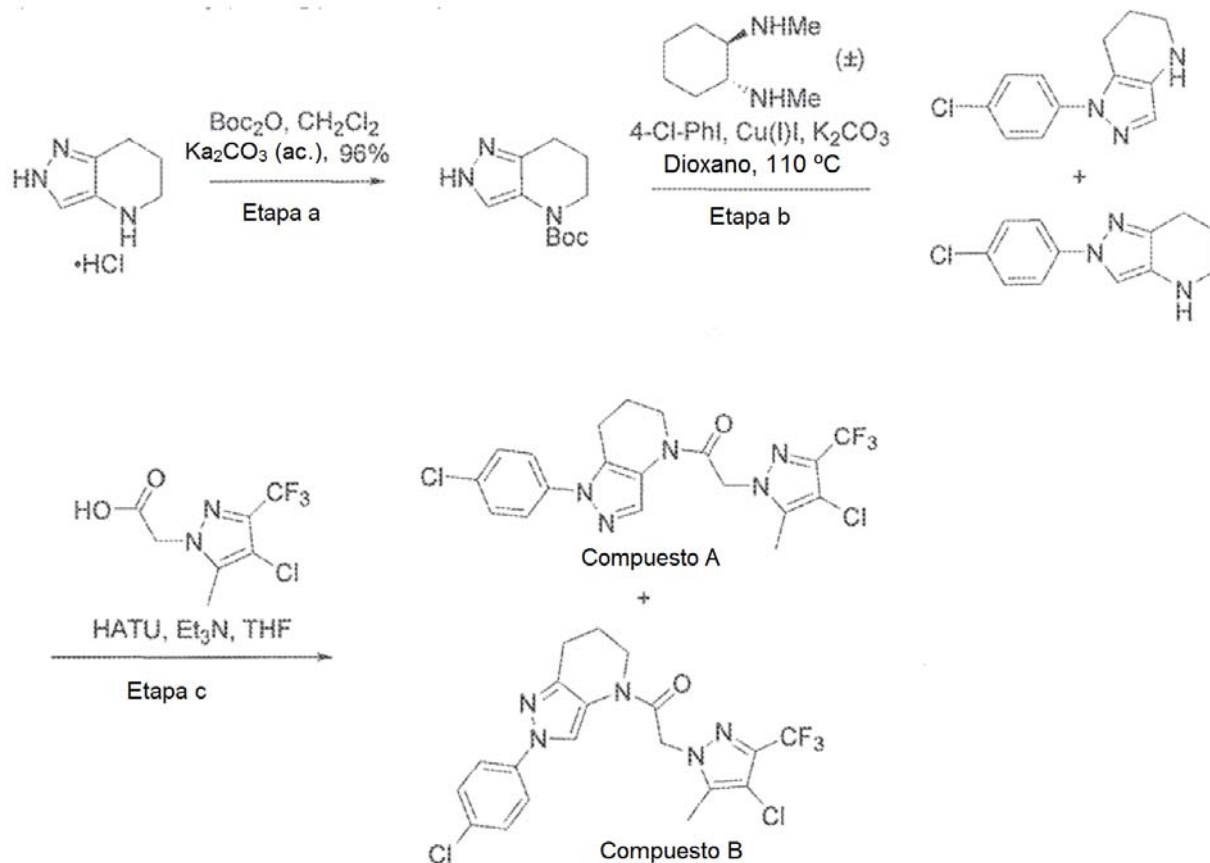
15

b) La amida formada anteriormente (104 mg, 0,3 mmol) se combinó con 5-bromo-2-cloroanisole (199 mg, 0,9 mmol), 0,3 ml de dioxano, Cu(I) (11,4 mg, 0,06 mmol, 20 %), ( $\pm$ )-*trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,3 mg, 0,15 mmol), 50 %), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (82,9 mg, 0,6 mmol). La suspensión se calentó a 120 °C hasta la finalización de la reacción. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar dos regioisómeros. **Primera elución, Compuesto A:** Se aisló 1-[1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona en forma de una espuma de color blanco (8,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,37 (s, 0,7 H), 7,60 (s, 0,3 H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,19 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 6,92 (dd,  $J = 2,2, 8,4$  Hz, 1 H), 5,24 (s, 0,5 H), 5,14 (s, 1,5 H), 3,97 (s, 0,6 H), 3,95 (s, 2,4 H), 3,85 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,34 (s, 2,6 H), 2,33 (s, 0,4 H), 2,13 (m, 1,4 H), 2,05 (m, 0,6 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  488,1, observado 488,1. **Segunda elución, Compuesto B:** Se aisló 1-(2-(4-cloro-3-metoxifenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etanona en forma de un sólido de color blanco (26,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,57 (s, 1 H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,11 (dd,  $J = 2,2, 8,4$  Hz, 1 H), 5,22 (s, 0,2 H), 5,16 (s, 1,8 H), 3,95 (s, 2,5 H), 3,86 (s, 0,5 H), 3,84 (m, 2 H), 2,93 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,19 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  488,1, observado 488,0.

25

30

**Ejemplo 5a: Síntesis de 1-[1-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona y 1-(2-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etanona**



5

a) Se combinó 4,5,6,7-Tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridina·HCl (319 mg, 2 mmol) con  $\text{Boc}_2\text{O}$  (480 mg, 2,2 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,3 ml, acuoso 3 M, 2 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Después de 15 horas, la amina de partida se consumió (LCMS). La suspensión de reacción se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite viscoso de color amarillo (446 mg, 96 %) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  224,1, observado 224,2.

10

b) La Boc-amina formada anteriormente (112 mg, 0,5 mmol) se combinó con 4-cloroyodobenceno (239 mg, 1 mmol), 6 ml de dioxano,  $\text{Cu(I)I}$  (12 mg, 0,06 mmol, 10 %), ( $\pm$ )-*trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,5 mg, 0,13 mmol, 25 %), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 mg, 1 mmol). La suspensión se calentó a 110 °C durante una noche. Se obtuvieron dos regioisómeros en cantidades aproximadamente iguales. La suspensión de reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc y se lavó con salmuera y 2 x  $\text{NaHSO}_4$  1 M. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional.

15

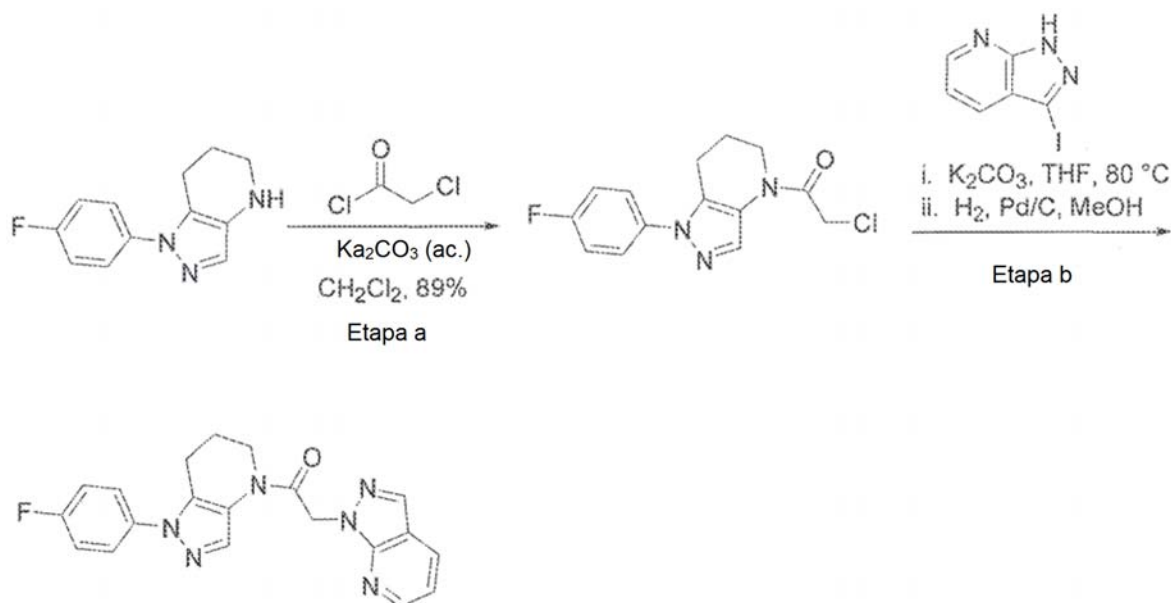
c) La mezcla regioisomérica obtenida anteriormente (66 mg, aprox. 0,25 mmol total) se combinó con ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (67 mg, 0,275 mmol), HATU (114 mg, 0,3 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (52  $\mu\text{l}$ , 0,38 mmol) en THF (1 ml). Después de 90 minutos, la suspensión de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar dos regioisómeros. Primera elución, Compuesto A: Se aisló 1-[1-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona en forma de un sólido de color blanco (1,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,36 (s, 0,8 H), 7,59 (s, 0,2 H), 7,43 (s, 4 H), 5,24 (s, 0,4 H), 5,13 (s, 1,6 H), 3,92 (m, 0,4 H), 3,85 (m, 1,6 H), 2,90 (m, 1,8 H), 2,77 (m, 0,2 H), 2,34 (s, 2,4 H), 2,32 (s, 0,6 H), 2,13 (m, 1,5 H), 2,05 (m, 0,5 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  458,1, observado 458,0. Segunda elución, Compuesto B: Se aisló 1-(2-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etanona en forma de un sólido de color blanco (31,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 2,93 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,19 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  458,1, observado 458,0.

20

25

30

35

**Ejemplo 5b: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona**

5

a) En un matraz que contenía 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,869 g, 4 mmol) y  $K_2CO_3(ac.)$  3 M (2,6 ml), 8 mmol) en 10 ml de  $CH_2Cl_2$  se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,35 ml, 4,4 mmol). Después de 20 minutos, la suspensión se diluyó con 5 ml de  $H_2O$  y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y 2 x  $NaHSO_4$  1 M, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido espumoso de color castaño (1,05 g, 89 %). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{14}ClFN_3O$   $[M + H]^+$  294,1, observado 294,1.

10

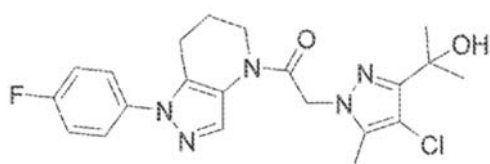
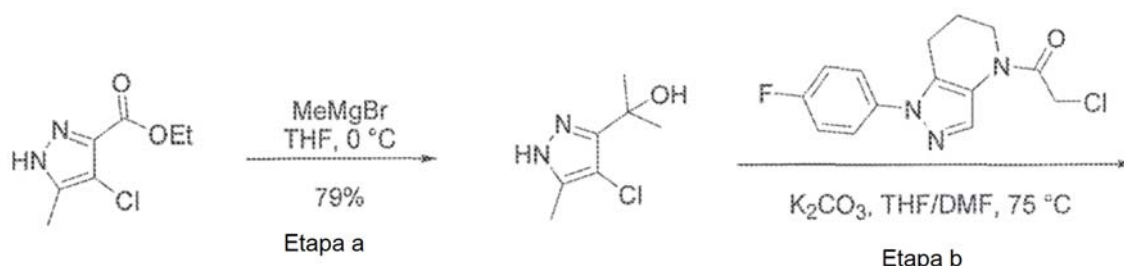
15

20

b) La  $\alpha$ -cloroacetamida obtenida anteriormente (147 mg, 0,5 mmol) se diluyó en 1,5 ml de THF y se trató con  $K_2CO_3$  (138 mg, 1 mmol) y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (130 mg, 0,53 mmol). La suspensión se calentó a 75 °C. Después de que se completara, se añadieron 4 ml de metanol y 50 mg de Pd al 10 %/C se al recipiente. Después, la mezcla de reacción se agitó en un aparato Parr en 50 psi (344,74 kPa) de  $H_2$  durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite lavando con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $H_2O$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 30,9 mg de producto en forma de un sólido cristalino de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,54 (dd,  $J = 1,5, 4,4$  Hz, 1 H), 8,35 (s, 0,8 H), 8,14 (s, 1 H), 8,11 (m, 1H), 7,75 (s, 0,2 H), 7,43-7,51 (m, 2 H), 7,12-7,21 (m, 3 H), 5,70 (s, 0,4 H), 5,59 (s, 1,6 H), 3,91 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,15 (m, 1,6 H), 2,05 (m, 0,4 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{18}FN_6O$   $[M + H]^+$  377,1, observado 377,1.

25

**Ejemplo 6: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona**



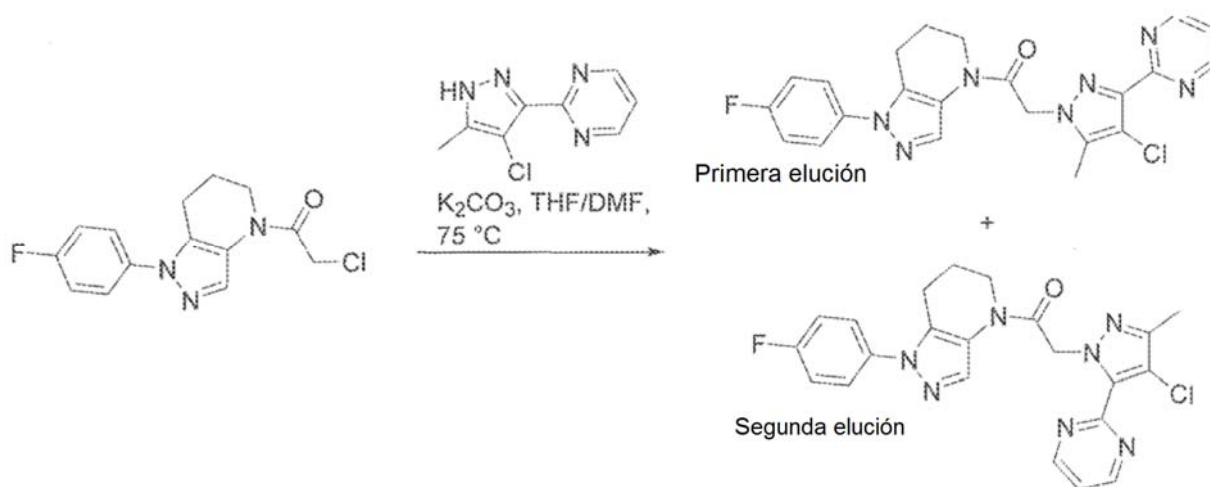
5 a) Un vial tapado con un septo con una barra de agitación se aclaró con THF seco y se cargó con 4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (94 mg, 0,5 mmol) y 1 ml de THF seco. En una atmósfera de N<sub>2</sub>, el recipiente de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de 520 µl de MeMgBr (1,55 mmol), 3 M en Et<sub>2</sub>O). Después de 40 minutos, se añadieron 150 µl más de MeMgBr (0,45 mmol). Tras completarse, la mezcla de reacción se trató con 3 ml de NaHSO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo-castaño (69 mg, 79 %) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 175,1, observado 175,1.

10

15 b) El carbinol obtenido anteriormente (69 mg, 0,4 mmol) se diluyó en 1,2 ml de THF y 500 µl de DMF y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0,8 mmol) y 2-cloro-1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etanona (118 mg, 0,4 mmol). La suspensión se calentó a 75 °C. La suspensión de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 69 mg del producto deseado (43 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,37 (s, 0,8 H), 7,63 (s, 0,2 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,13-7,19 (m, 2 H), 5,14 (s, 0,4 H), 5,03 (s, 1,6 H), 3,90 (m, 0,4 H), 3,87 (m, 1,6 H), 2,86 (m, 2 H), 2,28 (s, 2,4 H), 2,25 (s, 0,6 H), 2,05-2,13 (m, 2 H), 1,62 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 432,2, observado 432,1.

20

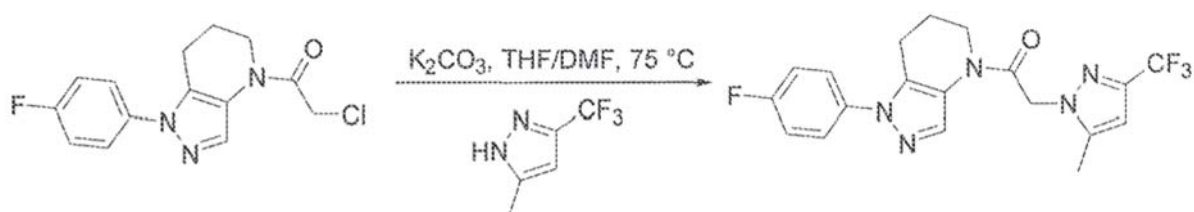
25 **Ejemplo 7: Síntesis de sal de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-pirimidin-2-il-pirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona trifluoroacético y sal del ácido 2-(4-cloro-3-metil-5-pirimidin-2-il-pirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona trifluoroacético**



30 Se diluyó 2-cloro-1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etanona (118 mg, 0,4 mmol) en 1,2 ml de 2:1 de THF:DMF y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0,8 mmol) y 2-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina (78 mg, 0,4 mmol). La suspensión se calentó a 75 °C y se agitó durante una noche. Dos isómeros con las mismas

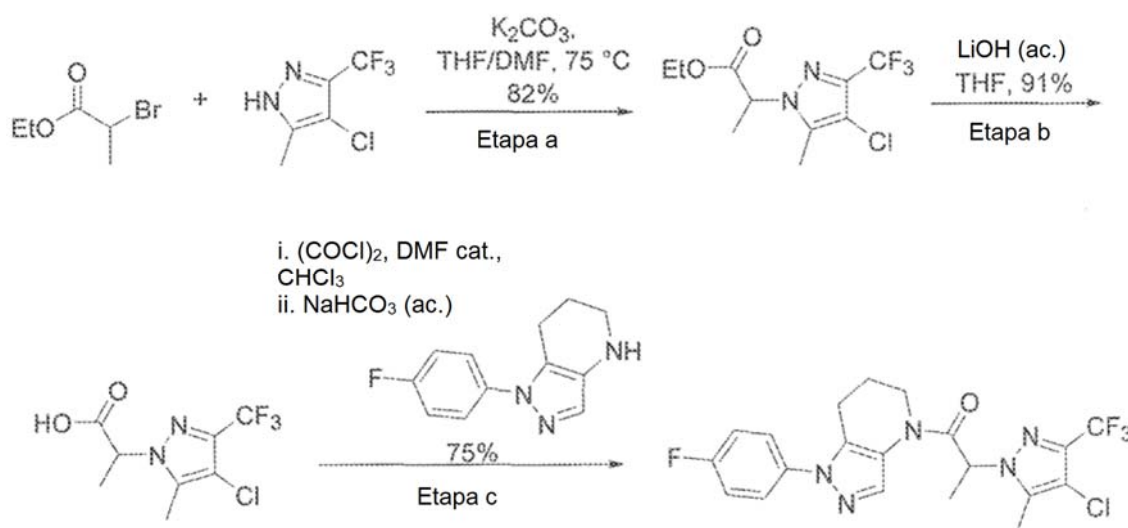
microondas estaban presentes según se evaluó por LCMS. La suspensión de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar dos regio-isómeros. **Primer isómero de elución:** Sal del ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-pirimidin-2-il-pirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]etanona trifluoroacético: Se obtuvieron 25 mg de cristales con forma de aguja de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,44 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 2,87 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,02 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>7</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 452,1, observado 452,1. **Segundo isómero de elución:** Sal del ácido 2-(4-cloro-3-metil-5-pirimidin-2-il-pirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]etanona trifluoroacético: Se obtuvieron 8,8 mg de un sólido de color naranja pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,87 (d, *J* = 5,1, 1,6 H), 8,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,4 H), 7,96 (s, 1 H), 7,66 (m, 0,4 H), 7,56 (m, 1,6 H), 7,42 (t, *J* = 4,8, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 5,72 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,99 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>7</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 452,1, observado 452,1.

15 **Ejemplo 8: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona**



20 Se diluyó 2-cloro-1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4(5H)-il)etanona (118 mg, 0,4 mmol) en 1,2 ml de 2:1 de THF:DMF y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0,8 mmol) y 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (60 mg, 0,4 mmol). La suspensión se calentó a 75 °C durante 2 horas. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 10-80 % en hexanos) para proporcionar 109 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 0,8 H), 7,59 (s, 0,2 H), 7,42-7,47 (m, 2 H), 7,12-7,25 (m, 2 H), 5,25 (s, 0,4 H), 5,14 (s, 1,6 H), 3,92 (m, 0,4 H), 3,86 (m, 1,6 H), 2,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,37 (s, 2,4 H), 2,36 (m, 0,6 H), 2,11 (m, 1,6 H), 2,04 (m, 0,4 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 408,1, observado 408,1.

30 **Ejemplo 9: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]propan-1-ona**

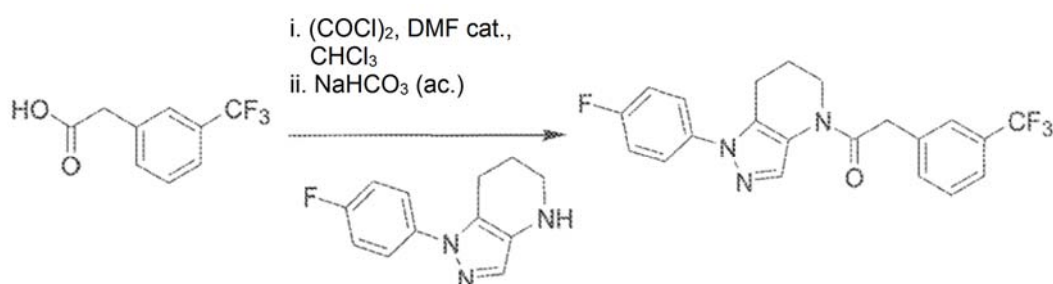


35 a) Bromopropionato de etilo (1,448 g, 8 mmol), 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,476 g, 8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,211 g, 16 mmol) se combinaron en 24 ml de 2:1 de THF:DMF a 75 °C durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se suspendió en 20 ml de 4:1 de hexanos:EtOAc y se lavó con 3 x H<sub>2</sub>O y 2 x salmuera. La capa orgánica se secó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 80 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-80 % en hexanos) para proporcionar 1,859 g (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,95 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,21 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 285,1, observado 285,0.

b) El éster obtenido anterior se suspendió en 13 ml de THF y 6,5 ml de LiOH 2 M. Tras finalizar la reacción, los volátiles se evaporaron y se añadieron 9 ml de HCl 2 M para precipitar el producto. El precipitado se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó al vacío a peso constante. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,53 g, 82 %). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_8H_9Cl_3F_3N_2O_2$   $[M + H]^+$  257,0, observado 257,0.

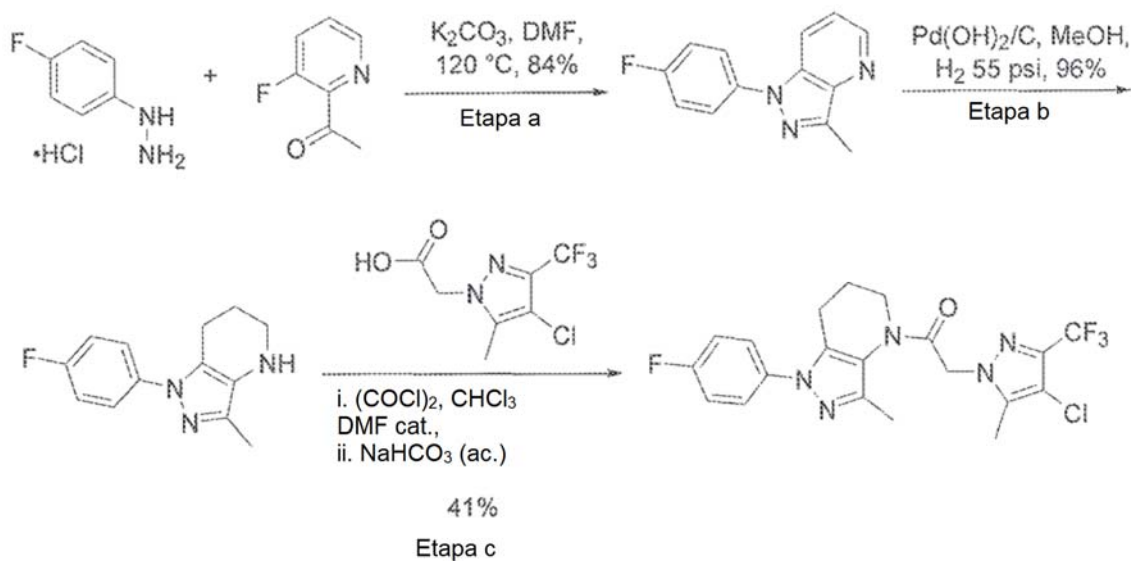
c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propanoico y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x  $NaHSO_4$  1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 %, en hexanos) para proporcionar 137 mg (75 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,41 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 5,52 (c,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,85-1,99 (m, 2 H), 1,81 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{19}ClF_4N_5O$   $[M + H]^+$  456,1, observado 456,1.

#### 15 Ejemplo 10: Síntesis de 2-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona



El compuesto se preparó a partir de ácido 3-trifluorometilfenilacético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x  $NaHSO_4$  1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 %, en hexanos) para proporcionar 83 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,45 (s, 1 H), 7,42-7,55 (m, 6 H), 7,14 (m, 2 H), 4,08 (s, 0,3 H), 3,95 (s, 1,7 H), 3,77 (m, 2 H), 2,83 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 2,01 (m, 2 H); MS: (EP)  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{18}F_4N_3O$   $[M + H]^+$  404,1, observado 404,1.

#### Ejemplo 11: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona



a) En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (3,33 g, 20,5 mmol),  $K_2CO_3$  (8,29 g, 60 mmol) y DMF (27 ml). A esta suspensión se le añadieron 2,78 g (20 mmol) de 1-(3-fluoropiridin-2-il)etanona, dando una suspensión de color amarillo. La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 horas, momento en el que se consumieron los materiales de partida. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 70 ml de  $H_2O$  para precipitar el producto. El sólido se recogió en una frita media y se

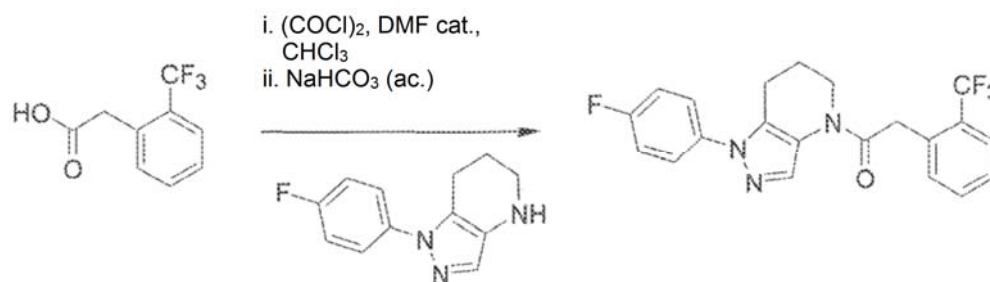
lavó con 3 x H<sub>2</sub>O. El sólido se secó a 60 °C para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño (3,82 g, 84 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 228,1, observado 228,1,

b) Metanol (80 ml), Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C (472 mg, aprox. 0,33 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (3,82 g, 16,8 mmol) se combinaron en un matraz Parr y se purgó con H<sub>2</sub>. El matraz se cargó a 55 psi (379,21 kPa) H<sub>2</sub> y después la suspensión se agitó durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, con lavado con varias porciones de metanol. Después, el filtrado se concentró para dar 3,73 g (rendimiento en bruto del 96 %) de un aceite de color naranja que solidificó después de un periodo de reposo. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 232,1, observado 232,1.

c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 75 mg (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

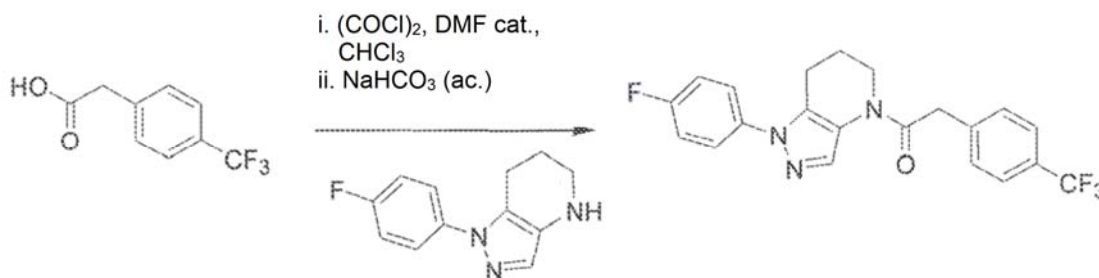
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 7,47 (m, 0,8 H), 7,40 (m, 1,2 H), 7,14 (m, 2 H), 5,11 (s, 1,2 H), 5,01 (s, 0,8 H), 3,81 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,29-2,40 (m, 6 H), 2,07 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 456,1, observado 456,1.

20 **Ejemplo 12: Síntesis de 1-(1-(4-trifluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4(5H)-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)etanona**



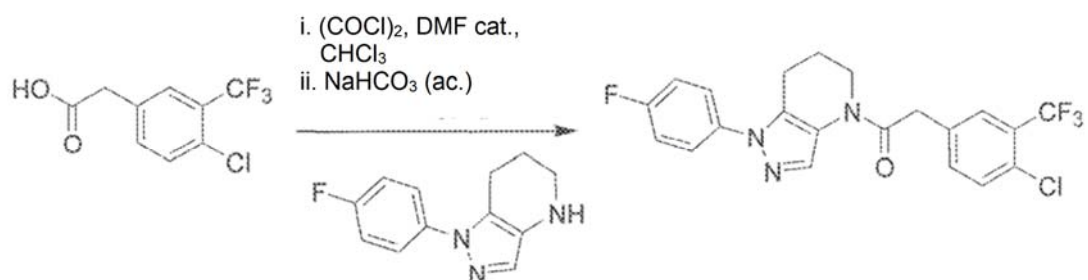
25 El compuesto se preparó a partir de ácido 2-trifluorometilfenilacético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 72 mg (59 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,46 (s, 0,8 H), 7,70 (m, 1 H), 7,55 (m, 1,2 H), 7,41-7,50 (m, 4 H), 7,15 (m, 2 H), 4,19 (s, 0,3 H), 4,06 (s, 1,7 H), 3,95 (m, 0,3 H), 3,76 (m, 1,7 H), 2,82-2,88 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 404,1, observado 404,1.

35 **Ejemplo 13: Síntesis de 1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4(5H)-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona.**



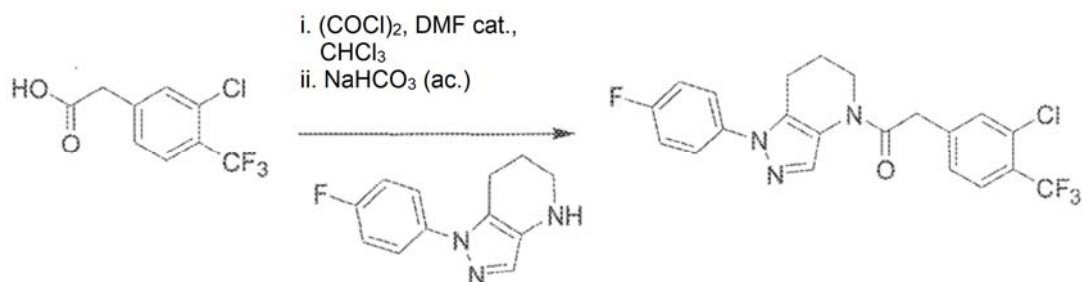
40 El compuesto se preparó a partir de ácido 4-trifluorometilfenilacético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 77 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,45 (s, 0,8 H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,55 (s, 0,2 H), 7,40-7,49 (m, 4 H), 7,15 (m, 2 H), 4,08 (s, 0,3 H), 3,96 (m, 2 H), 3,75 (m, 1,7 H), 2,80-2,86 (m, 2 H), 2,00 (m, 2 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 404,1, observado 404,1.

45

**Ejemplo 14: Síntesis de 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etanona**

5 El compuesto se preparó a partir de ácido 4-cloro-3-trifluorometilfenilacético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con salmuera y 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 54 mg (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,44 (s, 0,8 H), 7,59 (m, 1 H), 7,57 (s, 0,2 H), 7,41-7,51 (m, 4 H), 7,17 (m, 2 H), 4,03 (s, 0,3 H), 3,95 (m, 0,3 H), 3,91 (s, 1,7 H), 3,78 (m, 1,7 H), 2,82-2,85 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 438,1, observado 438,1.

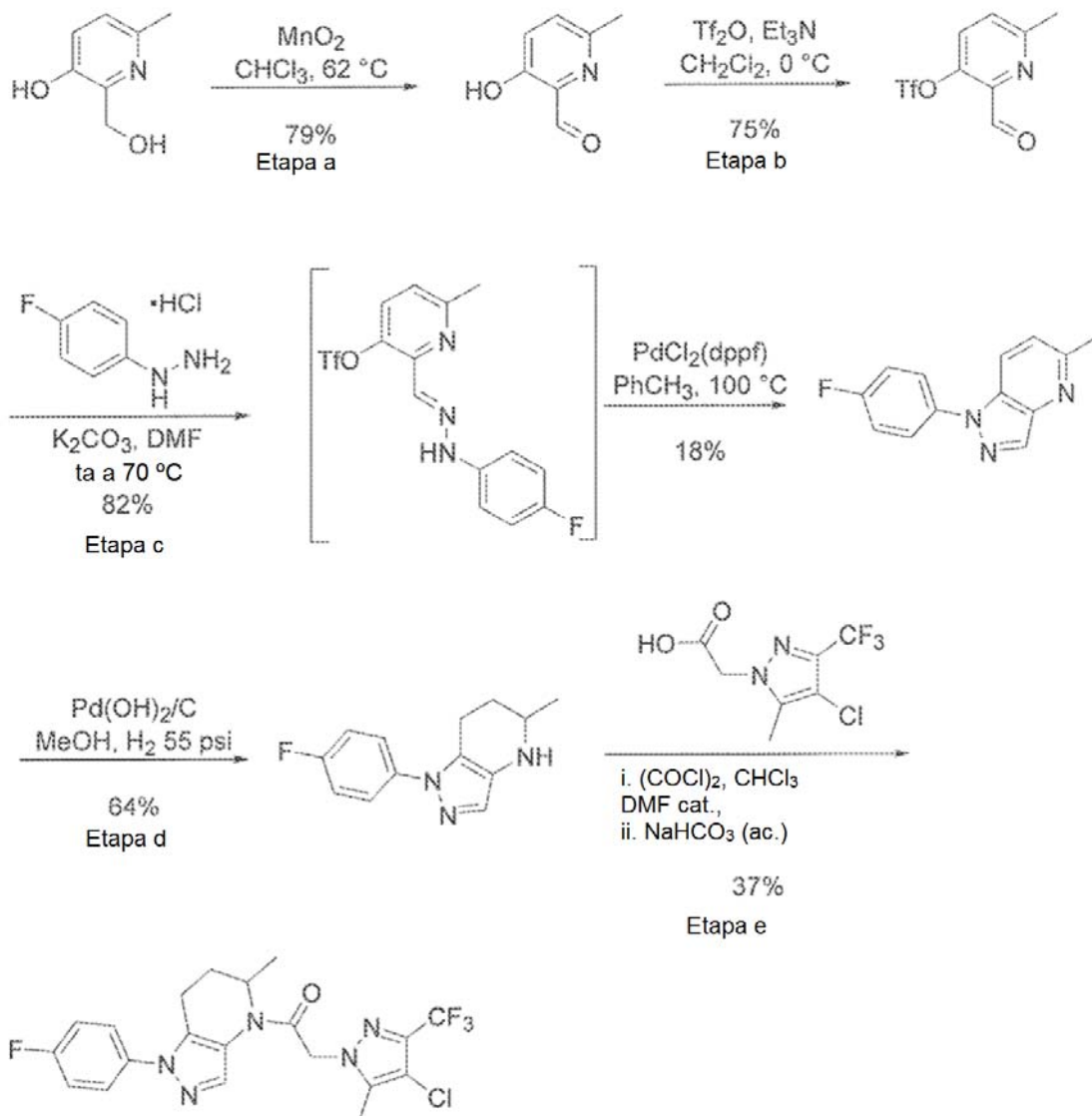
**Ejemplo 15: Síntesis de 2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etanona**

20 El compuesto se preparó a partir de ácido 3-cloro-4-trifluorometilfenilacético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con salmuera y 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-60 % en hexanos) para proporcionar 68 mg (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,45 (s, 0,8 H), 7,67 (m, 1 H), 7,55 (s, 0,2 H), 7,44-7,49 (m, 3 H), 7,30 (m, 1 H), 7,14-7,21 (m, 2 H), 4,04 (s, 0,4 H), 3,94 (m, 0,4 H), 3,92 (s, 1,6 H), 3,77 (m, 1,6 H), 2,82-2,87 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 438,1, observado 438,1.

**Ejemplo 16: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**





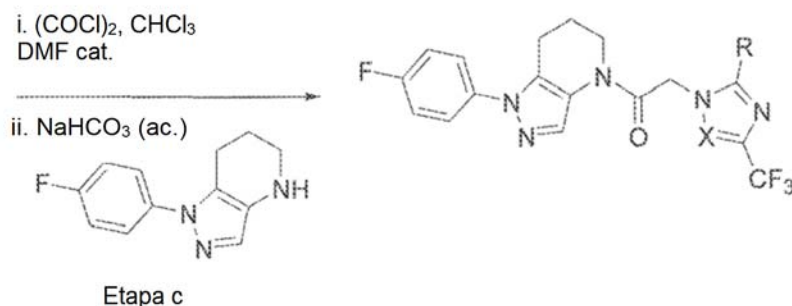
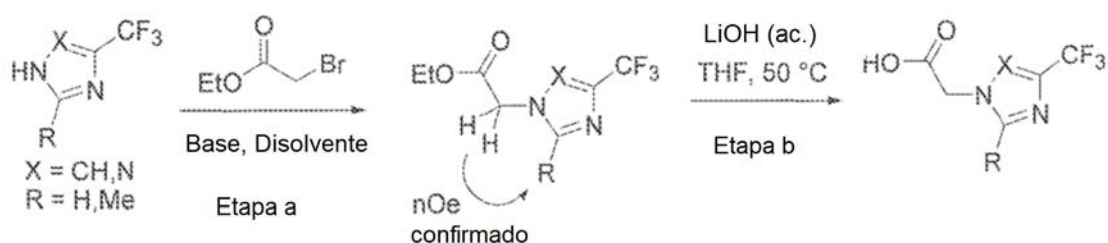
- 5 a) Se disolvió 2,6-Lutidina- $\alpha$ -2,3-diol (4,17 g, 30 mmol) en 60 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se trató con  $\text{MnO}_2$  (15,65 g, 180 mmol). La suspensión se calentó a 62 °C durante 90 minutos, momento en el que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa fina de Celite y se lavó con varias porciones de  $\text{CHCl}_3$ . El filtrado se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido cristalino de color castaño (3,24 g, 79 %). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 138,0, observado 138,0.
- 10 b) El aldehído obtenido anteriormente se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,3 ml, 16,5 mmol). Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico ( $\text{Tf}_2\text{O}$ , 2,78 ml, 16,5 mmol) durante 5 minutos. Se añadieron más porciones de  $\text{Et}_3\text{N}$  (500  $\mu\text{l}$ ) y  $\text{Tf}_2\text{O}$  (200  $\mu\text{l}$ ) después de 30 minutos. Después de 75 minutos, la mezcla de reacción se lavó con 2 x  $\text{H}_2\text{O}$  y 2 x  $\text{NaHCO}_3$  saturado. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 3,02 g (75 %) de aceite de color naranja que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 15 c) El triflato anterior (1,08 g, 4 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF en un vial tapado con un septo. Se añadieron carbonato potásico (1,66 g, 12 mmol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (678 mg, 4,17 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente, obteniendo un color naranja intenso-rojo. En 3 horas, el análisis por LCMS indicó que el material de partida se había consumido, proporcionando el intermedio hidrazina (tanto con como sin triflato). A esta mezcla de reacción se le añadieron 400 mg (0,55 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  y 5 ml de  $\text{PhCH}_3$ . El matraz se puso en un bloque de calentamiento a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 80 ml de  $\text{EtOAc}$ . La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de columna, eluyendo con  $\text{EtOAc}$  al 15-70 % en hexanos) para proporcionar 160 mg (18 %) del compuesto del título en forma de un sólido oleoso de color naranja. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_3$  [ $\text{M}$
- 20
- 25

+H]<sup>+</sup> 228,1, observado 228,1.

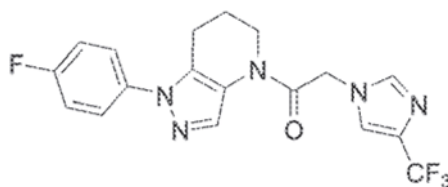
d) Metanol (3,5 ml), Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C (200 mg, aprox. 0,14 mmol), y 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (160 mg, 0,7 mmol) se combinaron en un matraz Parr y se purgó 2 x H<sub>2</sub>. El matraz se cargó a 55 psi (379,21 kPa) H<sub>2</sub> y después la suspensión se agitó durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite lavando con varias porciones de metanol. El filtrado se concentró a 103 mg (rendimiento en bruto del 64 %) de un sólido oleoso de color naranja. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 232,1, observado 232,1.

e) El compuesto se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 37 mg (37 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,37 (s, 0,8 H), 7,58 (s, 0,2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 5,08-5,31 (m, 2 H), 4,51 (m, 1 H), 2,78-2,99 (m, 2 H), 2,34 (s, 2,3 H), 2,31 (s, 0,7 H), 1,97-2,09 (m, 2 H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 2,4 H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 456,1, observado 456,1.

#### Esquema general para los Ejemplos 17-20:



#### Ejemplo 17: Síntesis de sal del ácido 1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etanona trifluoroacético.



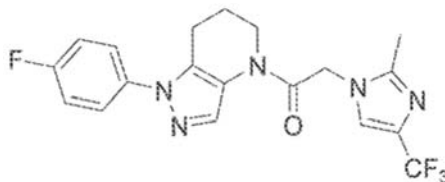
a) En un vial se añadieron 4-trifluorometil-1H-imidazol (953 mg, 7 mmol), 7 ml de etanol, y etóxido sódico (524 mg, 7,7 mmol). A esta mezcla se le añadió lentamente bromoacetato de etilo (1,29 g, 7,7 mmol). Después de 18 horas, se añadieron 100 μl más de bromoacetato de etilo y aproximadamente 100-200 mg de NaOEt. Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con 3 x EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 80 g de columna, eluyendo con EtOAc al 15-90 % en hexanos) para proporcionar 746 mg (48 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 223,1, observado 223,1.

b) El éster obtenido anteriormente (746 mg, 3,35 mmol) se disolvió en 10 ml de THF y se trató con 3,5 ml de LiOH (ac.) 2 M. La mezcla se calentó en un baño a 50 °C durante 5 horas. Los volátiles se evaporaron y se

añadieron 1 ml de HCl 6 N (ac.) y 1 ml de NaHSO<sub>4</sub> 1 M. El precipitado resultante se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O, se disolvió en EtOAc, y se concentró en un sólido de color blanco (200 mg). Los lavados acuosos se concentraron a la mitad del volumen y se recogió un segundo extracto (141 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,94 (s, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 195,0, observado. 195,1 La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre los protones de α-metileno y ambos anillo de imidazol.

c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x salmuera. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 29 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mezcla de rotámeros) δ 8,25 (s, 0,9 H), 7,85 (s, 0,1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 5,45 (s, 0,2 H), 5,33 (s, 1,8 H), 3,90 (m, 0,2 H), 3,87 (m, 1,8 H), 2,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,13 (m, 1,8 H), 2,03 (m, 0,2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 394,1, observado 394,1.

**Ejemplo 18: Síntesis de sal del ácido 1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etanona trifluoroacético.**

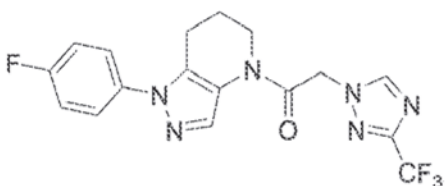


a) En un vial se añadieron 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (750 mg, 5 mmol), 5 ml de THF, 2,5 ml de DMF, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 g, 15 mmol). A esta mezcla se le añadió lentamente bromoacetato de etilo (1,00 g, 6 mmol). Después de 2 horas, la suspensión se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 80 g de columna, eluyendo con EtOAc al 15-100 % en hexanos) para proporcionar 476 mg (40 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,28 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 237,1, observado 237,1. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre el α-metileno y tanto los protones del anillo de imidazol como de metileno.

b) El éster obtenido anteriormente (476 mg, 2 mmol) se disolvió en 6 ml de THF y se trató con 2 ml de LiOH 2 M, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, los volátiles se evaporaron y se añadieron 670 μl de HCl 6 N (ac.). El precipitado resultante se recogió, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío a un peso constante para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (284 mg, 68 %). MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 209,0, observado 209,0.

c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se diluyó con 1 ml de CHCl<sub>3</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mezcla de rotámeros) δ 8,24 (s, 0,9 H), 7,88 (s, 0,1 H), 7,52-7,60 (m, 3 H), 7,24-7,32 (m, 2 H), 5,36 (s, 0,2 H), 5,26 (s, 1,8 H), 3,89 (m, 2 H), 2,89 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,38 (s, 2,7 H), 2,36 (m, 0,3 H), 2,14 (m, 2 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 408,1, observado 408,1.

**Ejemplo 19: Síntesis de 1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona**



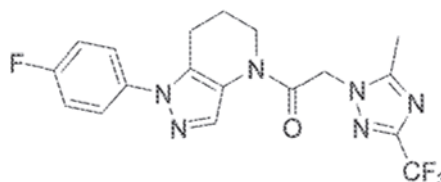
a) En un vial se añadieron 3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (358 mg, 2,6 mmol), 2,6 ml de etanol, y etóxido sódico (354 mg, 5,2 mmol). A esta mezcla se le añadió lentamente bromoacetato de etilo (320 μl, 2,9 mmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con 1 ml de HCl 6 N (ac.). La suspensión se diluyó en EtOAc y H<sub>2</sub>O y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por

5 cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 40 g de columna, eluyendo con EtOAc al 2-80 % en hexanos) para proporcionar 423 mg (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,29 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 224,1, observado 224,1. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre el α-metileno y el protón del anillo de triazol.

10 b) El éster obtenido anteriormente (142 mg, 0,64 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y se trató con 650 μl de LiOH 2 M (ac.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 75 minutos. Los volátiles se evaporaron y se añadieron 500 μl de HCl 6 N (ac.). La solución se extrajo con 2 x EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (108 mg, 76 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M - H]<sup>-</sup> 194,1, observado 194,1.

15 c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x salmuera. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mezcla de rotámeros) δ 8,41 (s, 1 H), 8,35 (s, 0,75 H), 7,60 (s, 0,25 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 7,15-7,23 (m, 2 H), 5,41 (s, 0,5 H), 5,30 (s, 1,5 H), 3,94 (m, 0,5 H), 3,84 (m, 1,5 H), 2,89 (m, 2 H), 2,15 (m, 1,5 H), 2,07 (m, 0,5 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 395,1, observado 395,1.

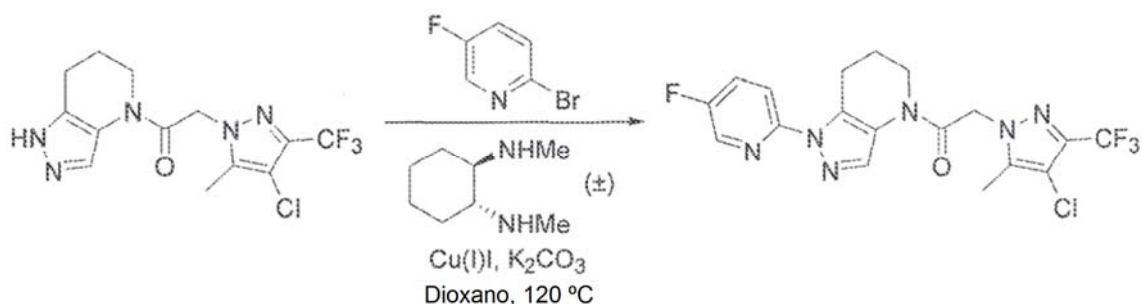
**Ejemplo 20: Síntesis de 1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4(5H)-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona**



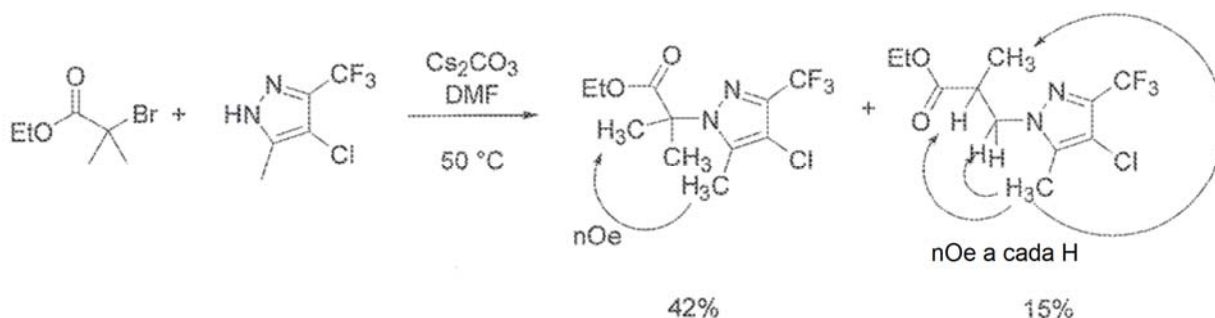
25 a) En un matraz se añadieron 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (2,27 g, 15 mmol), 15 ml de EtOH, y etóxido sódico (2,04 g, 30 mmol). A esta mezcla se le añadió lentamente bromoacetato de etilo (2,76 g, 16,5 mmol). Después de 5 horas, la reacción se interrumpió con 3 ml de HCl 6 N (ac.) y se ajustó a pH 7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado. El volumen se redujo a la mitad y la suspensión se diluyó con 30 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 80 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-60 % en hexanos) para proporcionar 2,00 g (56 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,91 (s, 2 H), 4,28 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 238,1, observado 238,1. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre el α-metileno y ambos protones de triazol metilo.

40 b) El éster obtenido anteriormente (2,00 g, 8,4 mmol) se disolvió en 10 ml de THF y se trató con 8 ml de LiOH 2 M (ac.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y se añadieron 2,5 ml de HCl 6 N (ac.). La suspensión se extrajo con 20 ml de EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,59 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M - H]<sup>-</sup> 208,0, observado 208,1.

45 c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se diluyó con 1 ml de CHCl<sub>3</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 37 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,34 (s, 0,8 H), 7,59 (s, 0,2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 7,14-7,27 (m, 2 H), 5,29 (s, 0,4 H), 5,18 (s, 1,6 H), 3,93 (m, 0,4 H), 3,86 (m, 1,6 H), 2,88 (m, 2 H), 2,56 (s, 2,4 H), 2,55 (m, 0,6 H), 2,14 (m, 1,6 H), 2,06 (m, 0,4 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 409,1, observado 409,1.

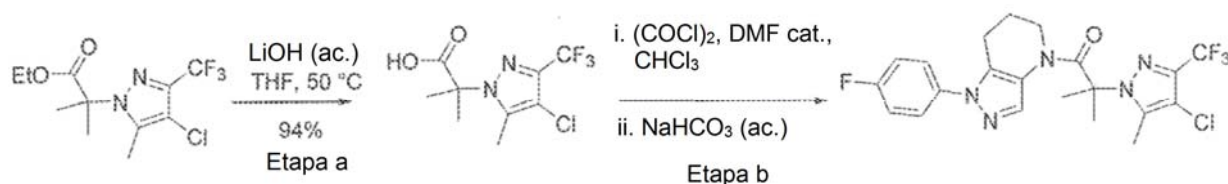
**Ejemplo 21: Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etanona**

5 Se combinó 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etanona (104 mg, 0,3 mmol) con 5-fluoro-2-bromopiridina (106 mg, 0,6 mmol), 0,3 ml de dioxano, Cu(I) (11,4 mg, 0,06 mmol, 20 %), ( $\pm$ )-*trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,3 mg, 0,15 mmol, 50 %), y  $K_2CO_3$  (83 mg, 0,6 mmol). La suspensión se calentó a 120 °C hasta completarse (aprox. 3 horas). La mezcla de reacción se diluyó en 4 ml de EtOAc y se lavó con 2 x  $H_2O$ . La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $H_2O$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,91 (s, 0,8 H), 8,33 (d,  $J = 2,7$  Hz, 0,2 H), 8,28 (d,  $J = 2,9$  Hz, 0,8 H), 7,87-7,94 (m, 1 H), 7,68-7,77 (m, 1 H), 5,42 (s, 1,6 H), 5,41 (s, 0,4 H), 3,93 (s, 1,6 H), 3,88 (s, 0,4 H), 2,88 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 2,29 (s, 0,6 H), 2,28 (s, 2,4 H), 2,18 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{16}ClF_4N_6O$  [ $M + H$ ] $^+$  443,1, observado 443,0.

**Ejemplo 22: Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo y 3-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo**

20 A 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,846 g, 2,22 ml, 10 mmol) y carbonato de cesio (6,516 g, 20 mmol) suspendido en DMF (20 ml) se les añadió en una porción  $\alpha$ -bromoisobutirato de etilo (2,926 g, 15 mmol). El matraz se puso en un baño de aceite y el sistema se calentó a 50 °C. Después de 2 horas, se añadió una porción adicional de  $\alpha$ -bromoisobutirato de etilo (1 ml) y el calentamiento continuó. Tras la finalización según se determinó por el consumo del pirazol, la suspensión se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite, lavando con 150 ml más de EtOAc. El filtrado se lavó con 3 x salmuera (semisaturada), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , 150 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-60 % en hexanos) para proporcionar 1,24 g (42 %) del compuesto geminal dimetilo y 434 mg (15 %) del compuesto  $\alpha$ -metilo en forma de aceites incoloros. **2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo.**  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,81 (s, 6 H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{11}H_{15}ClF_3N_2O_2$  [ $M + H$ ] $^+$  299,1, observado 299,0. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre los protones de  $\alpha$ -metilo y pirazol metilo. **3-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo.**  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,35 (dd,  $J = 8,2, 13,8$  Hz, 1 H), 4,11 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,02 (dd,  $J = 6,5, 13,8$  Hz, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,21 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,21 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{11}H_{15}ClF_3N_2O_2$  [ $M + H$ ] $^+$  299,1, observado 299,0. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre los protones pirazol metilo y adyacentes.

**Ejemplo 23: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-metil-propan-1-ona**



5

a) A 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (1,24 g, 4,2 mmol) se le añadieron 12 ml de THF y 4,2 ml de LiOH 2 M (ac.). La suspensión se calentó a 50 °C durante 80 min y después el volumen se redujo a la mitad. La solución se acidificó con HCl para proporcionar un precipitado de color blanco que se lavó con NaHSO<sub>4</sub> 1 M y 2 x H<sub>2</sub>O. El secado proporcionó 1,06 g (94 %) del compuesto del título. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 271,0, observado 271,0.

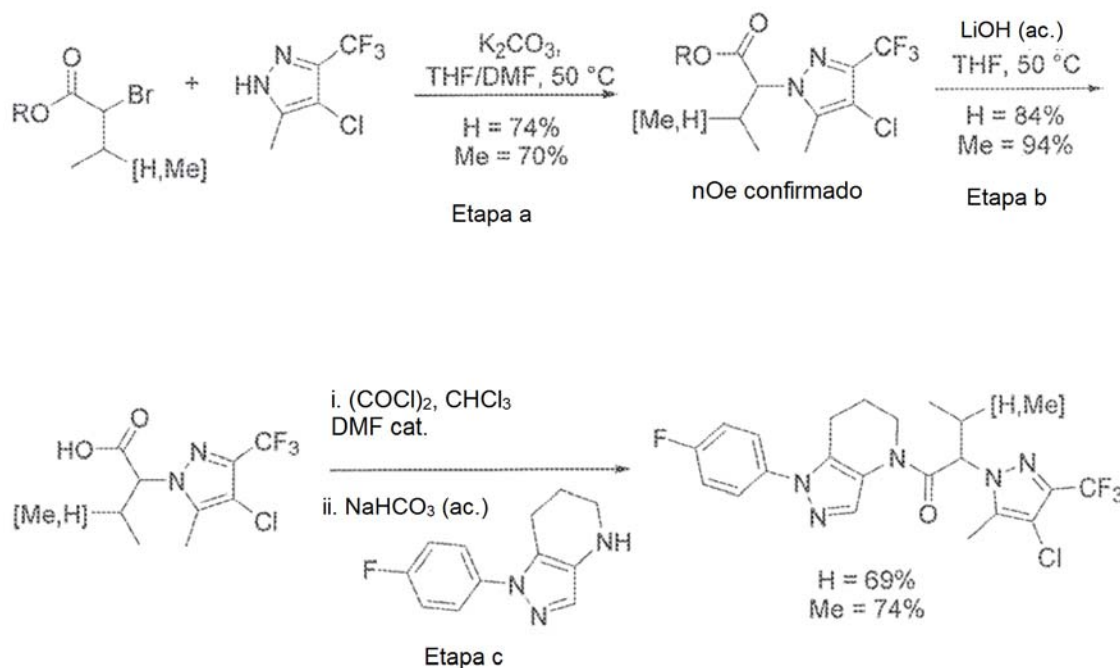
10

b) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 80 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 2,74 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,91 (s, 6 H), 1,76 (ddd, *J* = 5,8, 6,2, 10,5 Hz, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub> H<sub>21</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 470,1, observado 470,1.

15

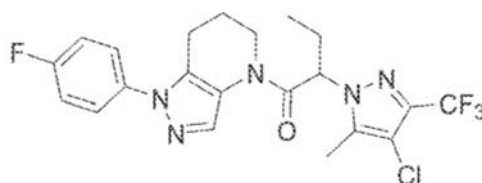
20

**Esquema general para los Ejemplos 24 y 25:**



**Ejemplo 24: Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)butan-1-ona**

25



a) Bromobutirato de metilo (996 mg, 5,5 mmol), 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (923 mg, 5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,382 g, 10 mmol) se combinaron en 15 ml de 2:1 de THF:DMF a 50 °C durante una noche. Los sólidos

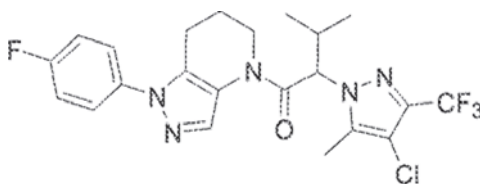
30

se retiraron por filtración lavando con EtOAc, y los volátiles se evaporaron. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con 3 x H<sub>2</sub>O y 2 x salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 40 g de columna, eluyendo con EtOAc al 2-50 % en hexanos) para proporcionar 1,06 g (74 %) del producto en forma de un aceite incoloro. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,27 (dd, *J* = 6,7, 9,0 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,34 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 0,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 285,1, observado 285,0. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre el protón de α-metino y los protones de pirazol metilo (y los del grupo etilo).

b) El éster obtenido anteriormente (1,06 g, 3,72 mmol) se suspendió en 10 ml de THF y 3,7 ml de LiOH 2 M (ac.) a 50 °C. Después de 70 minutos, los volátiles se evaporaron y se añadieron 1,25 ml de HCl 6 M (ac.). La suspensión se extrajo con 2 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo pálido (0,844 mg, 84 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 270,0, observado 270,0.

c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)butanoico y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 81 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 5,30 (dd, *J* = 6,7, 8,6 Hz, 1 H), 3,81 (ddd, *J* = 3,2, 8,6, 11,5 Hz, 1 H), 3,50 (ddd, *J* = 3,1, 7,4, 10,2 Hz, 1 H), 2,79 (dt, *J* = 2,8, 6,3 Hz, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 0,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 470,1, observado 470,1.

**Ejemplo 25: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-ill-3-metil-butan-1-ona**

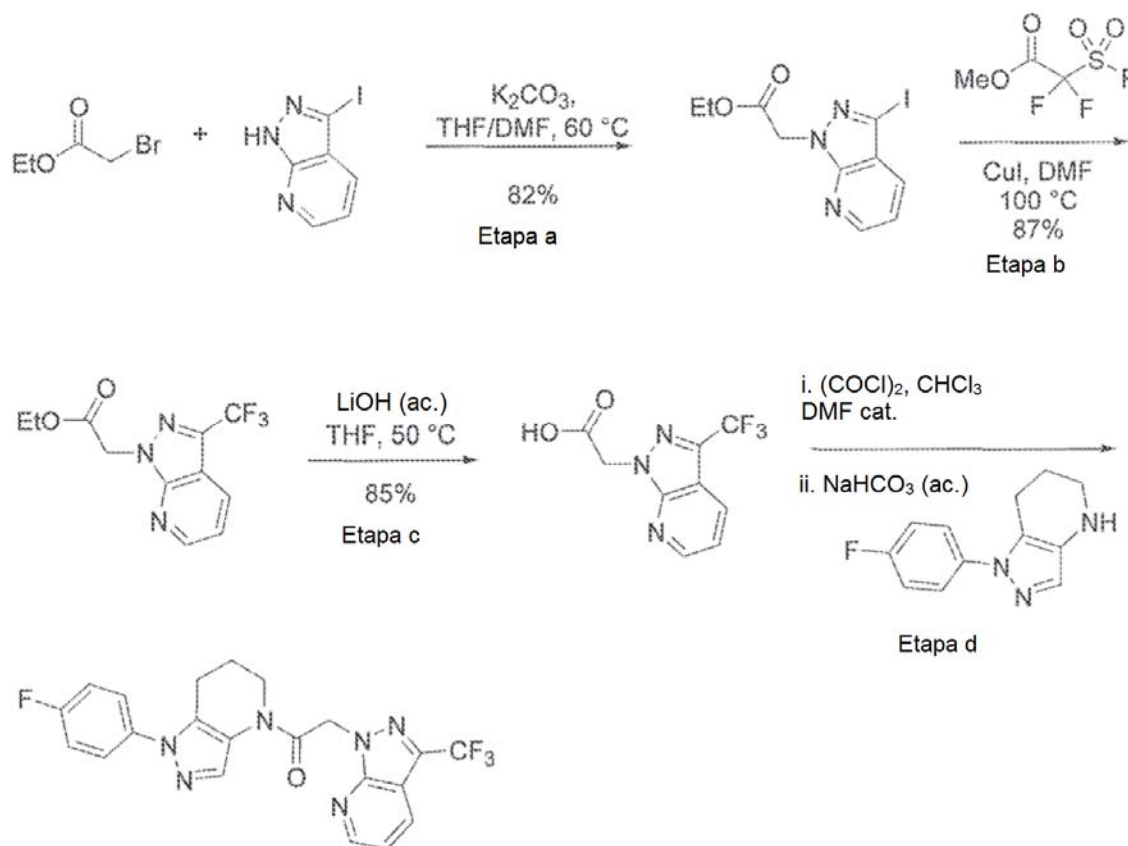


a) 2-Bromo-3-metilbutanoato de etilo (836 mg, 4 mmol), 4-cloro-5-metil-3-(trifluoronietil)-1*H*-pirazol (738 mg, 4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,106 g, 8 mmol) se combinaron en 12 ml de 2:1 de THF:DMF a 50 °C durante una noche. Se añadieron 400 μl más de alquilador y la agitación se continuó durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración lavando con EtOAc, y los volátiles se evaporaron. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con 2 x salmuera (semisaturada). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar 870 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,42 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 4,20 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 313,1, observado 313,1. La regioquímica del sistema se confirmó por nOe entre el protón de α-metino y los protones de pirazol metilo (y los del grupo isopropilo).

b) El éster obtenido anteriormente (870 mg, 2,8 mmol) se suspendió en 8,3 ml de THF y 2,8 ml de LiOH 2 M (ac.) a 50 °C. Después de 80 minutos, los volátiles se evaporaron y se añadieron 1 ml de HCl 6 M (ac.). El precipitado resultante se recogió, se lavó con 3 x H<sub>2</sub>O, y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (844 mg, 94 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 285,1, observado 285,0.

c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-metilbutanoico y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x NaHSO<sub>4</sub> 1 M. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-50 % en hexanos) para proporcionar 89 mg (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido vítreo de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 5,03 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,89 (ddd, *J* = 2,7, 8,2, 10,9 Hz, 1 H), 3,78 (ddd, *J* = 2,7, 7,8, 10,9 Hz, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,99 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,79 (d *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 484,1, observado 484,1.

**Ejemplo 26: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanonona**



5

a) Bromoacetato de etilo (1,336 g, 8 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,953 mg, 8 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,211 g, 16 mmol) se combinaron en 32 ml de 2:1 de THF:DMF a 60 °C. Después de 4 horas, los volátiles se retiraron, el residuo se diluyó con 50 ml de EtOAc, y la suspensión se lavó con 3 x salmuera (semisaturada). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , 80 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-20 % en hexanos) para proporcionar 2,172 g (82 %) del producto en forma de un sólido de color blanco granular. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{10}H_{11}N_3O_2$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup>332,0, observado 332,0.

10

b) Se añadió gota a gota fluorosulfonil difluoroacetato de metilo (MFSDA, 1,25 ml), 10,5 mmol) a una suspensión de 2-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo (994 mg, 3 mmol), CuI (571 mg, 3 mmol) y DMF (30 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora y se diluyó en 50 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, lavando con más cantidad de EtOAc. El filtrado se concentró a la mitad del volumen y se añadió un volumen igual de salmuera, dando como resultado la formación de un precipitado. El sólido se recogió, se lavó con  $H_2O$  y se secó a 60 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino voluminoso (1,366 g, 87 %).

15

20

c) El éster obtenido anteriormente (546 mg, 2 mmol) se suspendió en 6 ml de THF y 1,5 ml de LiOH 2 M (ac.) a 50 °C. Después de que se completara, los volátiles se evaporaron y se añadieron 3 ml de  $NaHSO_4$  1 M (ac.). El precipitado resultante se recogió, se lavó con 3 x  $H_2O$ , y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (415 mg, 85 %). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_9H_7F_3N_3O_2$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup>246,0, observado 246,0.

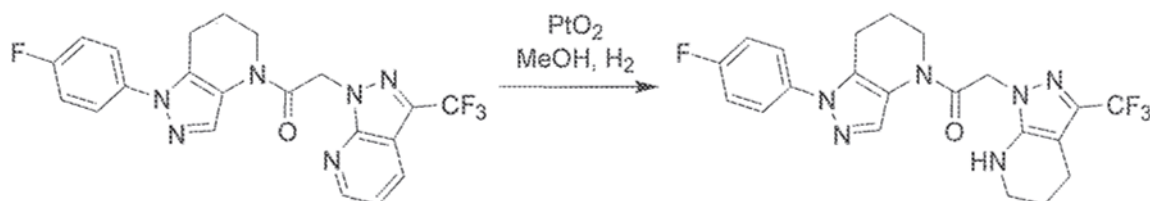
25

d) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La suspensión de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , 24 g de columna, eluyendo con EtOAc al 5-70 % en hexanos) para proporcionar 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,65 (dd,  $J = 2,6, 4,7$  Hz, 1 H), 8,32 (s, 0,8 H), 8,24 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,72 (s, 0,2 H), 7,44-7,52 (m, 2 H), 7,33 (dd,  $J = 4,3, 8,2$  Hz, 1 H), 7,13-7,23 (m, 2 H), 5,76 (s, 0,4 H), 5,65 (s, 1,6 H), 3,93 (m, 2 H), 2,89 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2 H), 2,17 (m, 1,6 H), 2,06 (m, 0,4 H); MS: (EP)  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{17}F_4N_6O$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 445,1, observado 445,1.

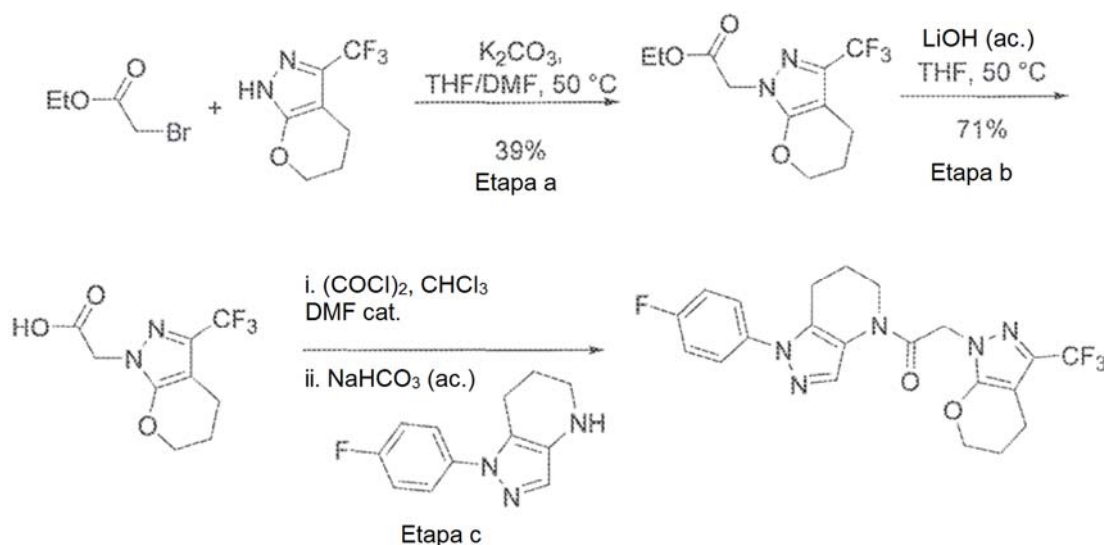
30

35



**Ejemplo 27: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona**

5 Se disolvió 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona (22,2 mg, 0,05 mmol) preparada anteriormente en 1 ml de metanol y se trató con ~20 mg de PtO<sub>2</sub> en un vial tapado con septo. El vial se purgó y se cargó con gas hidrógeno dos veces, y después se puso en una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (la solución se neutralizó y se extrajo para proporcionar la base libre) en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 60 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,36 (s, 0,85 H), 7,71 (s, 0,15 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 7,14-7,19 (m, 2 H), 5,15 (s, 0,3 H), 5,00 (s, 1,7 H), 4,29 (s a, 1 H), 3,88-3,93 (m, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 449,1, observado 449,1.

**Ejemplo 28: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirano[2,3-c]pirazol-1-il]etanona**

20 a) 3-(Trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirano[2,3-c]pirazol (96 mg, 0,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (885 mg, 6,4 mmol) y 8 ml de 3:1 de THF:DMF se combinaron y se trataron con 71 µl (0,64 mmol) de bromoacetato de etilo. La suspensión se agitó a 50 °C durante una noche y los volátiles se evaporaron. El residuo se diluyó en EtOAc y H<sub>2</sub>O y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 40 g de columna, eluyente con EtOAc al 5-20 % en hexanos) para proporcionar 70 mg (39 %) del compuesto en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,73 (s, 2 H), 4,31 (dd, *J* = 5,1,6,1 Hz, 2 H), 4,23 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,65 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,00 (m, 2 H), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>n</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 279,1, observado 279,1.

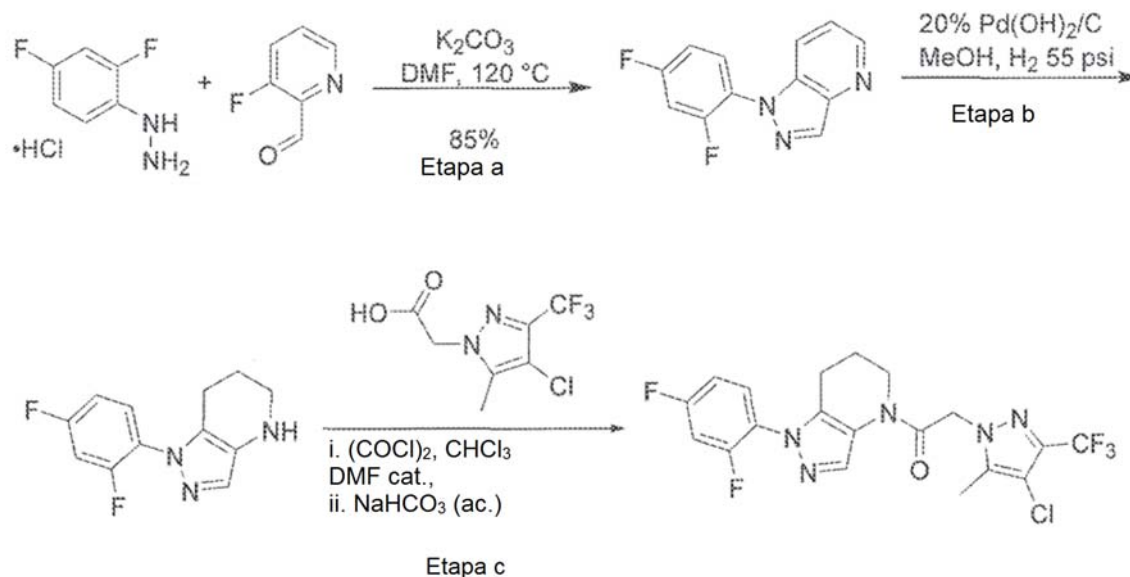
30 b) El éster obtenido anteriormente (70 mg, 0,25 mmol) se suspendió en 1 ml de THF y 0,5 ml de LiOH 2 M (ac.) a 50 °C. Después de 90 minutos, los volátiles se evaporaron y se añadieron 2 ml de NaHSO<sub>4</sub> 1 M (ac.). La mezcla se extrajo con 2 x EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco espumoso (45 mg, 71 %). MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 251,1, observado 251,1.

40 c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirano[2,3-c]pirazol-1-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 32 mg (70 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color

blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,40 (s, 0,8 H), 7,56 (s, 0,2 H), 7,43-7,48 (m, 2 H), 7,13-7,21 (m, 2 H), 5,12 (s, 0,4 H), 5,00 (s, 1,6 H), 4,34 (dd,  $J = 5,1, 5,1$  Hz, 2 H), 3,91 (m, 0,4 H), 3,80 (m, 1,6 H), 2,86 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1,6 H), 2,83 (t,  $J = 6,2$  Hz, 0,4 H), 2,67 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,09 (m, 1,6 H), 2,00-2,05 (m, 2,4 H); MS: (ES)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  450,1, observado 450,1.

5

**Ejemplo 29: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]jetanona**



10

a) En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina (1,48 g, 8,2 mmol), 3-fluoro-2-formilpiridina (1,00g, 8 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,32 g, 24 y DMF (10 ml). La suspensión se calentó a  $120^\circ\text{C}$  en un baño de aceite durante 16 horas, momento en el que la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 25 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado de color pardo se recogió por filtración y se lavó con 3 x  $\text{H}_2\text{O}$ . El sólido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró hasta un sólido de color pardo. Este sólido se disolvió en EtOAc, se eluyó a través de un lecho de sílice, y se concentró hasta un sólido de color pardo (1,58 g, 85 %). MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  232,1, observado 232,1.

15

20

b) El heterociclo obtenido anteriormente (1,58 g, 6,8 mmol) se disolvió en 34 ml de metanol y se trató con  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20 %/C (1,00 g) en una botella Parr de 500 ml. El sistema se purgó, se cargó con hidrógeno (3 x) y después se agitó a 55 psi (379,21 kPa) de hidrógeno hasta que se consumió el material de partida. La botella se lavó abundantemente con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, con lavado con varias porciones de metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el producto (1,10 g) de forma de un aceite de color naranja claro-pardo. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  236,1, observado 236,1.

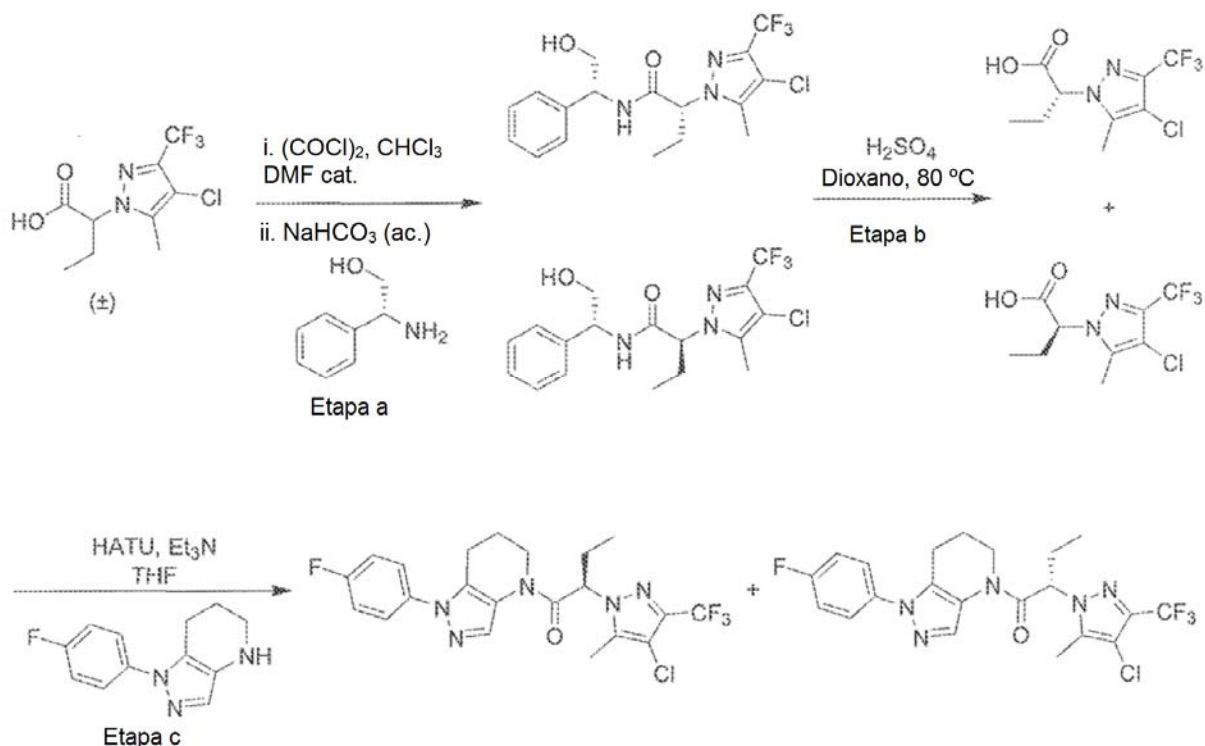
25

30

c) El compuesto se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético y 1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General B. La mezcla del producto se lavó con 2 x  $\text{NaHSO}_4$  1 M. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color (47 mg, 70 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,39 (s, 0,8 H), 7,64 (s, 0,2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H) 5,25 (s, 0,4 H), 5,14 (s, 1,6 H), 3,92 (m, 0,4 H), 3,85 (m, 1,6 H), 2,70 (m, 2 H), 2,33 (s, 2,4 H), 2,32 (s, 0,6 H), 2,11 (m, 1,6 H), 2,03 (m, 0,4 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  460,1, observado 460,1.

35

**Ejemplos 30 y 31: Síntesis de (2R)- y (2S)-2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]butan-1-ona.**



5

a) Se disolvió ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico (677 mg, 2,5 mmol) en 10 ml de  $\text{CHCl}_3$  y 3 gotas de DMF. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (262  $\mu\text{l}$ , 3 mmol), causando desprendimiento de gas. Después de 30 minutos, se añadió (R)-fenilglicinol (377 mg, 2,75 mmol) seguido de 8 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se lavó con salmuera y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 40 g de columna, eluyendo con EtOAc al 10-70 %, en hexanos). Primer diastereómero de elución:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,23-7,39 (m, 3 H), 7,08-7,11 (m, 2 H), 5,00-5,04 (m, 1 H), 4,66 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 2,31 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 0,91 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  390,1, observado 390,1. Segundo diastereómero de elución:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,23-7,25 (m, 2 H), 5,00 (dt,  $J = 5,1, 7,0$  Hz, 1 H), 4,69 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 3,75 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,10-2,27 (m, 3 H), 0,84 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  390,1, observado 390,1.

10

15

20

b) Los diastereómeros obtenidos anteriormente se calentaron independientemente a 80 °C en dioxano 0,25 M con 15 equiv. de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  6 M. Las suspensiones de reacción se concentraron a aprox. la mitad del volumen y se extrajeron con 3 x EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar los productos de ácido deseados con un rendimiento del 82-89 %.

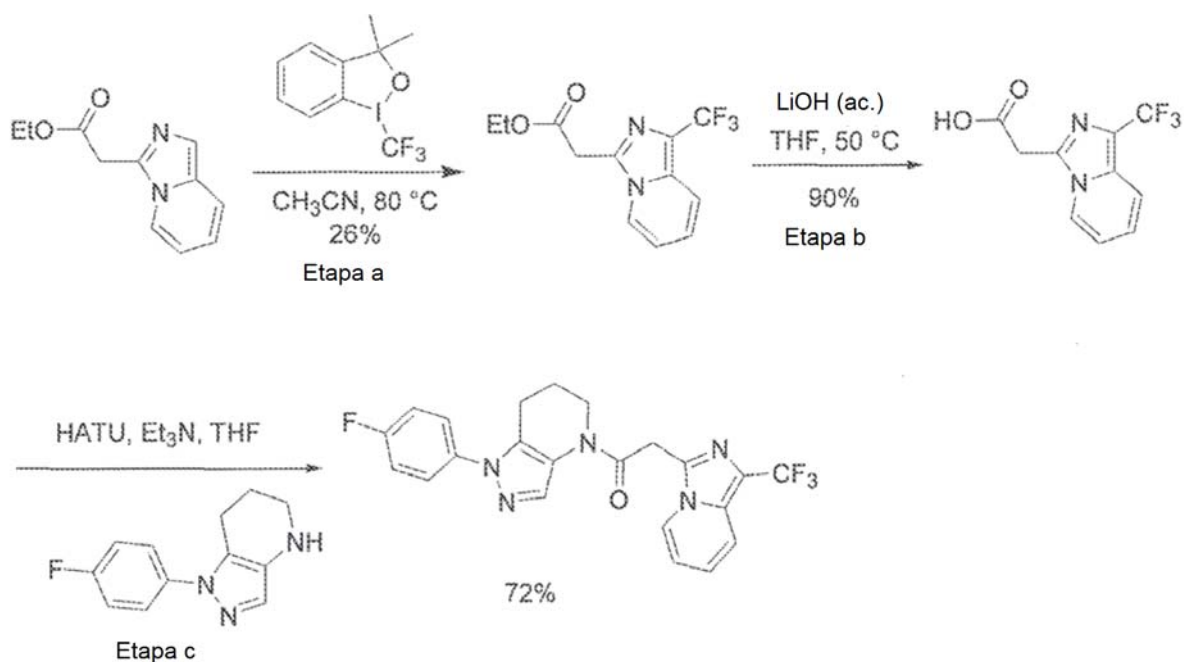
25

c) (2R)-2-[4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]butan-1-ona y (2S)-2-[4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]butan-1-ona: El ácido obtenido del primer diastereómero de elución en la etapa a se acopló con 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General A. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 73 mg (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 5,29 (dd,  $J = 6,7, 8,6$  Hz, 1 H), 3,81 (ddd,  $J = 2,7, 7,4, 10,6$  Hz, 1 H), 3,50 (ddd,  $J = 2,8, 8,6, 11,8$  Hz, 1 H), 2,79 (dt,  $J = 2,7, 6,3$  Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 0,98 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  470,1, observado 470,1. El ácido obtenido del segundo diastereómero de elución en la etapa a se acopló con 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General A. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 71 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 5,29 (dd,  $J = 6,7, 8,6$  Hz, 1 H), 3,81 (ddd,  $J = 2,7, 7,4, 10,6$  Hz, 1 H), 3,50 (ddd,  $J = 2,8, 8,6, 11,8$  Hz, 1 H), 2,79 (dt,  $J = 2,7, 6,3$  Hz, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 0,98 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  470,1, observado 470,1.

30

35

**Ejemplo 32: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]etanona**



5

a) A 2-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)acetato de etilo (131 mg, 0,64 mmol) en CH<sub>3</sub>CN se le añadió 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benciodoxol (212 mg, 0,64 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 95 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 40 g de columna, eluyendo con EtOAc al 15-75 % en hexanos) para proporcionar el producto (46 mg, 26 %) en forma de un aceite de color naranja que solidifica después de un periodo de reposo. MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 273,1, observado 273,0.

10

b) El éster obtenido anteriormente (36 mg, 0,13 mmol) se suspendió en 1 ml de THF y 0,125 ml de LiOH 2 M (ac.) a 50 °C. Después de que se completara, los volátiles se evaporaron y se añadieron 500 µl de NaHSO<sub>4</sub> 1 M (ac.) y 4 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un sólido de color castaño (29 mg, 90 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 245,1, observado 245,0.

15

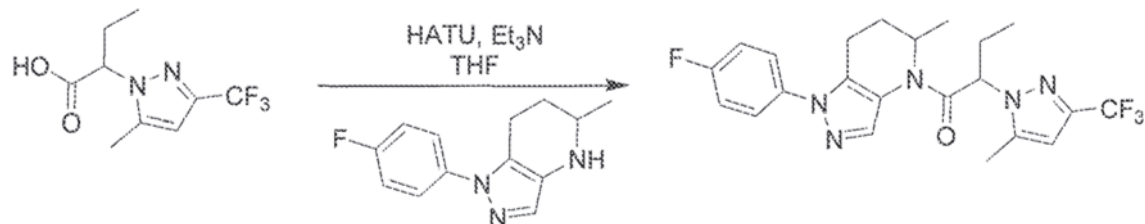
c) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)acético y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General A. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 32 mg (72 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros) δ 8,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,35 (s, 0,9 H), 8,06 (s, 0,1 H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,50 (m, 0,3 H), 7,42 (m, 1,7 H), 7,12-7,22 (m, 2 H), 7,01 (m, 1 H), 6,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,51 (s, 0,2 H), 4,38 (s, 1,8 H), 4,08 (m, 1,7 H), 3,90 (m, 0,3 H), 2,86 (t, *J* = 6,6 Hz, 0,3 H), 2,80 (t, *J* = 6,6 Hz, 1,7 H), 2,02 (m, 2 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 444,1, observado 444,1.

20

25

**Ejemplo 33: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-trifluorometil]pirazol-1-il]butan-1-ona**

30

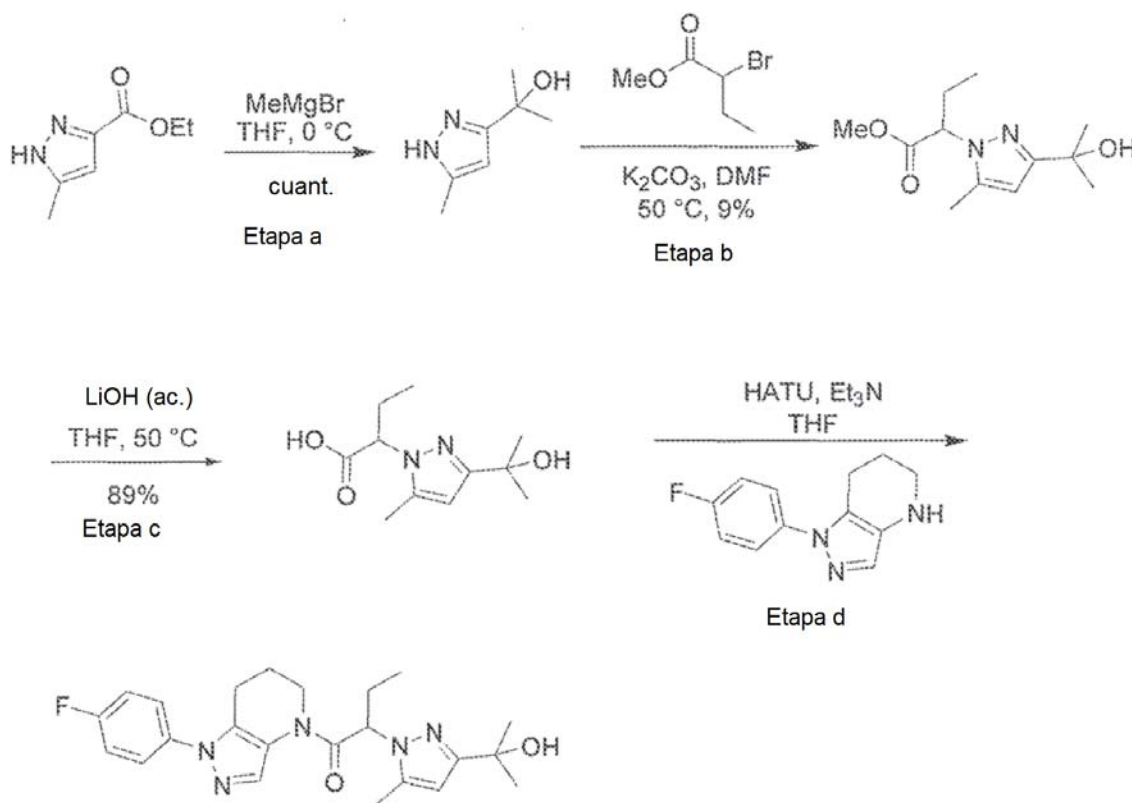


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico y 1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General A. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 13 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

35

$\text{CDCl}_3$   $\delta$  8,40 (s, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,37 (dd,  $J = 6,7, 8,6$  Hz, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,73 (ddd,  $J = 1,9, 5,1, 11,3$  Hz, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,27 (m, 2 H), 1,92-1,97 (m, 2 H), 0,93 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3 H), 0,57 (t  $J = 6,7$  Hz, 3 H); MS: (EP)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  450,2, observado 450,2.

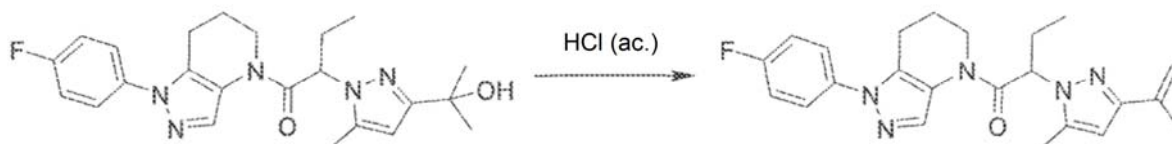
5 **Ejemplo 34: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-1-il]butan-1-ona**



- 10 a) En un matraz de fondo redondo de 250 ml aclarado con THF se añadieron 80 ml de THF y 6,17 g (40 mmol) de 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. El matraz se equipó con un embudo de adición y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (3 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 41 ml, 124 mmol). Después de 70 minutos, se añadieron 4 ml más de reactivo de Grignard. En 2 horas, la reacción se interrumpió por la adición lenta de 2 ml de  $\text{NaHSO}_4$  1 M. La suspensión de reacción se acidificó por la adición
- 15 lenta de  $\text{HCl}$  6 M (ac.). Los volátiles se evaporaron y la mezcla se extrajo con 3 x  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo-naranja viscoso (6,0 g, cuant.) que solidificó después de un periodo de reposo. MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  141,1, observado 141,1.
- 20 b) Bromobutirato de metilo (1,068 g, 5,9 mmol), 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (752 mg, 5,36 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,520 g, 11 mmol) se combinaron en 16 ml de 2:1 de THF:DMF a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se retiraron por filtración lavando con  $\text{EtOAc}$ . El filtrado se lavó con 2 x  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 80 g de columna, eluyendo con  $\text{EtOAc}$  al 10-65 % en hexanos) para proporcionar 114 mg (9 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,93 (s, 1 H), 4,62 (dd,  $J = 5,8, 9,8$  Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,95 (s a, 1 H), 2,29 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,52 (s, 6 H), 0,85 (t,  $J = 7,4, 3$  H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  241,2, observado 241,2.
- 25 c) El éster obtenido anteriormente (113 mg, 0,47 mmol) se suspendió en 1 ml de THF y 310  $\mu\text{l}$  de  $\text{LiOH}$  2 M a 50 °C. Después de 30 minutos, los volátiles se evaporaron y se añadió 1 ml de  $\text{NaHSO}_4$  1 M. La suspensión se extrajo con 3 x  $\text{EtOAc}$  y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite transparente (95 mg, 89 %).
- 30 d) El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)butanoico y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina usando el Método General A. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 3,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino,  $^1\text{H}$  RMN (400
- 35

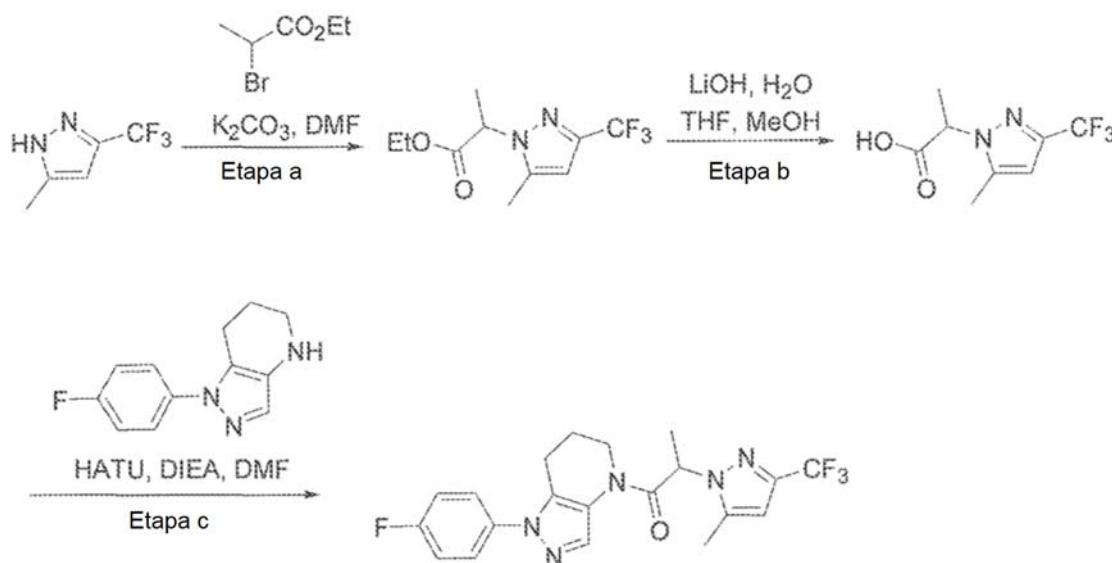
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,17 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,17 (s, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 1,52 (s, 6 H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 426,2, observado 426,2.

5 **Ejemplo 35: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo [4,3-b]piridin-4-il]-2-(3-isopropenil-5-metil-pirazol-1-il)butan-1-ona**



10 Una porción de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-1-il]butan-1-ona se trató con HCl 6 M hasta completarse. La suspensión de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,14 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 5,22 (dd, *J* = 7,1, 8,2 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 3,80 (ddd, *J* = 3,1, 7,8, 10,1 Hz, 1 H), 3,47 (ddd, *J* = 2,8, 9,0, 12,1 Hz, 1 H), 2,74 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 1,87 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 408,2, observado 408,2.

20 **Ejemplo 36: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]propan-1-ona**



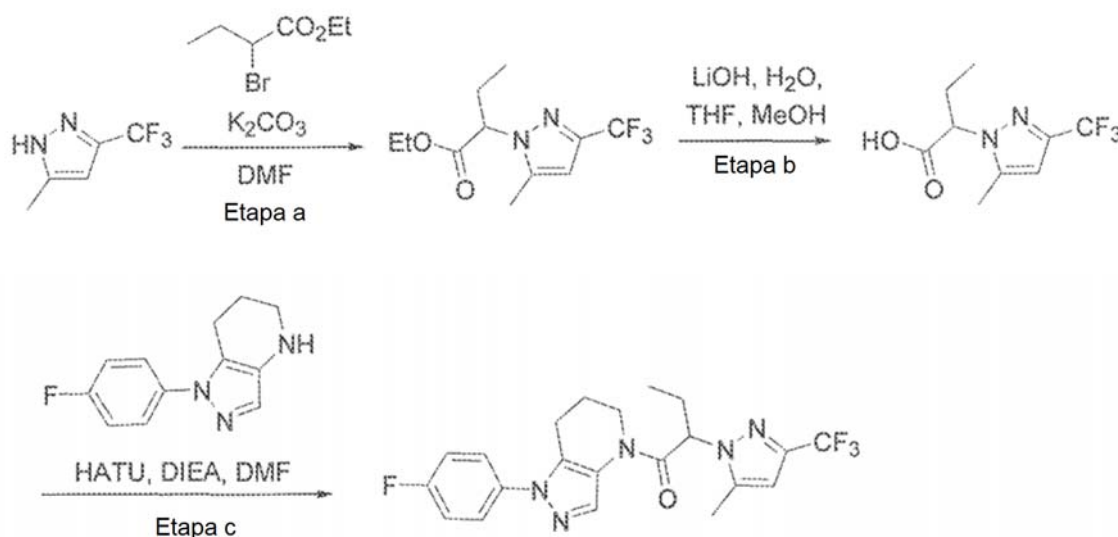
25 a) Una mezcla de carbonato potásico (922 mg, 6,67 mmol), 2-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (500 mg, 3,33 mmol) y 2-bromopropanoato de etilo (0,48 ml, 3,7 mmol) en dimetilformamida: tetrahydrofurano (3 ml: 6 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mayor parte del tetrahydrofurano se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 10-20 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (735 mg, 2,94 mmol, 88 %).

35 b) Se disolvió 2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]propanoato de etilo (734 mg, 2,94 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1,5 N, 2 ml, 3,0 mmol) seguido de metanol (~ 2 ml) para hacer una solución uniforme. Después de 2 h, la mayor parte del tetrahydrofurano y el metanol se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (5 N, 0,6 me, 3,0 mmol) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto (625 mg, 2,82 mmol, 96 %) en forma de un sólido

de color blanco que se usó sin purificación adicional.

c) Se añadió dimetilformamida (1 ml) a una mezcla que contenía ácido 2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]propanoico (49,6 mg, 0,223 mmol) y HATU (89,1 mg, 0,234 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (98  $\mu$ l, 0,56 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 minuto. Se añadió 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (49,5 mg, 0,228 mmol) todo de una vez y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 20-38 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (83,5 mg, 0,198 mmol), 89 %.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (s, 1 H), 7,44 (ddd,  $J = 9,2, 5,2, 2,0$  Hz, 2H), 7,15 (dt,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,55 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 3,73 (ddd,  $J = 13, 7,6, 3,2$  Hz, 1 H), 3,37 (ddd,  $J = 12, 8,8, 3,2$  Hz, 1 H), 2,72 - 2,79 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 1,76 - 1,85 (m, 1 H), 1,80 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OF}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  422, observado 422.

**Ejemplo 37: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]butan-1-ona**



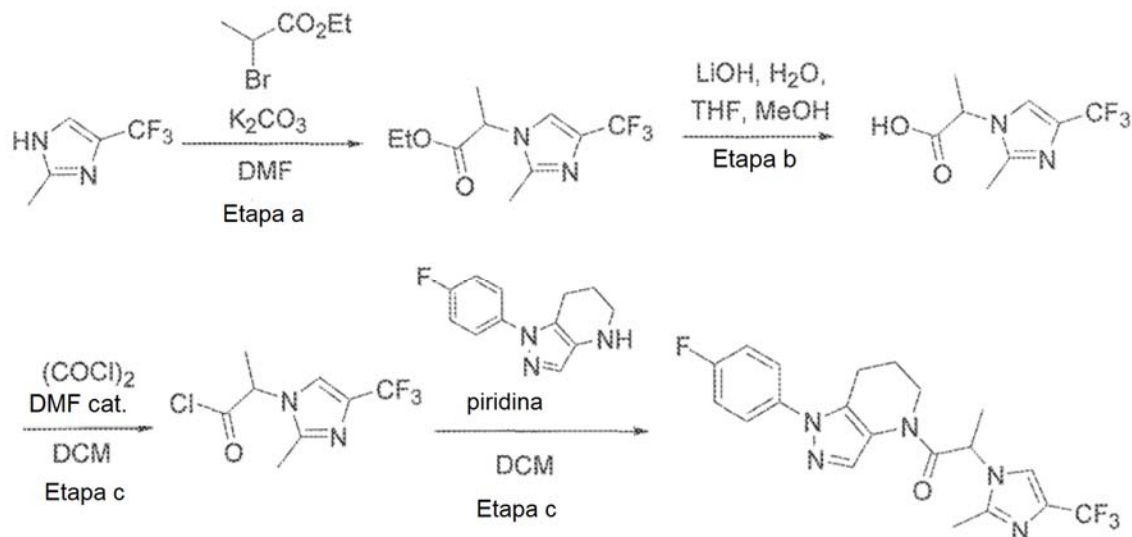
a) Una mezcla de carbonato potásico (924 mg, 6,69 mmol), 2-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (501 mg, 3,34 mmol) y metil 2-bromobutirato (0,42 ml, 3,7 mmol) en dimetilformamida: tetrahidrofurano (3 ml: 6 ml) se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 5 h con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mayor parte del tetrahidrofurano se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 12-17 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (704 mg, 2,81 mmol, 84 %).

b) Se disolvió 2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]butirato de metilo (703 mg, 2,81 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1,5 N, 2 ml, 3,0 mmol) seguido de metanol ( $\sim 2$  ml) para hacer una solución uniforme. Después de 2 h, la mayor parte del tetrahidrofurano y el metanol se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (5 N, 0,6 ml, 3,0 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida lo que produjo el producto en bruto (661 mg, 2,80 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional.

c) Se añadió dimetilformamida (0,7 ml) a una mezcla que contenía ácido 2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]butírico (50,5 mg, 0,214 mmol) y HATU (84,1 mg, 0,221 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (92  $\mu$ l, 0,53 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 minuto. Después, se añadió 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (44,1 mg, 0,203 mmol) todo de una vez y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 17-33 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (80,9 mg, 0,186 mmol), 92 %.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 7,44 (ddd,  $J =$

8,8, 5,2, 2,0 Hz, 2H), 7,15 (ddd,  $J = 8,4, 8,4, 2,0$  Hz, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 5,32 (dd,  $J = 8,4, 6,8$  Hz, 1 H), 3,78 (ddd,  $J = 12, 7,2, 2,8$  Hz, 1 H), 3,47 (ddd,  $J = 12, 8,8, 3,2$  Hz, 1 H), 2,69 - 2,81 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,18 - 2,38 (m, 2 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 1,74 - 1,83 (m, 1H), 0,98 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{21}N_5OF_4$   $[M + H]^+$  436, observado 436.

5 **Ejemplo 38: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propan-1-ona**



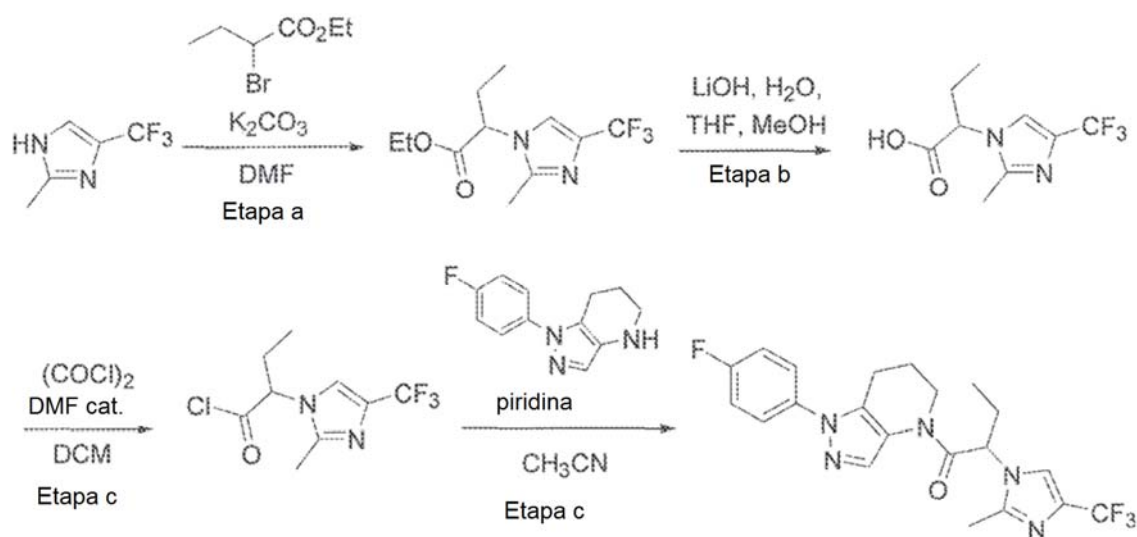
10 a) Una mezcla de carbonato potásico (832 mg, 6,02 mmol), 2-metil-5-(trifluorometil)-1H-imidazol (450 mg, 3,00 mmol) y 2-bromopropanoato de etilo (0,43 ml, 3,3 mmol) en dimetilformamida: tetrahidrofurano (2 ml: 4 ml) se calentó a 50 °C durante 7 h con agitación y después a temperatura ambiente durante una noche. La mayor parte del tetrahidrofurano se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Después, se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , acetato de etilo al 17-50 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (697 mg, 2,79 mmol, 93 %).

15 b) Se disolvió 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoato de etilo (697 mg, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1,5 N, 2,5 ml, 3,8 mmol) seguido de metanol (~ 2 ml) para hacer una solución uniforme. Después de 2 h, la mayor parte del tetrahidrofurano y el metanol se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (5 N, 0,75 ml, 3,8 mmol) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida lo que produjo el producto en bruto (562 mg, 2,52 mmol, 91 %) en forma de una espuma de color blanco que se usó sin purificación adicional.

20 c) Se disolvió ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (151 mg, 0,679 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de oxalilo (120  $\mu$ l, 1,38 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida (1  $\mu$ l) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el cloruro de ácido se secó al vacío. El cloruro de ácido en bruto se disolvió en diclorometano (2,1 ml). A una porción de esta solución (0,7 ml, 0,22 mmol) se le añadieron 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (41,5 mg, 0,191 mmol) y piridina (55  $\mu$ l, 0,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , acetato de etilo al 40-100 % en hexanos con hidróxido de amonio acuoso al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (70,1 mg, 0,166 mmol, 87 %).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 7,45 (ddd,  $J = 9,2, 4,8, 2,0$  Hz, 2H), 7,17 (dt,  $J = 9,2, 2,0$  Hz, 2 H), 5,21 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 3,75 (ddd,  $J = 12, 7,2, 3,2$  Hz, 1 H), 3,51 (ddd,  $J = 12, 8,0, 3,2$  Hz, 1 H), 2,84 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,96 - 2,09 (m, 2 H), 1,72 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{19}N_5OF_4$   $[M + H]^+$  422, observado 422.



**Ejemplo 39: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-(2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il)butan-1-ona**



5

a) Una mezcla de carbonato potásico (834 mg, 6,04 mmol), 2-metil-5-(trifluorometil)-1H-imidazol (449 mg, 2,99 mmol) y 2-bromobutirato de metilo (0,38 ml, 3,3 mmol) en dimetilformamida: tetrahidrofurano (2 ml: 4 ml) se calentó a 50°C durante 7 h con agitación y después a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mayor parte del tetrahidrofurano se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 20-50 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (641 mg, 2,56 mmol, 86 %).

10

15

b) Se disolvió 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]butirato de metilo (641 mg, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1,5 N, 2,2 ml, 3,3 mmol) seguido de metanol (~ 2 ml) para hacer una solución uniforme. Después de 2 h, la mayor parte del tetrahidrofurano y el metanol se retiró por soplado suave de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (5 N, 0,66 ml, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida lo que produjo el producto en bruto (497 mg, 2,11 mmol), 82 % en forma de una espuma de color blanco que se usó sin purificación adicional.

20

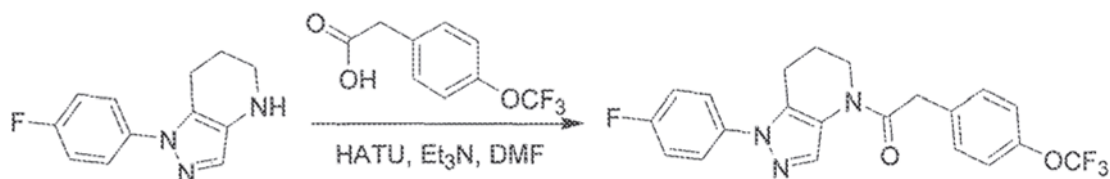
25

c) Se disolvió ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]butírico (149 mg, 0,632 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de oxalilo (110 µl, 1,26 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida (1 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el cloruro de ácido se secó al vacío. El cloruro de ácido en bruto se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml). A una porción de esta solución (0,5 ml, 0,21 mmol) se le añadieron 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (38,7 mg, 0,178 mmol) y piridina (55 µl, 0,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, se añadieron agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 50~80 % en hexanos con hidróxido de amonio acuoso al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado contaminado con parte de ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]butírico. El producto se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. El secado sobre sulfato sódico anhidro seguido de filtración y la eliminación de disolvente a presión reducida y el secado al vacío proporcionaron el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (60,4 mg, 0,139 mmol, 78 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,2, 5,2, 2,0 Hz, 2H), 7,35 (ddd, J = 9,2, 8,4, 0,8 Hz, 2 H), 5,47 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 1 H), 3,81 - 3,98 (m, 2 H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,03 - 2,11 (m, 2 H), 1,96 - 2,01 (m, 2 H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS: (ES) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OF<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 436, observado 436.

30

35

40

**Ejemplo 40: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridina-4-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etanona**

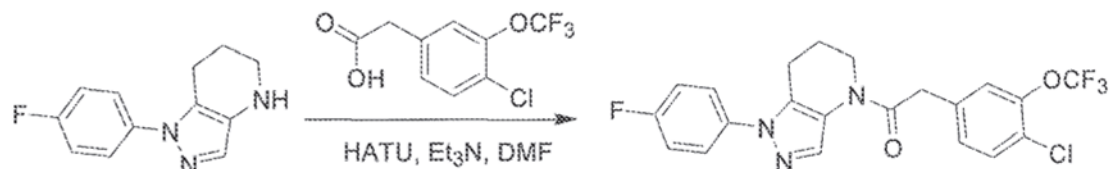
5

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,023 g, 0,10 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilacético (0,025 g, 0,11 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,060 ml, 0,43 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,060 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,040 g, 95 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (m, 4 H), 3,91 (s, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 2,79 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,00 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 420,1, observado 420,1.

10

**Ejemplo 41: Síntesis de 2-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**

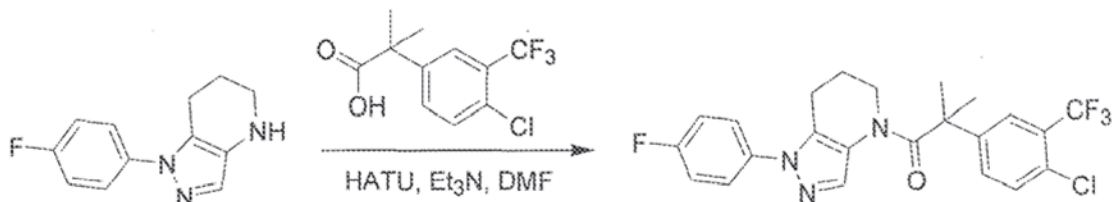
15



A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,023 g, 0,10 mmol), ácido 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilacético (0,025 g, 0,11 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,060 ml, 0,43 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,060 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después se inactivó con agua y se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,039 g, 85 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1 H), 7,44 (m, 3 H), 7,12 ~ 7,22 (m, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 2,80 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,02 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 454,1, observado 454,1.

20

25

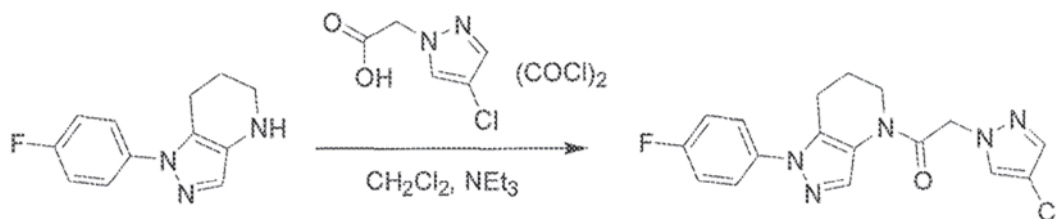
**Ejemplo 42: Síntesis de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-metilpropan-1-ona**

30

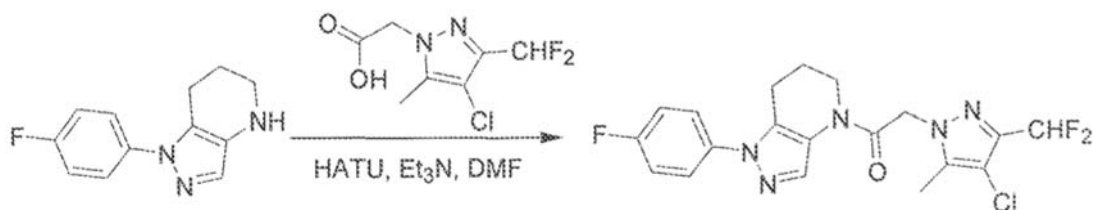
A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,030 g, 0,11 mmol), ácido 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoico (0,030 g, 0,11 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,070 ml, 0,50 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,060 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después se inactivó con agua y se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,005 g, 10 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,30 ~ 7,51 (m, 4 H), 7,14 (dd, J = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,64 (s, 6 H); 1,62 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 466,1, observado 466,1.

35

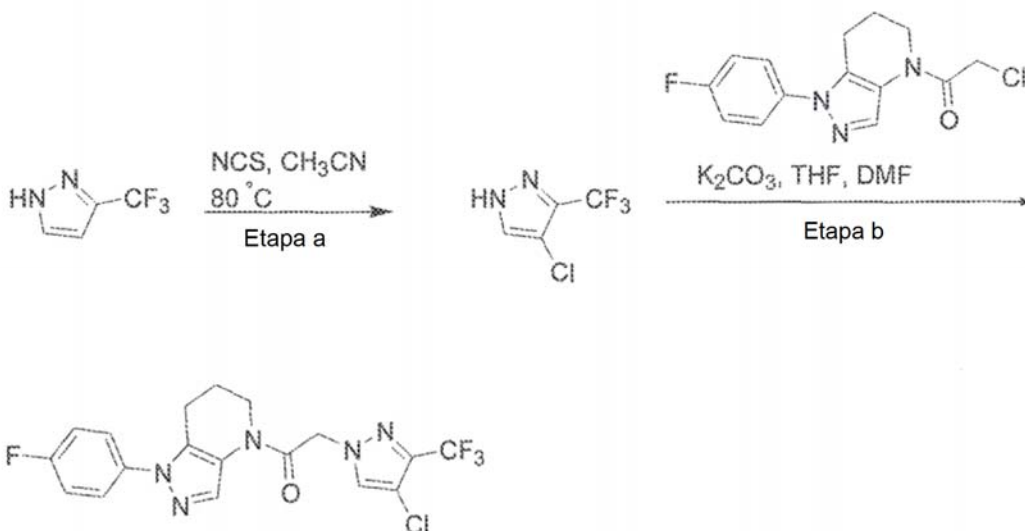
40

**Ejemplo 43: Síntesis de 2-(4-cloropirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]jetanona**

5 Una mezcla de ácido 2-[(4-cloro-pirazol-1-il)]acético (0,050 g, 0,31 mmol), (COCl)<sub>2</sub> (0,060 ml, 0,70 mmol) y DMF (1 gota) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se agitó durante 30 min a ta. Después, se evaporó a sequedad en una bomba de alto vacío. El aceite obtenido se añadió a una mezcla que contenía 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,020 g, 0,092 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,070 ml, 0,50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua y se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,012 g, 36 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 4,6 Hz, 2 H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 8,8 Hz, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,09 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>5</sub>O [*M* + *H*]<sup>+</sup> 360,1, observado 360,1.

**Ejemplo 44: Síntesis de 2-[4-cloro-3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]jetanona**

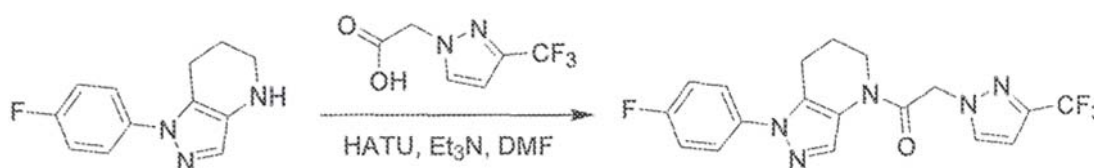
20 A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,023 g, 0,10 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-difluorometil-5-metil-pirazol-1-il)acético (0,023 g, 0,10 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,065 ml, 0,46 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,060 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después se inactivó con agua y se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,032 g, 75 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 6,67 (d, *J* = 54 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,10 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [*M* + *H*]<sup>+</sup> 424,1, observado 424,1.

**Ejemplo 45: Síntesis de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]jetanona**

a) Una mezcla de 3-(trifluorometil)pirazol (1,58 g, 11,6 mmol) y NCS (1,55 g, 11,6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. Después, se enfrió a ta, se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>) con un gradiente de elución de EtOAc del 0 al 15 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 4-cloro-3-(trifluorometil)pirazol (1,52 g, 77 %).

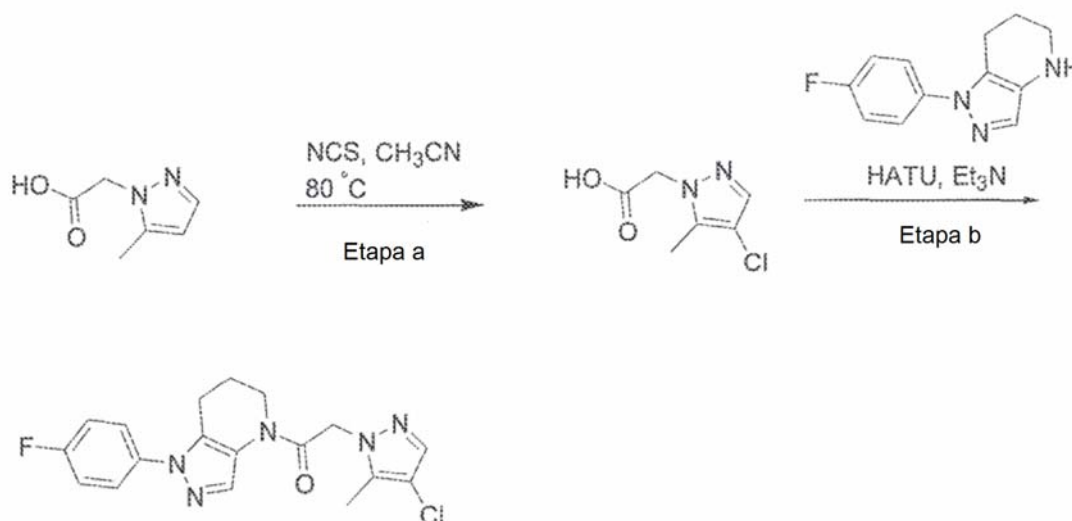
b) Una mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)pirazol (0,026 g, 0,15 mmol), 2-cloro-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridina-4-il]etanona (0,045 g, 0,15 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,043 g, 0,31 mmol) en THF (0,6 ml) y DMF (0,3 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h. Después, se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de elución de EtOAc al 0~60 %/hexanos para proporcionar el producto deseado (0,056 g, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 2,87 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,12 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 428,1, observado 428,1.

**Ejemplo 46: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona**



A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,026 g, 0,12 mmol), ácido 2-(3-(trifluorometil)pirazol-1-il)acético (0,024 g, 0,12 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,060 ml, 0,43 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (0,060 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,035 g, 74 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (s, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 6,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 2,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,08 (m, 2 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 394,1, observado 394,1.

**Ejemplo 47: Síntesis de 2-(4-cloro-5-metilpirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**

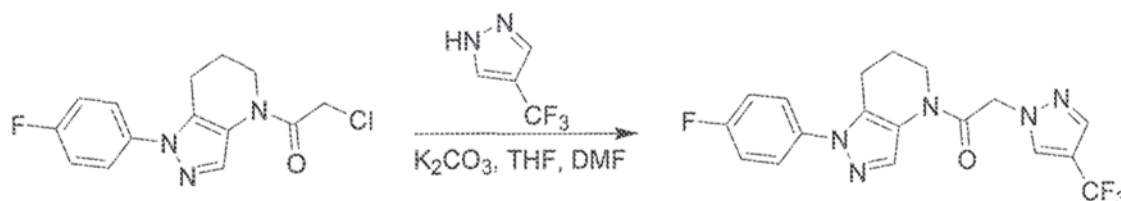


a) Una mezcla de ácido 2-(5-metilpirazol-1-il)acético (0,700 g, 5 mmol) y NCS (0,668 g, 5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 h. Después, se enfrió a ta, se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, con un gradiente de elución de MeOH al 0~20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar ácido 2-(4-cloro-5-metilpirazol-1-il)acético (0,870 g, 100 %).

b) A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,026 g, 0,12 mmol), ácido 3-(trifluorometil)pirazol-1-il)acético (0,024 g, 0,12 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,060 ml, 0,43 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (0,060 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se

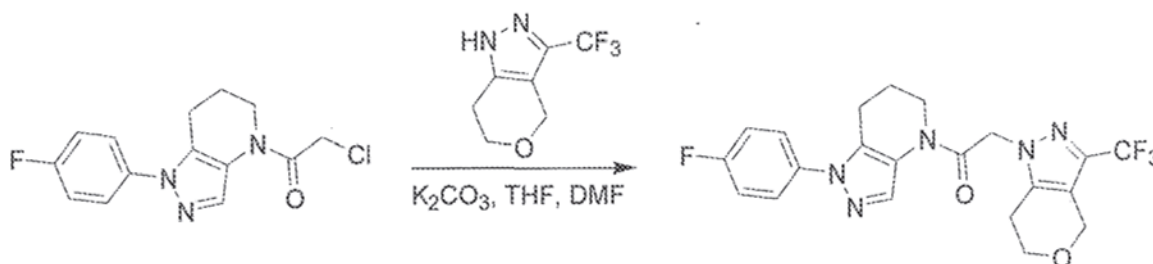
concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,025 g, 55 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,44 (dd,  $J = 8,8, 4,6$  Hz, 2 H), 7,16 (dd,  $J = 8,4, 8,4$  Hz, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 2,84 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,10 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,1, observado 374,1.

5 **Ejemplo 48: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona**

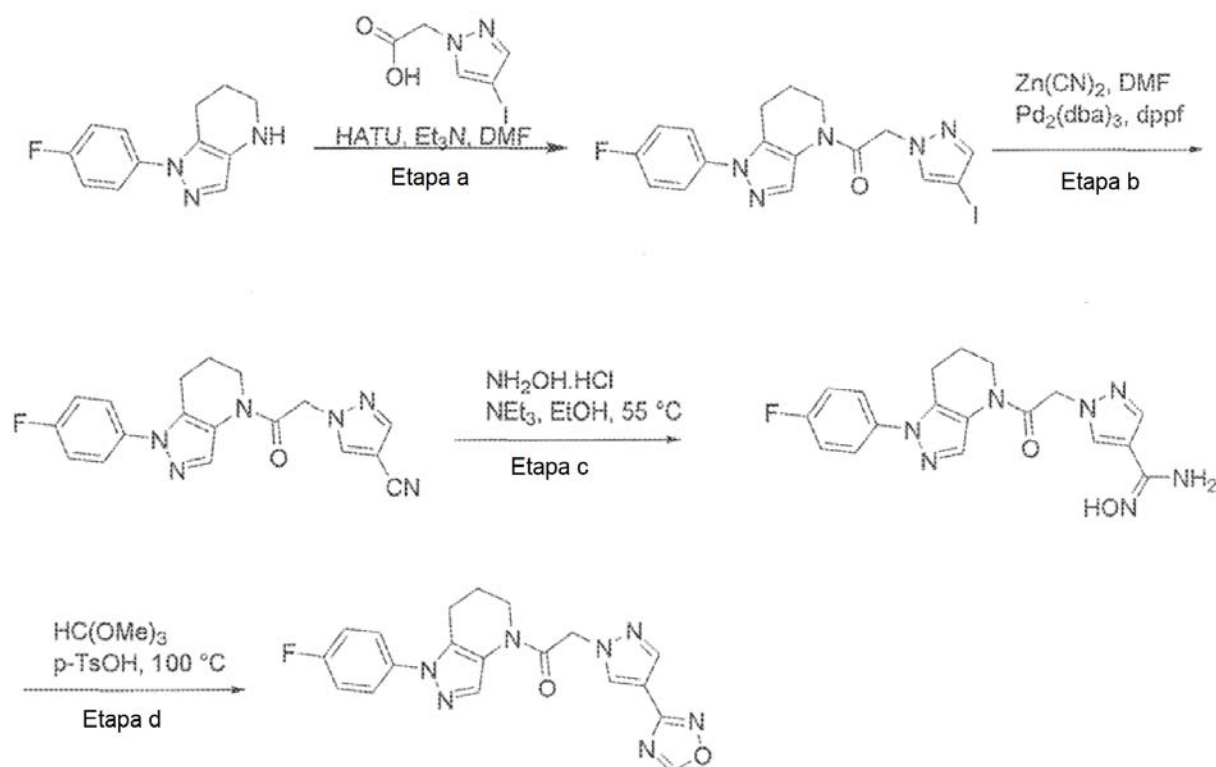


10 Una mezcla de 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,030 g, 0,22 mmol), 2-cloro-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridina-4-il]etanona (0,025 g, 0,085 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,060 g, 0,43 mmol) en THF (0,8 ml) y DMF (0,4 ml) se calentó a 65 °C durante 1 h. Después, se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,038 g, 100 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,44 (dd,  $J = 8,8, 4,6$  Hz, 2 H), 7,16 (dd,  $J = 8,8, 8,4$  Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 2,85 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,10 (m, 2 H); MS: (EP)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  394,1, observado 394,1.

15 **Ejemplo 49: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-1-il]etanona**



25 Una mezcla de 3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol (0,050 g, 0,26 mmol), 2-cloro-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridina-4-il]etanona (0,050 g, 0,17 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,130 g, 0,94 mmol) en THF (0,8 ml) y DMF (0,4 ml) se calentó a 55 °C durante 1 h. Después, se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,035 g, 55 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (s, 1 H), 7,44 (dd,  $J = 8,8, 4,6$  Hz, 2 H), 7,17 (dd,  $J = 8,8, 8,0$  Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,98 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 2,85 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,79 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 2,10 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  450,1, observado 450,1.

**Ejemplo 50: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazol-1-il]etanona**

5

a) A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,400 g, 1,83 mmol), ácido 2-(4-yodopirazol-1-il)acético (0,554 g, 2,2 mmol) y  $\text{NEt}_3$  (0,642 ml, 4,59 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (0,836 g, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 40 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, con un gradiente de elución de EtOAc al 0-30 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-(4-yodopirazol-1-il)etanona (0,82 g, 100 %).

10

15

b) Una mezcla de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-(4-yodopirazol-1-il)etanona (0,388 g, 0,86 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,151 g, 1,29 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,079 g, 0,086 mmol) y dppf (0,072 g, 0,13 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después, se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de elución de EtOAc al 0-100 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 2-(4-cianopirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (0,205 g, 68 %).

20

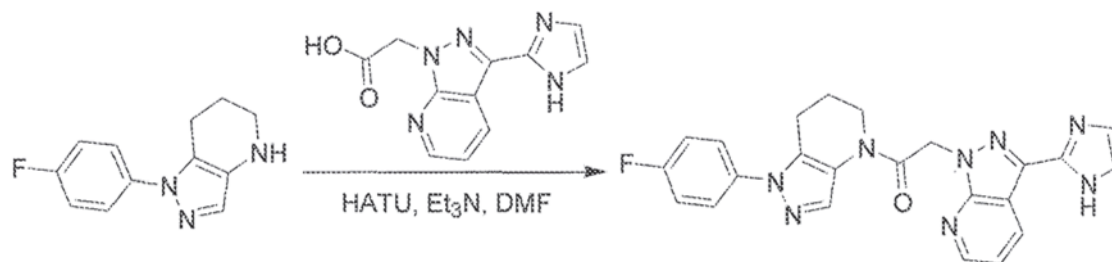
25

c) Una mezcla de 2-(4-cianopirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (0,175 g, 0,50 mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,500 g, 7,2 mmol) y  $\text{NEt}_3$  (1,00 ml, 7,1 mmol) en EtOH (3 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h. Después, se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre IPA/ $\text{CHCl}_3$  (1:2, 50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para obtener 1-[2-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-oxo-etil]-N'-hidroxi-pirazol-4-carboxamida (0,115 g, 60 %).

30

d) Una mezcla de 1-[2-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-oxo-etil]-N'-hidroxi-pirazol-4-carboxamida (0,115 g, 0,30 mmol) y  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,030 g, 0,15 mmol) en  $\text{HC}(\text{OMe})_3$  (3 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Después, se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre IPA/ $\text{CHCl}_3$  (1:2, 50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,055 g, 21 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (s, 1 H), 7,65 - 8,50 (m, 3 H), 7,44 (dd,  $J = 8,4, 4,6$  Hz, 2 H), 7,17 (dd,  $J = 9,2, 7,6$  Hz, 2 H), 5,27 (m, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,14 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 394,1, observado 394,1.

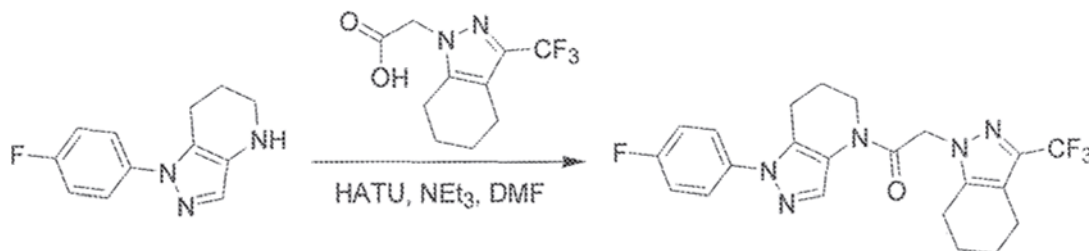
35

**Ejemplo 51: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona**

5

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,050 g, 0,23 mmol), ácido 2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il]acético (0,050 g, 0,21 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,15 ml, 1,07 mmol) en DMF (0,7 ml) se le añadió HATU (0,130 g, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre IPA/CHCl<sub>3</sub> (1:2, 100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,090 g, 96 %). <sup>1</sup>H RMN (sal TFA) (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,69 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,55 (m, 3 H), 7,28 (dd, *J* = 9,2, 8,4 Hz, 2 H), 5,89 (s, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 2,92 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,20 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>8</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 443,1, observado 443,1.

10

**Ejemplo 52: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]etanona**

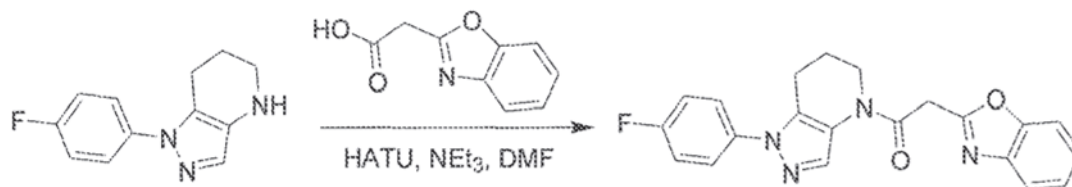
20

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,023 g, 0,11 mmol), ácido 2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]acético (0,027 g, 0,11 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,050 ml, 0,36 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,050 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre IPA/CHCl<sub>3</sub> (1:2, 50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,027 g, 55 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 2 H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 8,0 Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 2,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,61 (m, 4 H), 2,11 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 448,1, observado 448,1.

25

**Ejemplo 53: Síntesis de 2-(1,3-benzoxazol-2-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**

30



35

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,023 g, 0,11 mmol), ácido benzoxazol-2-il-acético (0,023 g, 0,13 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,060 ml, 0,43 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,050 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre IPA/CHCl<sub>3</sub> (1:2, 50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,022 g, 53 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 2,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,08 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 377,1, observado 377,1.

40

**Ejemplo 54: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-metoxi-propan-1-ona**

5

A una mezcla de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (0,045 g, 0,10 mmol) y NaH (0,030 g, 0,75 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (0,8 ml) se le añadió paraformaldehído seco (0,015 g, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,006 g, 12 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 4,6 Hz, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 5,51 (dd, *J* = 8,0, 7,2 Hz, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,35 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,09 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 486,1, observado 486,1.

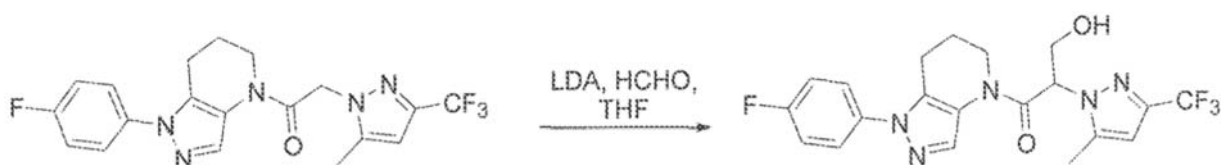
10

**Ejemplo 55: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-hidroxi-propan-1-ona**

A una mezcla de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (0,100 g, 0,23 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se le añadió LDA (0,15 ml, 0,3 mmol, 2 M en THF). Después de agitarse durante 10 min a -78 °C, se añadió paraformaldehído seco (0,020 g, 0,66 mmol, suspendido en THF). Después, la mezcla se calentó a ta durante 8 min, y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,060 g, 56 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 2 H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 5,40 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,95 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 472,1, observado 472,1.

20

25

**Ejemplo 56: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]propan-1-ona**

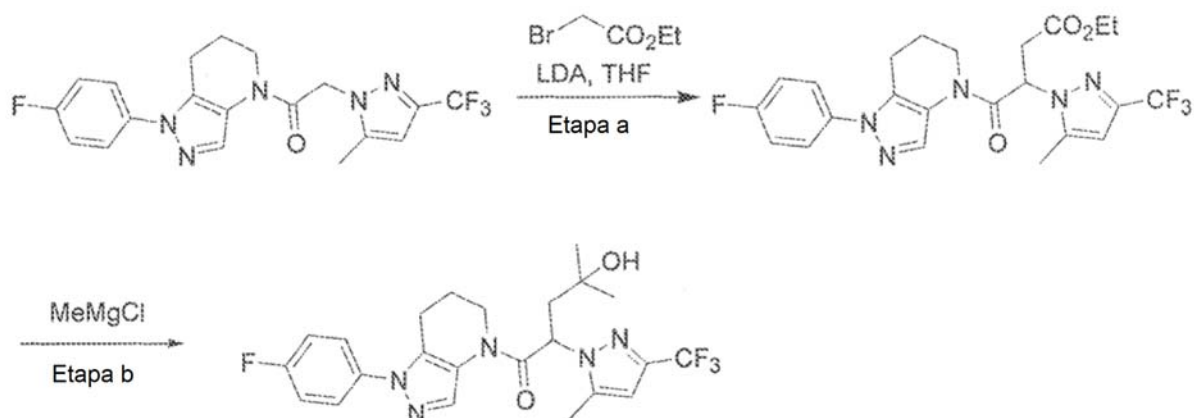
A una mezcla de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona (0,100 g, 0,25 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se le añadió LDA (0,15 ml, 0,3 mmol, 2 M en THF). Después de agitar durante 10 min a -78 °C, se añadió paraformaldehído seco (0,025 g, 0,82 mmol, suspendido en THF). Después, la mezcla se calentó a ta durante 8 min, seguido de la adición de NH<sub>4</sub>Cl sat. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,056 g, 55 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,92 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 438,1, observado 438,1.

35

40

45



**Ejemplo 57: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-4-hidroxi-4-metil-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]pirazol-1-il]pentan-1-ona**

5

a) A una mezcla de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona (0,150 g, 0,37 mmol) en THF (4 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió LDA (0,247 ml, 0,50 mmol, 2 M en THF). Después de agitar durante 10 min a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió bromoacetato de etilo (0,061 ml, 0,55 mmol). Después, la mezcla se calentó a  $ta$  durante 10 min y se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$  con un gradiente de elución de EtOAc al 0-60 %/hexanos) para proporcionar 4-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-oxo-butanoato de etilo (0,120 g, 83 %).

10

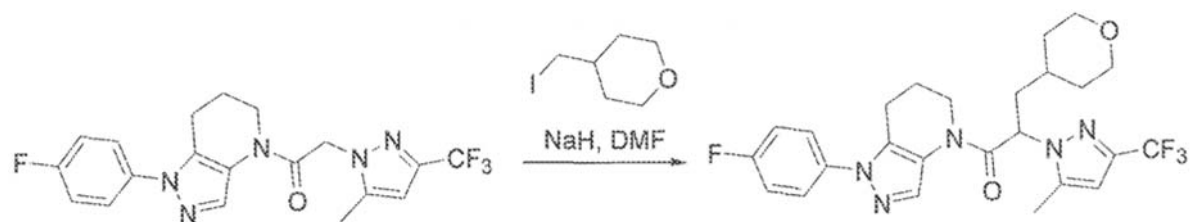
15

b) Una mezcla de 4-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-oxo-butanoato de etilo (0,028 g, 0,10 mmol) y  $\text{MeMgCl}$  (0,100 ml, 0,30 mmol, 3 M en THF) en THF (1 ml) se agitó a  $ta$  durante 10 min. Después, se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,005 g, 17 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,16 (dd,  $J = 8,8, 8,4$  Hz, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,72 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,25 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,34 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  480,1, observado 480,1.

20

**Ejemplo 58: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-tetrahidropiran-4-il-propan-1-ona**

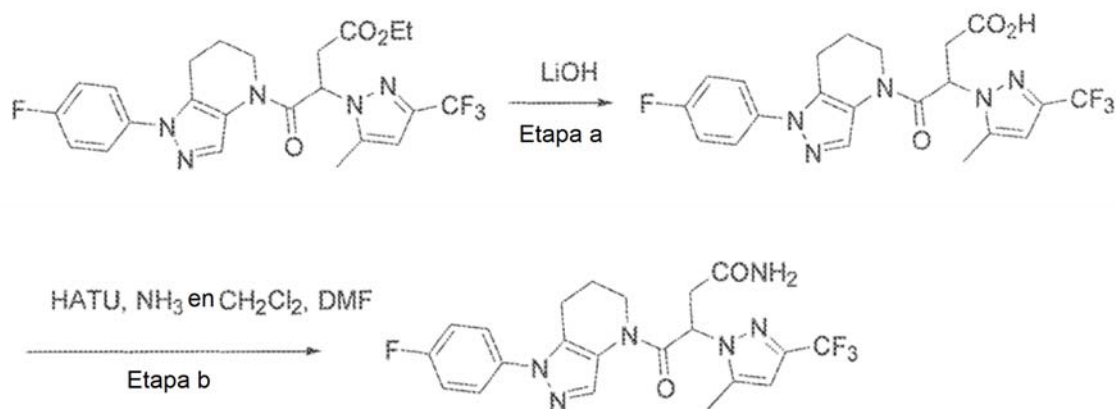
25



Una mezcla de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]etanona (0,100 g, 0,25 mmol), 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano (0,165 g, 0,75 mmol) y  $\text{NaH}$  (0,030 g, 0,75 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (0,8 ml) se agitó a  $ta$  durante 1,5 h. Después, se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,007 g, 6 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 7,43 (dd,  $J = 8,8, 4,8$  Hz, 2 H), 7,16 (dd,  $J = 8,8, 8,4$  Hz, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,20 (m, 3 H), 1,88 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  506,2, observado 506,2.

30

35

**Ejemplo 59: Síntesis de 4-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-oxo-butanamida**

5

a) Una mezcla de 4-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-oxo-butanato de etilo (0,030 g, 0,060 mmol), LiOH•H<sub>2</sub>O (0,020 g, 0,47 mmol), THF (0,4 ml), MeOH (0,4 ml) y H<sub>2</sub>O (0,2 ml) se agitó durante 30 min a ta. Después, se acidificó con HCl ac. 1 M (2 ml) y se extrajo con IPA/CHCl<sub>3</sub> (1:2, 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para producir ácido 4-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-oxo-butanico (0,029 g, 100 %).

10

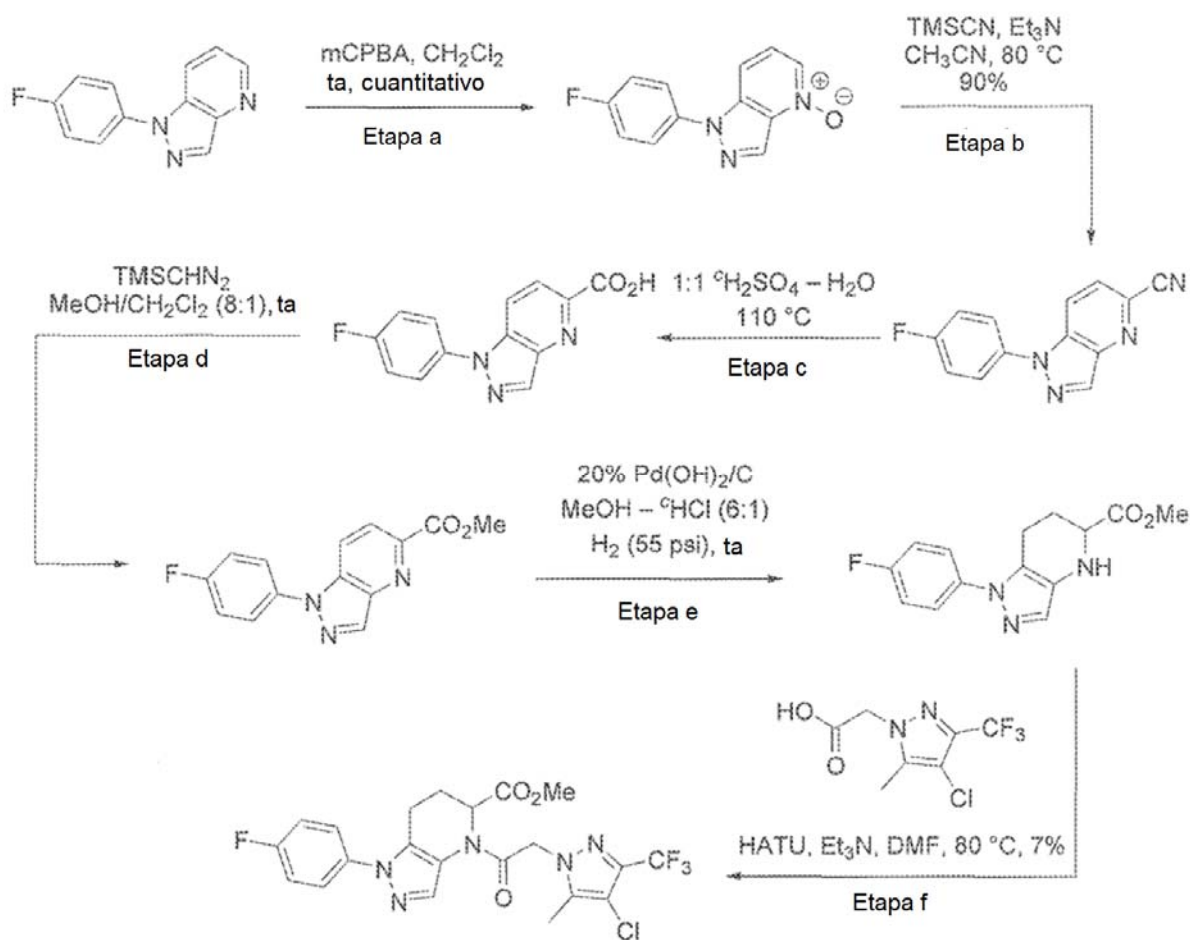
b) A una mezcla de ácido 4-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-oxo-butanico (0,029 g, 0,08 mmol) y NH<sub>3</sub> (0,3 ml, sat. en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en DMF (0,6 ml) se le añadió HATU (0,040 g, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se inactivó con agua. La mezcla se repartió entre IPA/CHCl<sub>3</sub> (1:2, 50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,014 g, 37 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 9,2, 4,6 Hz, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 8,0 Hz, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,92 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,98 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 465,1, observado 465,1.

15

20

**Ejemplo 60: Síntesis de 4-[2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]acetil]-1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo**

25



5 a) A una solución enfrida de 1-(4-fluorofenil)pirazolo[4,3-b]piridina (1 g, 4,67 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió mCPBA (75 %, 1,2 g, 5,14 mmol) en una porción. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto deseado (1,1 g, 4,7 mmol, rendimiento cuantitativo).

10 b) A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-oxo-pirazolo[4,3-b]piridin-4-ilo (916 mg, 4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se le añadieron TMSCN (800 µl, 6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (556 µl, 4 mmol) y se agitó a 80 °C durante una noche. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 80 % en hexanos) para dar el producto deseado (857 mg, 3,6 mmol), 90 %.

15 c) Se añadió agua (10 ml) a 1-(4-fluorofenil)pirazolo[4,3-b]piridina-5-carbonitrilo (600 mg, 2,52 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C seguido de la adición lentamente gota a gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (10 ml). La solución transparente de color amarillento obtenida se agitó entonces a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición lenta gota a gota de NaOH 10 N con agitación hasta que alcanzó un pH 5-6. El sólido de color blanco resultante se filtró y se lavó con agua (30 ml) y heptanos (50 ml), y después se secó a alto vacío para obtener el producto en bruto deseado (700 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

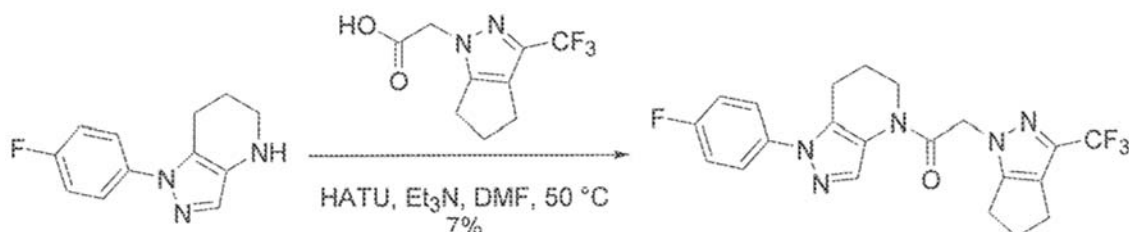
20 d) A ácido 1-(4-fluorofenil)pirazolo[4,3-b]piridina-5-carboxílico (650 mg, 2,5 mmol) se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y MeOH (5 ml) seguido de TMSCHN<sub>2</sub> (2 M en Et<sub>2</sub>O, 10 ml, exceso) gota a gota. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto deseado (750 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 e) Se añadieron MeOH (6 ml) y HCl 12 N (1 ml) a 1-(4-fluorofenil)pirazolo[4,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo

(100 mg, 0,37 mmol) seguido de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % sobre carbono (100 mg, exceso) y la mezcla resultante se agitó en gas H<sub>2</sub> (55 psi (379,21 kPa)) en un agitador Parr a temperatura ambiente durante 36 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho pequeño de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto deseado (30 mg) que se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

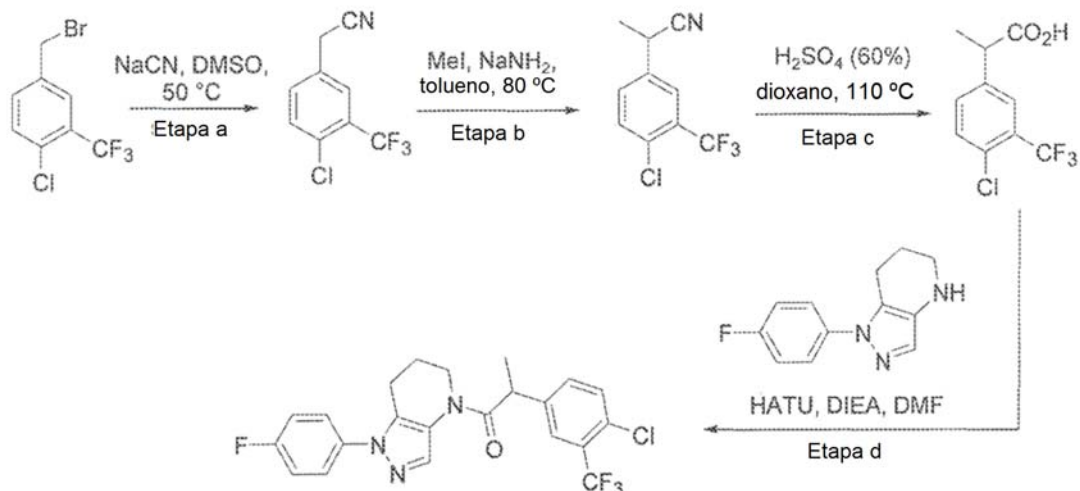
f) A una solución de ácido 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]acético (20 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (50 µl, 0,219 mmol), HATU (55 mg, 0,145 mmol) seguido de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (20 ml, 0,073 mmol) a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se agitó a 80 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (0,004 g, 0,008 mmol, 7 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,52 (2H, dd, *J* = 5, 9 Hz), 7,26 (2H, t, 8,6, *J* = 17,2 Hz), 5,3 (2H, dd, *J* = 17,2, 69,2 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,80-2,82 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,17 (m, 2H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 500,1, observado 500,1.

**Ejemplo 61: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]pirazol-1-il]etanona**



A una solución de ácido 2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]pirazol-1-il]acético (83 mg, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (75 µl, 0,525 mmol), HATU (160 mg, 0,42 mmol), seguido de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (77 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se agitó a 50 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (0,011 g, 0,025 mmol, 7 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,35 (t, 2H, *J* = 8,6, 17,6 Hz), 5,38 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, *J* = 6,3, 12,5 Hz), 2,66 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); MS: (EP) *m/z* calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 434,2, observado 434,1.

**Ejemplo 62: Síntesis de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]propan-1-ona**



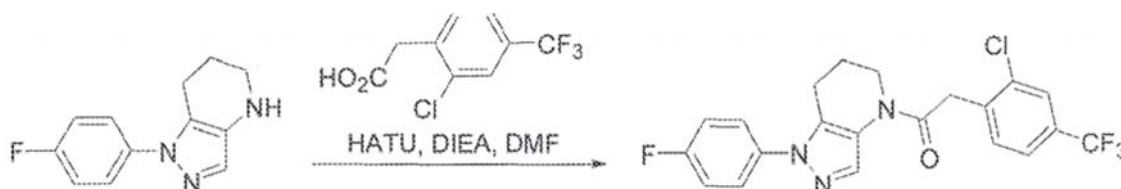
a) A una solución de 4-(bromometil)-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (3,94 g, 14,4 mmol) en DMSO (29 ml) se le añadió NaCN (1,06 g, 21,6 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 100 ml que contenía hielo-agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (2,5 g, 79 %).

b) A una mezcla de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acetoniitrilo (2,0 g, 9,1 mmol) y yoduro de metilo (1,29 g, 9,1 mmol) en tolueno (20 ml) a 80 °C se le añadió lentamente NaNH<sub>2</sub> (428 mg, 11 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-15 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (500 mg, 24 %).

c) A una solución de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propanoniitrilo (450 mg, 1,93 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió ácido sulfúrico (60 %, 6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (350 mg, 72 %).

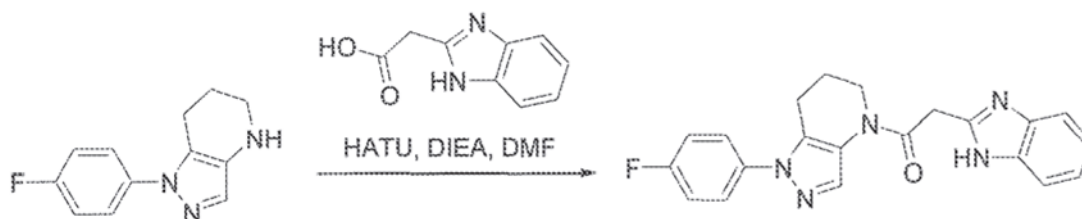
d) A una mezcla de ácido 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propanoico (47 mg, 0,184 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (40 mg, 0,184 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron base de Hunig (59 mg, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio (HATU) (77 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 29 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,48-7,42 (m, 4 H), 7,16-7,11 (m, 2 H), 4,11 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 2,77 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 452,1, observado 452,1.

#### Ejemplo 63: Síntesis de 2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona



A una mezcla de ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético (59 mg, 0,23 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (50 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron base de Hunig (59 mg, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio (HATU) (96 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 25 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 0,8 H), 7,70 (s, 1 H), 7,56-7,44 (m, 4 H), 7,38 (s, 0,2 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,08 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 438,1, observado 438,1.

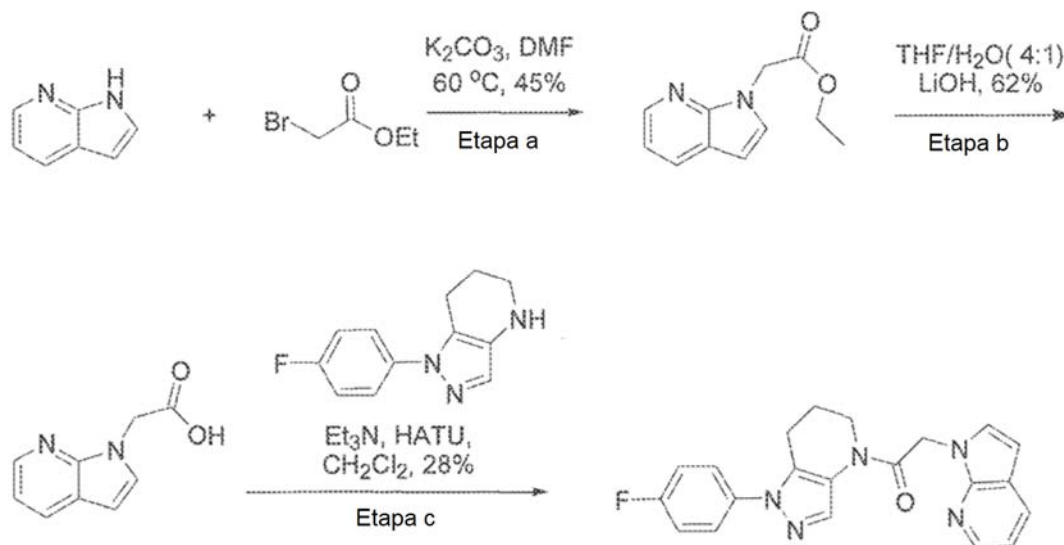
#### Ejemplo 64: Síntesis de 2-[1H-benzoimidazo-2-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona



A una mezcla de ácido (1H-benzimidazol-2-il)acético (41 mg, 0,23 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (50 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron de Hunig (59 mg, 0,46 mmol) y

hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio (HATU, 96 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, 23 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (s, 0,8 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,61 (s, 0,2 H), 7,52-7,43 (m, 2 H), 7,36-7,29 (m, 3 H), 7,23-7,14 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 2,13 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  376,1, observado 376,1.

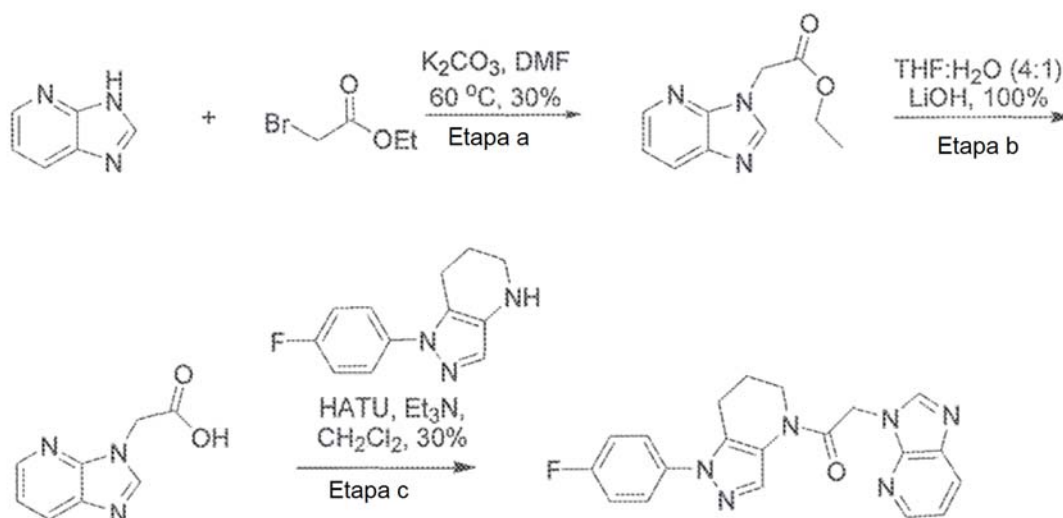
**Ejemplo 65: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]-2-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il-etanona**



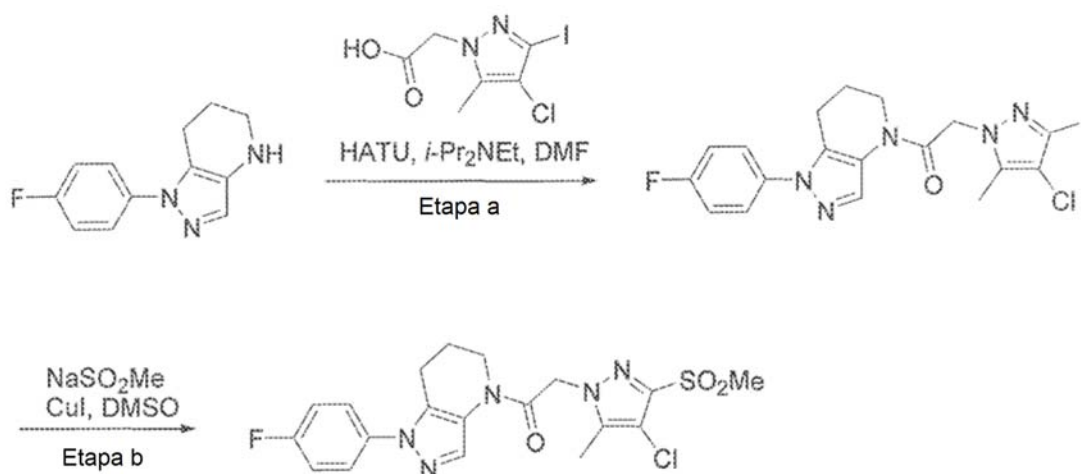
a) Una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (471,2 mg, 4,0 mmol), 2-bromoacetato de etilo (530  $\mu\text{l}$ , 4,8 mmol) y carbonato potásico (667,9 mg, 4,8 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua, y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Después, la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 40 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (371,5 mg, 1,8 mmol, 45 %).

b) Una mezcla de 2-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilacetato de etilo (371,5 mg, 1,8 mmol) e hidróxido de litio (87,9 mg, 3,6 mmol) en una mezcla de THF (4 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 3 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 ml), y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (200,2 mg, 1,1 mmol), 62 %).

c) Una mezcla de ácido 2-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilacético (51,2 mg, 0,24 mmol), 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*b*]piridina (50,3 mg, 0,29 mmol), trietil amina (200  $\mu\text{l}$ , 1,4 mmol) y HATU (110,7 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 70 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (25,9 mg, 0,07 mmol, 28 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (s, 0,8 H), 8,30 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1 H), 7,94 (dd,  $J = 7,2, 1,6$  Hz, 1 H), 7,81 (s, 0,2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,36 (d,  $J = 3,6$  Hz, 0,8 H), 7,31 (d,  $J = 3,6$  Hz, 0,2 H), 7,18 (m, 2 H), 7,09 (dd,  $J = 7,6, 4,8$  Hz, 1 H), 6,58 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 5,44 (s, 0,2 H), 5,32 (s, 0,8 H), 3,91 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); MS: (ES) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  376,1, observado 376,1.

**Ejemplo 66: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona**

- 5 a) Una mezcla de 3H-imidazo[4,5-b]piridina (952,7 mg, 8,0 mmol), 2-bromoacetato de etilo (1,0 ml, 9,6 mmol) y carbonato potásico (1,37 g, 9,6 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua, y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 100 % a MeOH al 10 % en EtOAc) para proporcionar el producto deseado (489,3 mg, 2,4 mmol), 30 %).
- 10 b) Una mezcla de 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilacetato de etilo (400,3 mg, 1,9 mmol) e hidróxido de litio (96,7 mg, 4,0 mmol) en una mezcla de THF (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 3 N. Después, la solución acuosa se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 15 c) Una mezcla de ácido 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilacético (251,7 mg, exceso), 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (42,7 mg, 0,23 mmol), trietil amina (200 µl, 1,4 mmol) y HATU (87,9 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 10 % en EtOAc) para proporcionar el producto deseado (26,1 mg, 0,07 mmol, 30 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,50 (s, 0,8 H), 8,25 (s, 0,2 H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,46 (s, 0,2 H), 5,33 (s, 0,8 H), 3,95 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,15 (m, 2H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 377,1, observado 377,1.
- 20
- 25
- 30

**Ejemplo 67: Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-3-(metilsulfonil)pirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**

5

10

a) A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il (303 mg, 1,40 mmol), ácido 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]acético (420 mg, 1,40 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1 ml, 7,0 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (583 mg, 1,54 mmol). Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa de EtOAc se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (480 mg, 70 %) se usó directamente en la siguiente etapa.

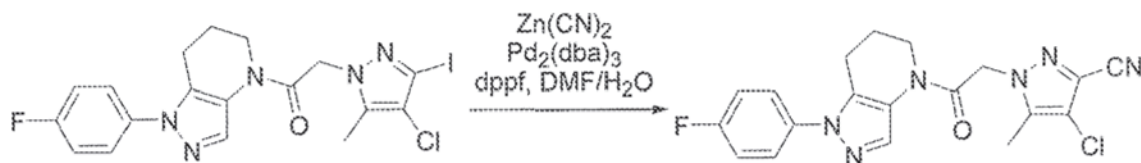
15

20

b) Una mezcla de 2-(4-cloro-5-metil-3-yodopirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (85 mg, 0,17 mmol), NaSO<sub>2</sub>Me (52 mg, 0,51 mmol), CuI (98 mg, 0,51 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa de EtOAc se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (42 mg, 55 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1 H), 7,60 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,9, 8,1 Hz, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,28 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,00 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 452,1, observado 452,0.

**Ejemplo 68: Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-3-cianopirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**

25

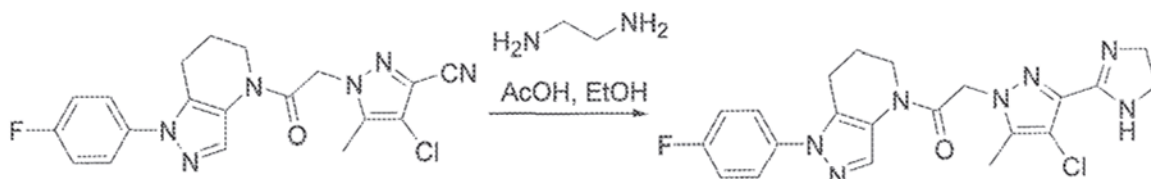


30

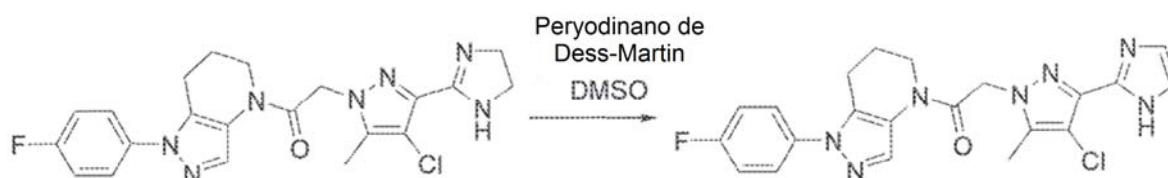
35

Una mezcla de 2-(4-cloro-5-metil-3-yodopirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (430 mg, 0,86 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (151 mg, 1,3 mmol), dppf (72 mg, 0,14 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (79 mg, 0,09 mmol) en DMF (10 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa de EtOAc se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>MeOH (3 x 5 ml) para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (250 mg, 72 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1 H), 7,58 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 8,1 Hz, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 2,84 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,00 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 399,1, observado 399,1.

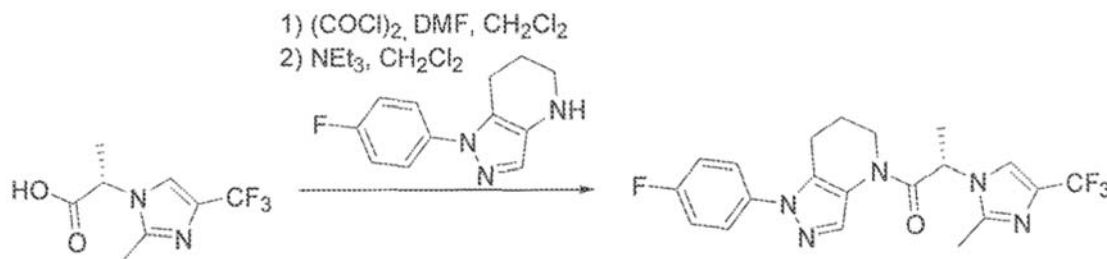


**Ejemplo 69: Síntesis de sal del ácido 2-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona trifluoroacético**

5 Una mezcla de 2-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (150 mg, 0,38 mmol), etileno diamina (2 ml) y ácido acético (0,3 ml) en etanol (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) dio la sal del ácido 2-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona trifluoro-acético en forma de un polvo de color blanco (84 mg, 51 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,58 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,7, 8,1 Hz, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 3,92 (s, 4H), 3,82 (m, 2 H), 2,89 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,01(m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>7</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 442,2, observado 442,1.

**Ejemplo 70: Síntesis de 2-[4-cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona**

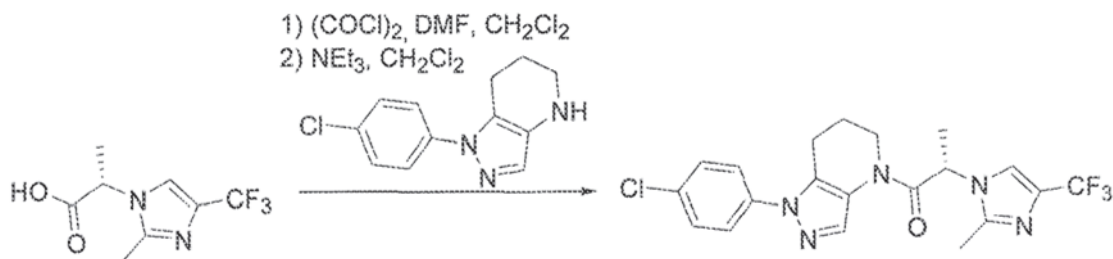
20 Una mezcla de 2-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona (45 mg, 0,1 mmol), peryodinano de Dess-Martin (80 mg, 0,2 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 2-[4-cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]etanona en forma de un polvo de color blanco (32 mg, 73 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09 (s, 1 H), 7,60 (s, 2H), 7,52 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,8, 8,3 Hz, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,95 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>7</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 440,1, observado 440,1.

**Ejemplo 71: Síntesis de (2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propan-1-ona**

35 A una solución de ácido (2S)-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,020 g, 0,09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,040 ml, 0,46 mmol) y DMF (1 gota). Después de 20 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se añadió en otro matraz que contenía 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (0,028 g, 0,13 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,060 ml, 0,43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0 - 8 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 44 %, sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (sal TFA) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,70 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,2, 8,8 Hz, 2 H), 7,20 (dd, J = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 5,61 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 2,84 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,15 (m, 2 H), 1,84 (d,

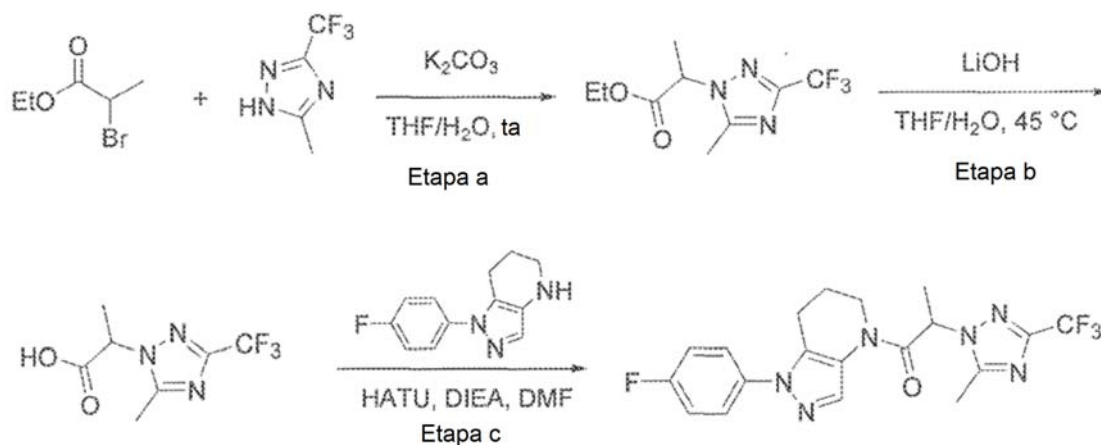
$J = 7,2$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{19}F_4N_5O$   $[M + H]^+$  (forma libre) 422,1, observado 422,1; Los compuestos del título se analizaron por cromatografía quiral de fase normal (RegisPack, 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros, cat. n.º 793104, DEA al 0,1 %/IPA, 0,7 ml/min). El (S)-enantiómero (principal) tuvo un tiempo de retención de 7,2 min, y el (R)-enantiómero (menor) tuvo un tiempo de retención de 6,2 min (aislado en 19:1 er).

5 **Ejemplo 72: Síntesis de (2S)-1-[1-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propan-1-ona**



10 A una solución de ácido (2S)-2-(2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,020 g, 0,09 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1,5 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,050 ml, 0,58 mmol) y DMF (1 gota). Después de 20 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se añadió en otro matraz que contenía 1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b]piridina (0,028 g, 0,13 mmol) y  $NEt_3$  (0,050 ml, 0,35 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se inactivó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , MeOH al 0 - 6 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 32 %, sal TFA) en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (forma libre) (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 7,44 (m, 4 H), 7,42 (dd,  $J = 9,2, 8,8$  Hz, 2 H), 7,37 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 5,21 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 2,86 (dd,  $J = 6,4, 6,4$  Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,72 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O$   $[M + H]^+$  (forma libre) 438,1, observado 438,1; Los compuestos del título se analizaron por cromatografía quiral de fase normal (RegisPack, 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros, cat. n.º 793104, DEA al 0,1 %/IPA, 0,7 ml/min). El (S)-enantiómero (principal) tuvo un tiempo de retención de 8,4 min, y el (R)-enantiómero (menor) tuvo un tiempo de retención de 6,4 min (aislado en 18:1 er).

25 **Ejemplo 73: Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona**



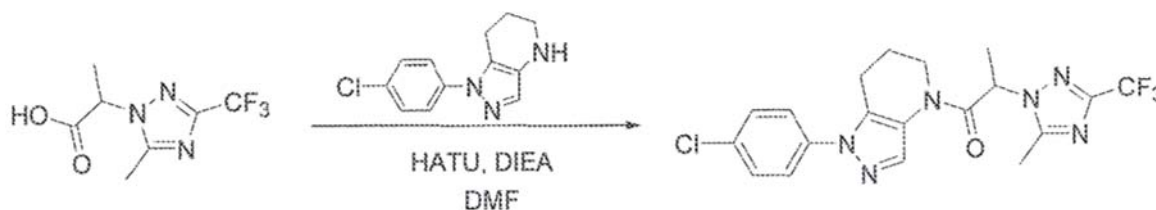
30 a) Una solución de 2-bromopropionato de etilo (3,16 g, 17,5 mmol), 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (2,20 g, 14,6 mmol) y  $K_2CO_3$  (4,00 g, 29,1 mmol) en THF/ $H_2O$  (2:1,30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado (4,0 g) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 b) El material en bruto de la etapa a en THF (40 ml) se trató con LiOH 2 N (15 ml, 30 mmol) a 45 °C durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua (20 ml), se ajustó a pH 2 con  $H_2SO_4$  1 M, y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el ácido deseado (2,56 g, 10,2 mmol, 70 % en dos etapas) en forma de un sólido incoloro.

40

c) A una mezcla de ácido 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]propanoico (0,051 g, 0,23 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,050 g, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron base de Hunig (0,059 g, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio (HATU) (0,096 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,029 g, 0,069 mmol, 30 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1 H), 7,44 (ddd, *J* = 10,4, 5,2, 2,8 Hz, 2 H), 7,21 - 7,10 (m, 2 H), 5,61 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H); 3,77 (ddd, *J* = 12,6, 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 3,52 (ddd, *J* = 12,5, 8,4, 3,0 Hz, 1 H), 2,82 (td, *J* = 6,4, 2,4 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3H), 2,10-1,80 (m, 5 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub> O[M + H]<sup>+</sup> 423,1, observado 422,9.

**Ejemplo 74: Síntesis de 1-[1-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona**



A una mezcla de ácido 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]propanoico (0,048 g, 0,21 mmol) y 1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,050 g, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron base de Hunig (0,055 g, 0,42 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio (HATU) (0,090 g, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,028 g, 0,063 mmol, 30 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1 H), 7,43 (s, 4 H), 5,60 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 3,77 (ddd, *J* = 12,6, 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 3,52 (ddd, *J* = 12,3, 8,3, 3,0 Hz, 1 H), 2,84 (tt, *J* = 6,9, 3,3 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3H), 2,09 - 1,81 (m, 5 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub> O[M + H]<sup>+</sup> 439,1, observado 438,9.

**Ejemplo 75**

Este ejemplo ilustra la evaluación de la actividad biológica asociada con los compuestos de interés (compuestos candidatos) de la invención.

MATERIALES Y MÉTODOS

**A. Células**

1. Células que expresan CCR1

*a) Células THP-1*

Se obtuvieron células THP-1 de la ATCC (TIB-202) y se cultivaron en forma de suspensión en medio RPMI-1640 complementado con L-glutamina 2 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico, 4,5 g/l de glucosa, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM, 0.05. 2-mercaptoetanol y FBS al 10 %. Las células se cultivaron con un 5 % de CO<sub>2</sub>/95 % de aire, humedad del 100 % a 37 °C y se subcultivaron dos veces a la semana a razón de 1:5 (las células se cultivaron en un intervalo de densidad de 2 x 10<sup>5</sup> a 2 x 10<sup>6</sup> células/ml) y se recogieron a razón de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Las células THP-1 expresan CCR1 y pueden usarse en ensayos de unión a CCR1 y funcionales.

*b) Monocitos humanos aislados*

Se aislaron monocitos a partir de capas leucocíticas humanas usando el sistema de aislamiento de perlas Miltenyi (Miltenyi, Auburn, CA). Brevemente, después de una separación en gradiente de Ficoll para aislar células mononucleares de sangre periférica, las células se lavaron con PBS y los glóbulos rojos se lisaron usando procedimientos estándar. Las células restantes se marcaron con anticuerpos anti-CD14 acoplados a perlas magnéticas (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Las células marcadas se pasaron a través de AutoMACS (Miltenyi, Auburn, CA) y se recogió la fracción positiva. Los monocitos expresan CCR1 y pueden usarse en los ensayos de unión a CCR1 y funcionales.

## B. Ensayos

### 1. Inhibición de la unión al ligando CCR1

5 Las células que expresan CCR1 se centrifugaron y resuspendieron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y con albúmina sérica bovina al 0,2 %) a una concentración de 5 x 10<sup>6</sup> células/ml para células THP-1 y 5 x 10<sup>5</sup> para monocitos. Los ensayos de unión se establecieron de la siguiente manera. Se añadieron 0,1 ml de células (5 x 10<sup>5</sup> de células THP-1/pocillo o 5 x 10<sup>4</sup> monocitos) a las placas de ensayo que contenían los compuestos, dando una concentración final de ~2-10 µM de cada compuesto para cribado  
 10 (o parte de una respuesta a la dosis para las determinaciones de CI<sub>50</sub> del compuesto). Luego, se añadieron en tampón de ensayo 0,1 ml de MIP-1α marcado con <sup>125</sup>I (obtenido de Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) o 0,1 ml de CCL15 marcado con <sup>125</sup>I/leucotactina (obtenido como radiomarcado personalizado por Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) diluido en tampón de ensayo hasta una concentración final de ~50 pM, produciendo ~30.000 cpm por pocillo, (usando MIP-1α marcado con <sup>125</sup>I con células THP-1 y CCL15 marcado con <sup>125</sup>I/leucotactina con monocitos), las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4 ° C en una plataforma vibratoria. Las reacciones se aspiraron en filtros de vidrio GF/B empapados previamente en una solución de polietilimina al 0,3 % (PEI), en un recolector de células de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió fluido de centelleo (40 µl; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radioactividad en un contador de centelleo Topcount (Packard Instruments). Se usaron pocillos de control que  
 15 contenían solo diluyente (para recuentos totales) o exceso de MIP-1α o MIP-1β (1 µg/ml, para unión no específica) para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. Se usó el programa informático Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, CA) para calcular los valores de CI<sub>50</sub>. Los valores de CI<sub>50</sub> son aquellas concentraciones requeridas para reducir la unión de MIP-1α marcado al receptor en un 50 %. (Para más descripciones de la unión al ligando y otros ensayos funcionales, véanse Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 274:21569-21574 (1999), Penfold, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:9839-9844 (1999), y Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 272:28206-28209 (1997)).  
 20  
 25

### 2. Movilización de calcio

30 Para detectar la liberación de depósitos intracelulares de calcio, se incubaron células (THP-1 o monocitos) con 3 µM de colorante INDO-1AM (Molecular Probes; Eugene, OR) en medio celular durante 45 minutos a temperatura ambiente y se lavaron con una solución salina tamponada con fosfato (PBS). Después de la carga de INDO-1AM, las células se resuspendieron en tampón de flujo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1 %). La movilización de calcio se midió usando un espectrofotómetro Photon Technology International (Photon Technology International; Nueva Jersey) con excitación a 350 nm y grabación simultánea dual de emisión de fluorescencia a 400 nm y 490 nm. Los niveles relativos de calcio intracelular se expresaron como la relación de emisión de 400 nm/490 nm. Los experimentos se realizaron a 37 °C con mezcla constante en cubetas, cada una con 10<sup>6</sup> células en 2 ml de tampón de flujo. Los ligandos de quimioquinas pueden usarse en un intervalo de 1 a 100 nM. La relación de emisión se trazó a lo largo del tiempo (típicamente 2-3 minutos). Se añadieron compuestos bloqueantes de ligando candidato (hasta 10 µM) a los 10 segundos, seguido de quimioquinas a los 60 segundos (es decir, MIP-1α, R&D Systems; Minneapolis, MN) y quimioquina de control (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) a 150 segundos.  
 35  
 40

### 3. Ensayos de quimiotaxis

45 Los ensayos de quimiotaxis se realizaron utilizando filtros revestidos de policarbonato de poro de 5 µm, revestidos con polivinilpirrolidona en cámaras de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe, Gaithersburg, MD) usando tampón de quimiotaxis (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1 %). Los ligandos de quimioquina CCR1 (es decir, MIP-1α, CCL15/leucotactina; R&D Systems; Minneapolis, MN) se usan para evaluar la inhibición mediada por los compuestos de la migración mediada por CCR1. Otras quimiocinas (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) se usan como controles de especificidad. La cámara inferior se cargó con 29 µl de quimiocina (es decir, CCL15/leucotactina 0,1 nM) y diversas cantidades de compuesto; la cámara superior contenía 100.000 células THP-1 o monocitos en 20 µl. Las cámaras se incubaron durante 1-2 horas a 37°C y se cuantificó el número de células en la cámara inferior mediante recuentos directos de células en cinco campos de alta potencia por pocillo mediante el ensayo CyQuant (Molecular Probes), un método de tinte fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y midiendo con un dispositivo Spectrafluor Plus (Tecan). Se usó el programa informático Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, CA) para calcular los valores de CI<sub>50</sub>. Los valores de CI<sub>50</sub> son aquellas concentraciones de compuesto necesarias para inhibir el número de células que responden en un 50 % a un agonista de CCR1.  
 50  
 55

### 4. Eficacia *in vivo*

60 a) Modelo de conejo de inflamación articular destructiva

Se llevó a cabo un estudio con LPS en conejos esencialmente como se describe en Podolin, et al. J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002). Se trató a conejos New Zealand hembra (de aproximadamente 2 kilogramos) por vía intraarticular en ambas rodillas con LPS (10 ng). El compuesto de interés, por ejemplo, 1,016, (formulado en metocel al 1 %) o vehículo (metocel al 1 %) se dosificó por vía oral en un volumen de dosis de 5 ml/kg en dos instantes (2 horas antes de la inyección intraarticular de LPS y 4 horas después de la inyección intraarticular de LPS). Dieciséis  
 65

horas después de la inyección de LPS, se efectuó un lavado de las rodillas y se efectuaron recuentos de las células. Se determinaron efectos beneficiosos del tratamiento mediante la reducción en el número de células inflamatorias reclutadas en el fluido sinovial inflamado de las articulaciones de la rodilla. El tratamiento con el compuesto de interés dio como resultado una reducción significativa en las células inflamatorias reclutadas.

5

b) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno

Se llevó a cabo un estudio de 17 días de desarrollo de artritis por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un compuesto de interés en la inflamación clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para las pruebas preclínicas de numerosos agentes contra la artritis (véase Trentham, et al., J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendele, et al., Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, et al., Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición fiable y una progresión de una inflamación poliarticular robusta, fácilmente medible, una destrucción del cartílago marcada asociada con formación de pannus y una formación de leve a moderada de resorción ósea y proliferación de hueso perióstico.

10

15

Se anestesió a ratas Lewis hembra (de aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyectó adyuvante incompleto de Freund que contenía 2 mg/ml de colágeno de tipo II bovino en la base de la cola y en dos sitios en la espalda en los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. Se dosifica a diario un compuesto de interés por vía subcutánea desde el día 0 hasta el día 17 en una dosis eficaz. Se toman mediciones del diámetro de la articulación del tobillo con un calibre y como medida de eficacia se toma una inflamación reducida de la articulación.

20

Modelo murino de enfermedad dermatológica

Pueden evaluarse los compuestos de la invención en el modelo murino de hipersensibilidad dérmica de tipo retrasada inducida por oxazolona. Brevemente, se sensibilizó a ratones BALB/c de 8-10 semanas por vía tópica con una solución al 1 % de oxazolona disuelta en etanol sobre sus abdómenes rasurados en el día 0. El día 6 después de la sensibilización, se dosificó a los ratones por vía oral vehículo o dosis crecientes de un compuesto de la invención inmediatamente antes de o 4 horas después de la exposición tópica con una solución al 0,5 % de oxazolona en etanol en la oreja derecha. Al día siguiente (día 7) se midió el grosor de la oreja usando para la medida un calibre. Los animales tratados con compuesto tuvieron una inflamación de la oreja significativamente reducida en comparación con los controles tratados con vehículo, lo que indica una reducción mediada por el compuesto en la hipersensibilidad dérmica inducida por oxazolona.

30

35 Modelo de asma murino

Pueden evaluarse los compuestos de la invención en el modelo murino de asma alérgica. El asma se induce en ratones BALB/c de 8 - 10 semanas se edad sensibilizando a los ratones con OVA en adyuvante de alumbre en los días 0 y 10. El día 20, se expone a los ratones a OVA en PBS por vía intranasal para desencadenar la inflamación de las vías respiratorias. Se trata a los grupos de ratones con vehículo o con dosis crecientes de un compuesto de la invención, comenzando en el día 20 y hasta el día 23. Se analizó a los animales en el día 23 después de la exposición a OVA por vía intranasal respecto de infiltrados celulares en el lavado broncoalveolar (BAL). Una reducción significativa en el número de leucocitos en el BAL en relación con los ratones tratados con vehículo indica que el compuesto es eficaz en este modelo.

45

Modelo murino de cáncer

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR1 para el tratamiento de neoplasias malignas. Puede trasplantarse a cepas de ratones normales una serie de líneas tumorales de ratón bien caracterizadas, incluyendo EL4 de timoma de ratón, que se ha transfectado con OVA para permitir una fácil evaluación de respuestas contra antígenos específicos del tumor después de la vacunación con OVA. Se evalúa la eficacia del antagonista de CCR1 en tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos de tumor del modo siguiente: Una serie de ratones recibe adicionalmente PBS y Tween al 0,5 % por vía i.p. poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR1 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración, poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL4, anticuerpos anti-IFN-g, IL4 o TNF, administrados por vía i.p. poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. La eficacia se controla mediante crecimiento tumoral frente a regresión. En el caso del modelo de timoma EL4 transfectado con OVA, pueden medirse respuestas citolíticas específicas de OVA estimulando células drenadas del nódulo linfático con OVA *in vitro* y midiendo la citotoxicidad específica de antígeno a las 72 horas.

55

60

Modelo murino de enfermedades inflamatorias del intestino

65

El ratón con supresión génica de MDR1a, que carece del gen de P-glicoproteína, desarrolla espontáneamente

colitis en condiciones específicas libres de patógenos. La patología en estos animales se ha caracterizado como una inflamación mediada por linfocitos T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en seres humanos. La enfermedad comienza a desarrollarse normalmente aproximadamente a las 8-10 semanas después de nacer. Sin embargo, las edades a las que surge la enfermedad y el nivel de penetración último normalmente varían de manera considerable entre los distintos animalarios. En un estudio usando el modelo de ratón con supresión génica de MDR1a, puede evaluarse un antagonista de CCR1 desde una perspectiva profiláctica o terapéutica dependiendo del tiempo de administración. Se dosifica a ratones hembra (n = 34) un compuesto de interés según sea adecuado para el compuesto, por ejemplo, a diario por vía subcutánea a una dosis eficaz. El estudio evalúa el retraso en el crecimiento asociado con la EII y la puntuación de la evacuación e irritación anal. Un compuesto que reduce la evacuación y la irritación anal o que inhibe el retraso del crecimiento asociado con la EII indica que el compuesto es eficaz para esta indicación.

Modelo murino de tumores sólidos

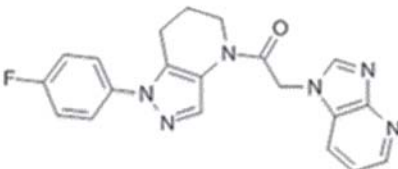
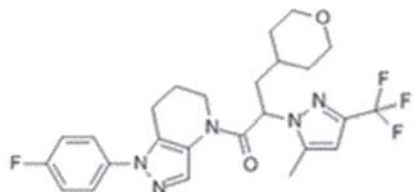
El modelo de tumor RENCA de ratón imita con precisión el progreso del carcinoma de células renales en humanos adultos en referencia a la metástasis espontánea al pulmón y sirve como modelo para tumores sólidos. Se inocula a ratones BALB/c de 6-8 semanas de edad aproximadamente 5e5 células RENCA (adenocarcinoma renal de ratón; n.º de cat. de la ATCC CRL-2947) por debajo de la cápsula renal y se observa el crecimiento del tumor renal durante 22 días, observándose metástasis al pulmón tan pronto como en el día 15. Se administra a los animales vehículo o un compuesto de la invención, por ejemplo, a diario por vía subcutánea, desde el momento de la implantación del tumor para vigilar los efectos en el crecimiento primario o en un momento posterior (por ejemplo, el día 7) para vigilar el efecto del compuesto en la metástasis. Las áreas de tumor primario se miden dos veces a la semana usando calibres mecánicos. Los volúmenes tumorales se calculan por medio de la fórmula  $v = \frac{a^2b}{6}$ , donde a es el diámetro mayor y b es el segundo diámetro mayor perpendicular a A. Una reducción en el volumen tumoral o en la incidencia de metástasis indica que el compuesto es eficaz para esta indicación.

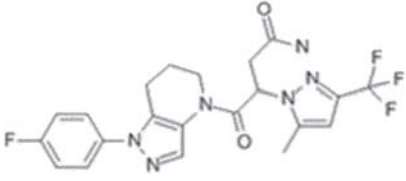
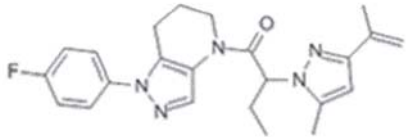
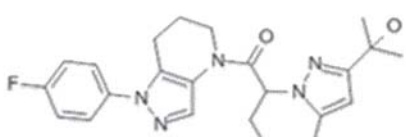
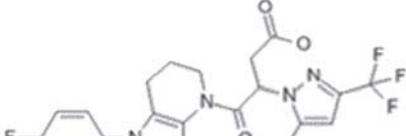
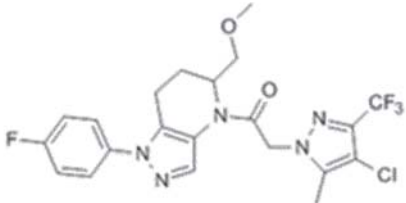
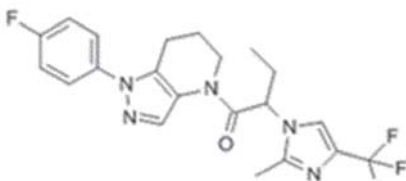
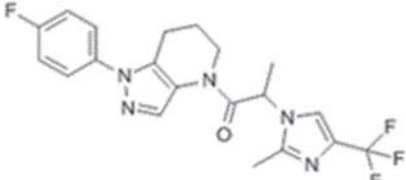
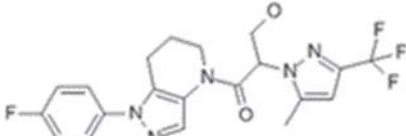
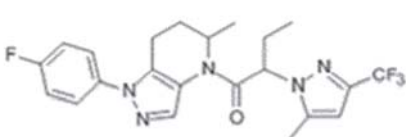
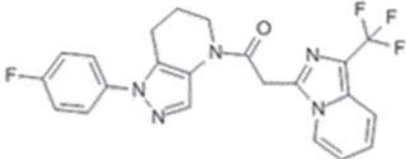
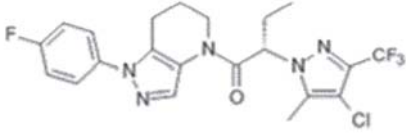
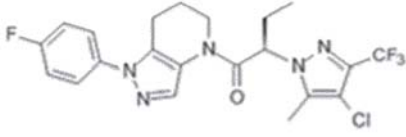
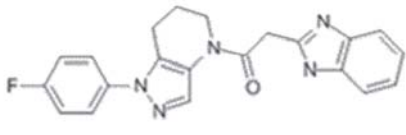
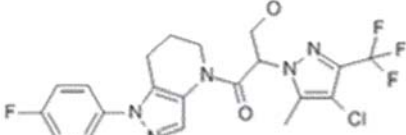
Modelo murino de enfermedad pulmonar inducida por radiación (RIPD)

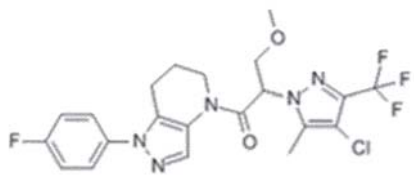
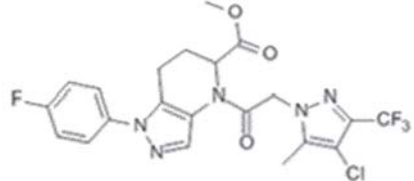
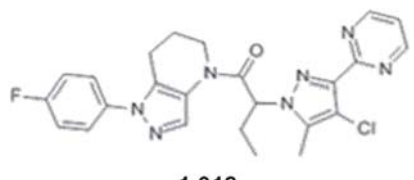
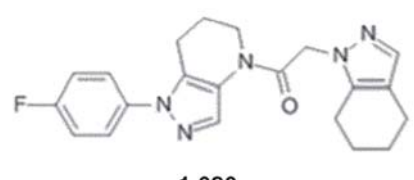
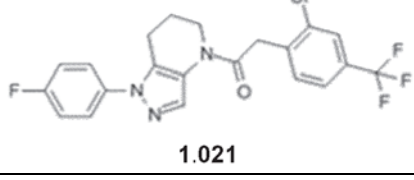
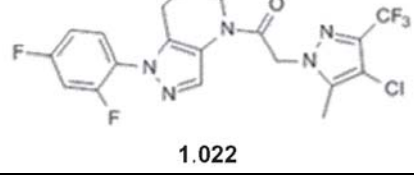
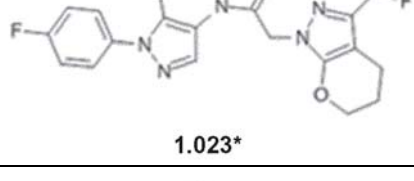
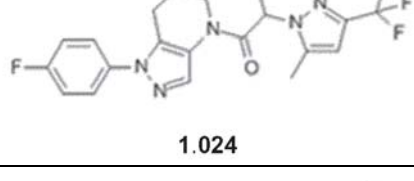
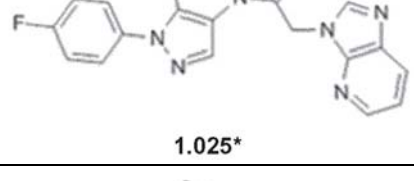
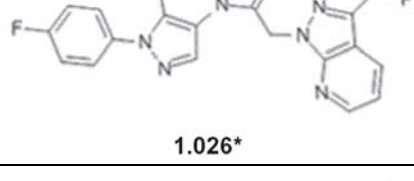
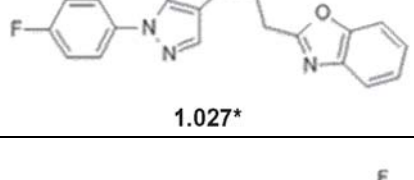
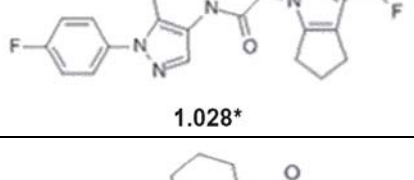
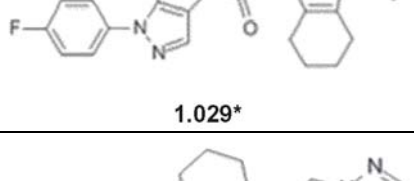
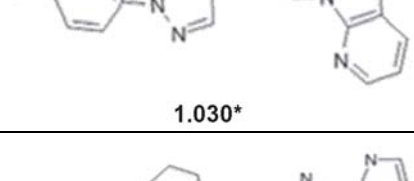
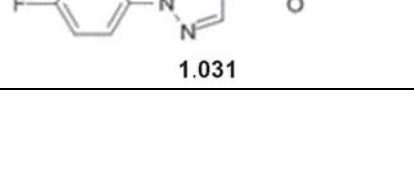
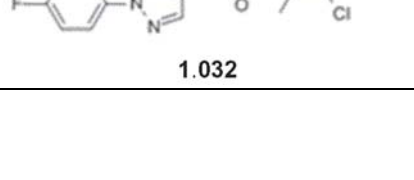
Se pueden usar diversos modelos para evaluar la eficacia de un compuesto de la invención en la recuperación de RIPD. Por ejemplo, Tokuda et al describen un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tokuda et al., J Immunol., 164(5):2745-51 (2000)). Como alternativa, Yang et al describen un modelo de enfermedad inducida por radiación directa (Yang et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 45(1): 127-35 (2011)). Brevemente, se inmovilizaron ratones tratados con tratamiento anestesiado o no tratados con una edad de 10-12 semanas, todo el ratón, excepto la cavidad torácica se protegió y los animales se irradiaron con una dosis única de 14,5 Gy de una fuente de cesio a 1,65 Gy/min. A esta dosis, la supervivencia es suficiente para permitir cantidades adecuadas de animales para análisis a largo plazo. La eficacia del compuesto puede evaluarse mediante muchos métodos conocidos en la técnica, incluyendo la evaluación mecánica pulmonar, los niveles de hidroxiprolina en el pulmón y otros.

En la tabla siguiente, se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos descritos en el presente documento. La actividad se proporciona a continuación para el ensayo de quimiotaxis o el ensayo de unión como se ha descrito anteriormente: +,  $Cl_{50} > 12,5 \mu M$ ; ++,  $2500 \text{ nM} < Cl_{50} < 12,5 \mu M$ ; +++,  $1000 \text{ nM} < Cl_{50} < 2500 \text{ nM}$ ; y +++++,  $Cl_{50} < 1000 \text{ nM}$ .

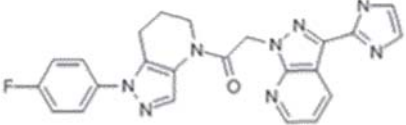
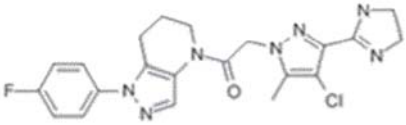
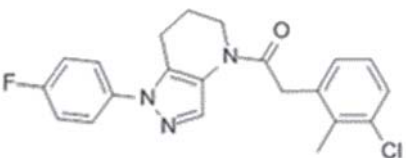
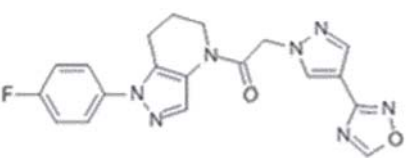
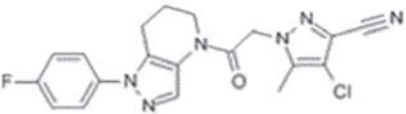
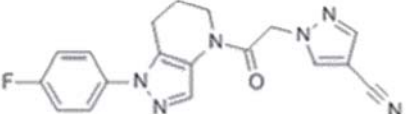
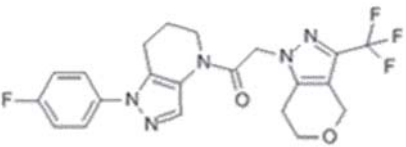
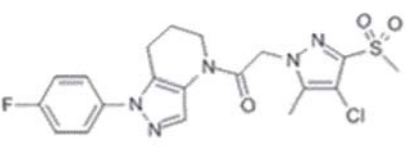
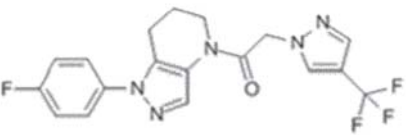
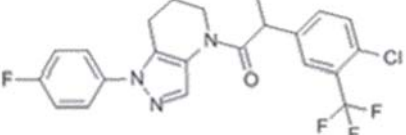
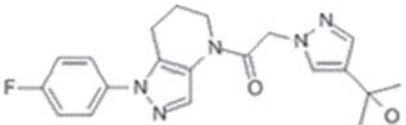
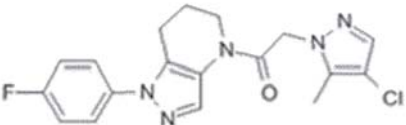
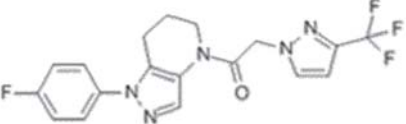
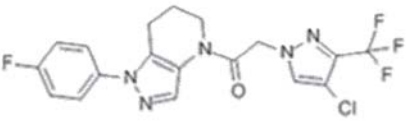
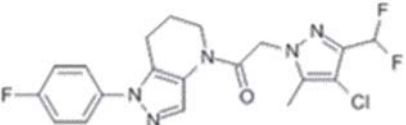
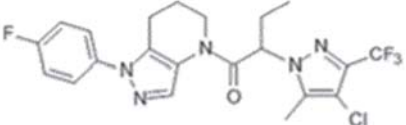
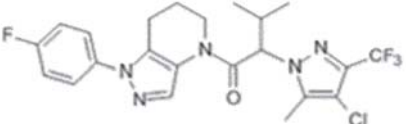
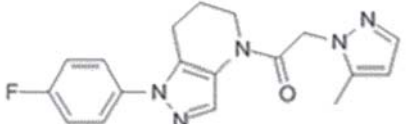
Tabla 1

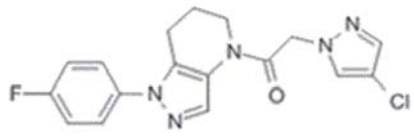
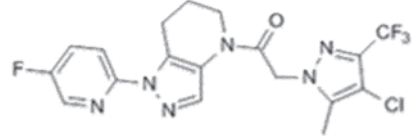
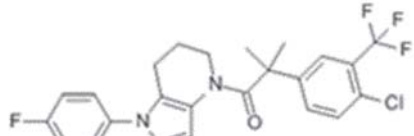
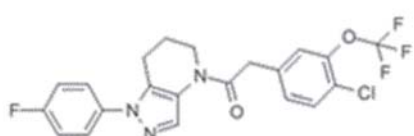
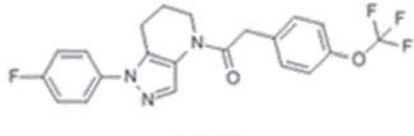
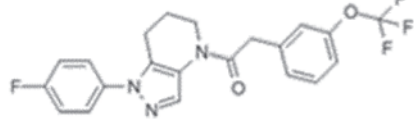
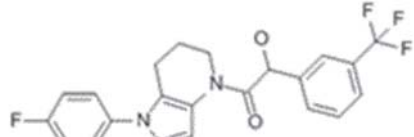
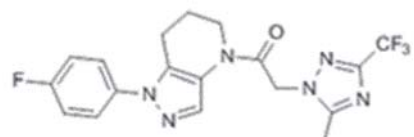
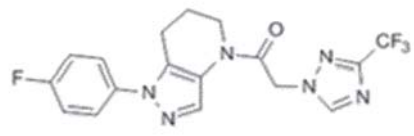
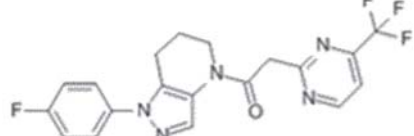
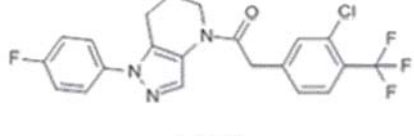
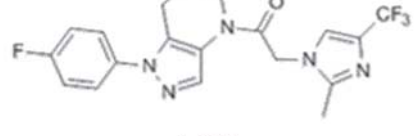
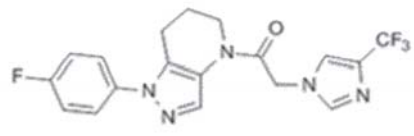
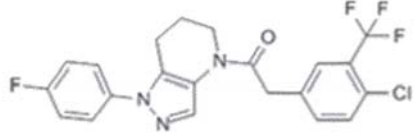
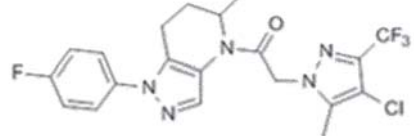
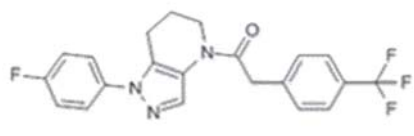
Ejemplos específicos			
Los compuestos no reivindicados se marcan con un asterisco.			
Ejemplo	CTX Cl <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	CTX Cl <sub>50</sub> (nM)
 <p>1.001*</p>	++	 <p>1.002</p>	++++

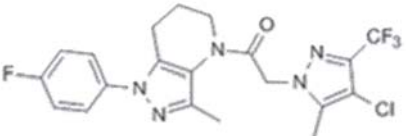
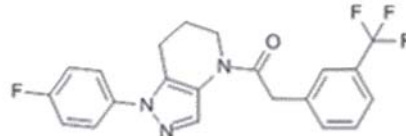
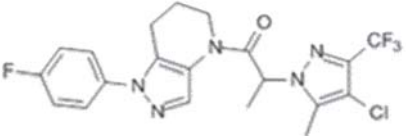
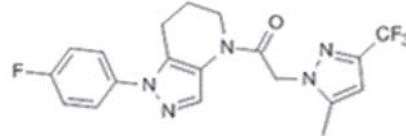
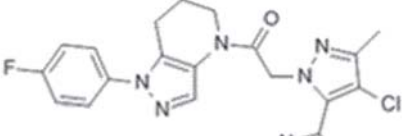
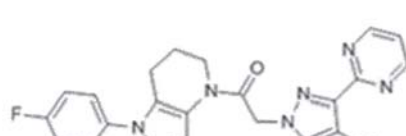
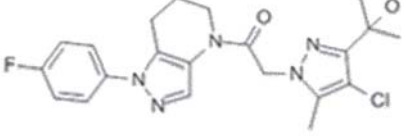
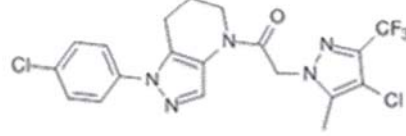
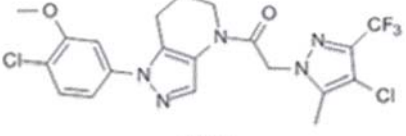
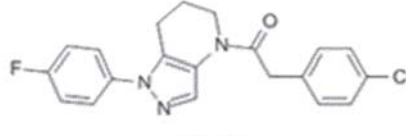
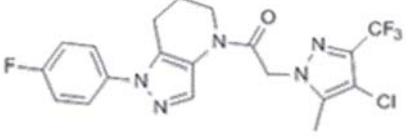
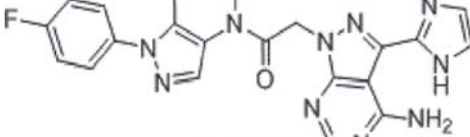
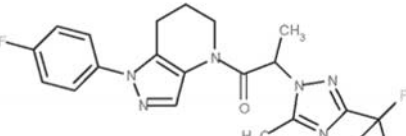
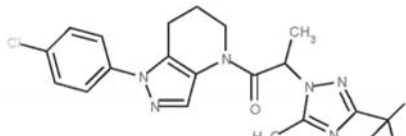
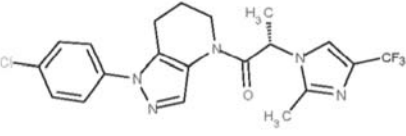
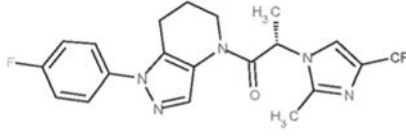
 <p>1.003</p>	++++	 <p>1.004</p>	++++
 <p>1.005</p>	++++	 <p>1.006</p>	++
 <p>1.007</p>	++++	 <p>1.008</p>	++++
 <p>1.009</p>	++++	 <p>1.010</p>	++++
 <p>1.011</p>	++++	 <p>1.012*</p>	++++
 <p>1.013</p>	++++	 <p>1.014</p>	++++
 <p>1.015</p>	++++	 <p>1.016</p>	++++

 <p>1.017</p>	++++	 <p>1.018</p>	++++
 <p>1.019</p>	++++	 <p>1.020</p>	++++
 <p>1.021</p>	++++	 <p>1.022</p>	++++
 <p>1.023*</p>	++++	 <p>1.024</p>	++++
 <p>1.025*</p>	++++	 <p>1.026*</p>	++++
 <p>1.027*</p>	++++	 <p>1.028*</p>	++++
 <p>1.029*</p>	++++	 <p>1.030*</p>	++++
 <p>1.031</p>	+	 <p>1.032</p>	++++



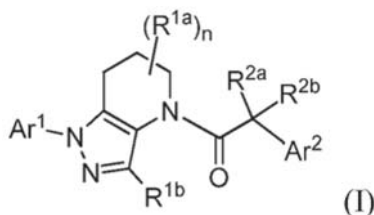
 <p>1.033</p>	++++	 <p>1.034</p>	++++
 <p>1.035*</p>	+	 <p>1.036</p>	
 <p>1.037</p>	++++	 <p>1.038</p>	
 <p>1.039*</p>	++++	 <p>1.040</p>	
 <p>1.041</p>	++++	 <p>1.042*</p>	
 <p>1.043</p>	++	 <p>1.044</p>	
 <p>1.045</p>	++++	 <p>1.046</p>	
 <p>1.047</p>	++++	 <p>1.048</p>	++++
 <p>1.049</p>	++++	 <p>1.050</p>	++++

 <p>1.051</p>	++++	 <p>1.052</p>	++++
 <p>1.053*</p>	++++	 <p>1.054*</p>	++++
 <p>1.055*</p>	++++	 <p>1.056*</p>	+++
 <p>1.057*</p>	+++	 <p>1.058</p>	++++
 <p>1.059</p>	++++	 <p>1.060*</p>	++
 <p>1.061*</p>	++++	 <p>1.062</p>	++++
 <p>1.063</p>	++++	 <p>1.064*</p>	++++
 <p>1.065</p>	++++	 <p>1.066*</p>	++++

 <p><b>1.067</b></p>	++++	 <p><b>1.068*</b></p>	++++
 <p><b>1.069</b></p>	++++	 <p><b>1.070</b></p>	++++
 <p><b>1.071</b></p>	++++	 <p><b>1.072</b></p>	++++
 <p><b>1.073</b></p>	++++	 <p><b>1.074</b></p>	++++
 <p><b>1.075</b></p>	++++	 <p><b>1.076*</b></p>	++++
 <p><b>1.077</b></p>	++++	 <p><b>1.078*</b></p>	++++
 <p><b>1.079</b></p>	++++	 <p><b>1.080</b></p>	++++
 <p><b>1.081</b></p>	++++	 <p><b>1.082</b></p>	++++

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula:



5

en la que

el subíndice n es un número entero de 0 a 3;

10 cada  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -COR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, en las que X<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y opcionalmente dos grupos  $R^{1a}$  en átomos de carbono

15 adyacentes se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

cada uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquil-alquilo C<sub>1-4</sub> de 3 a 7 miembros, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en las que X<sup>1</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se han definido anteriormente;

20

Ar<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anillo de arilo monocíclico o bicíclico condensado de seis o diez miembros, y un anillo de heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de cinco a diez miembros; cada uno de los cuales está sustituido con uno a cinco sustituyentes, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en las que cada X<sup>2</sup> es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1-4</sub>, y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, u opcionalmente R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo; y cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

25

30

35

Ar<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo y triazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y, -S(O)<sub>2</sub>Y, -C(O)Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, -O-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -O-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, y -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, en las que Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -O-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -O-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -O-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, y -NR<sup>g</sup>-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y en las que cada X<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1-4</sub>, y cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilenilo C<sub>2-8</sub>, alquínilo C<sub>2-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

40

45

50

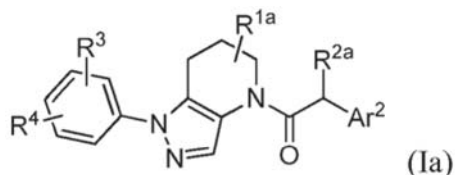
55

o una sal, rotámero o isómero óptico del mismo,

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno a cinco sustituyentes, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup>.

5 3. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo, que está sustituido con uno a cinco sustituyentes, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup>, y Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y imidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>.

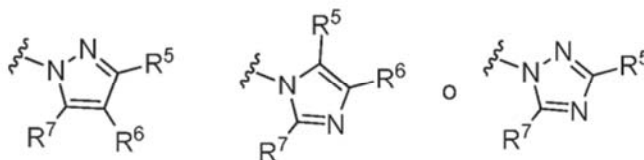
4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico del mismo, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -R<sup>e</sup>, -CN, y -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>.

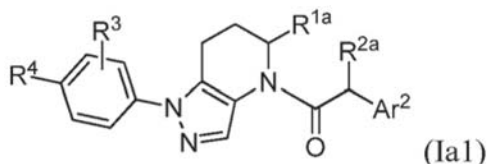
15 5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar<sup>2</sup> tiene la fórmula:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico del mismo, en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -R<sup>h</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, e Y.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la fórmula:

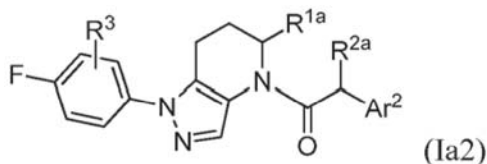


25

o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico del mismo, en la que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en F y Cl.

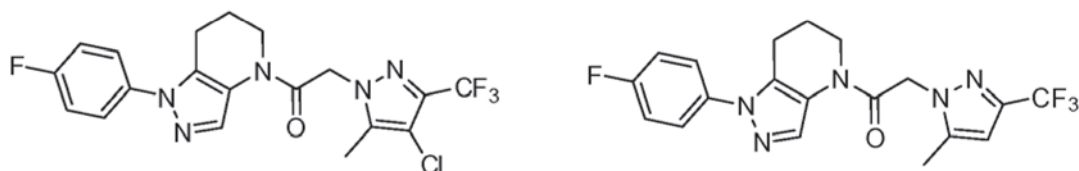
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la fórmula:

30

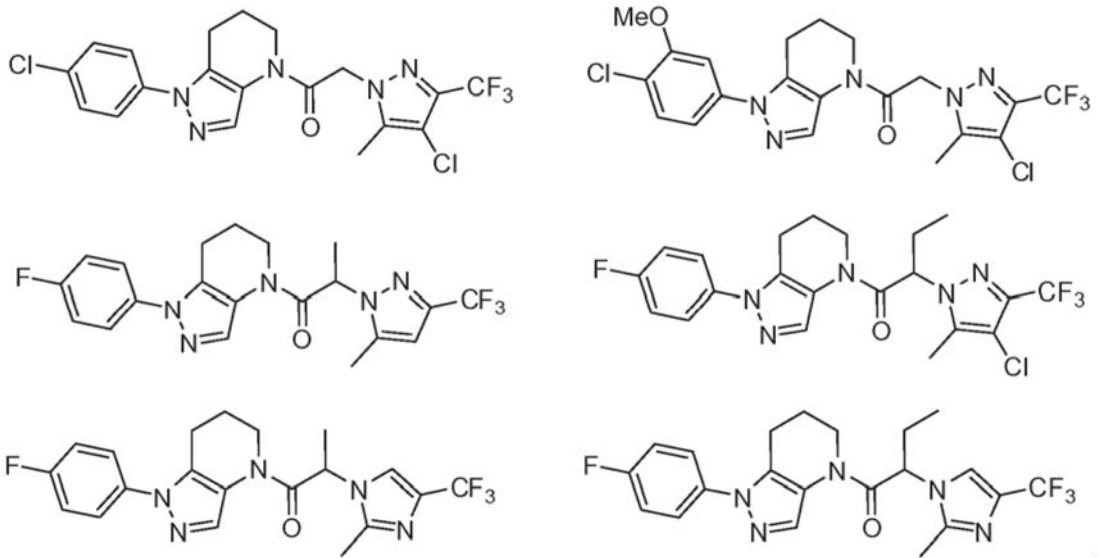


35 o una sal farmacéuticamente aceptable, rotámero o isómero óptico del mismo, en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y alcoxi C<sub>1-8</sub>; R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

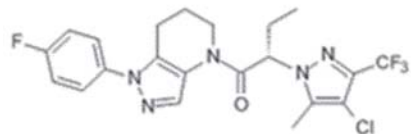
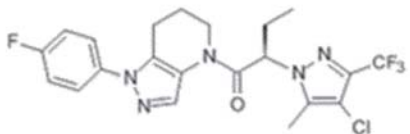
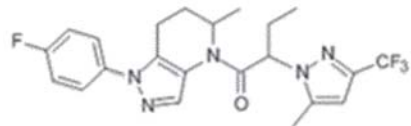
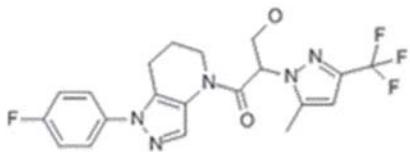
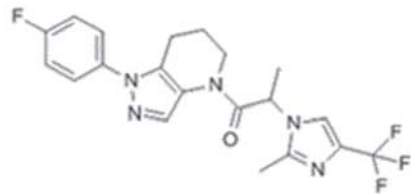
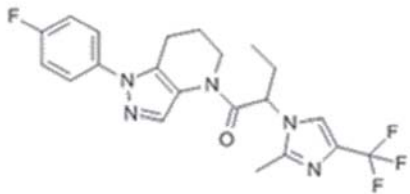
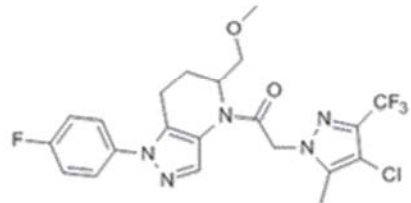
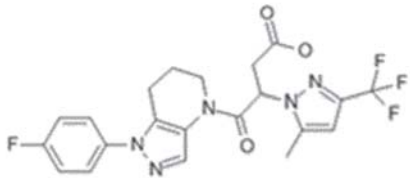
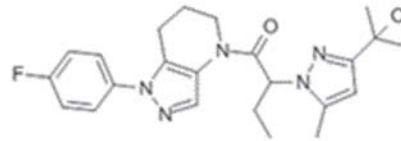
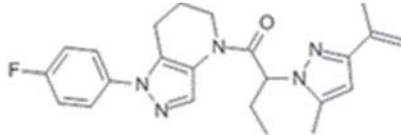
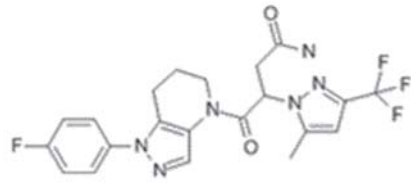
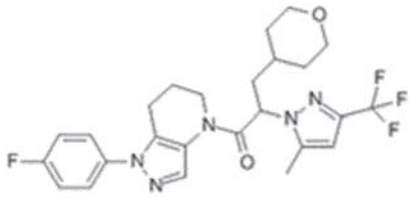


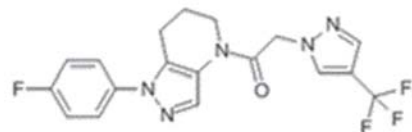
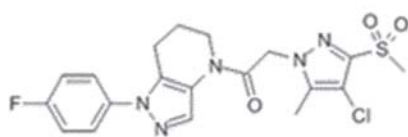
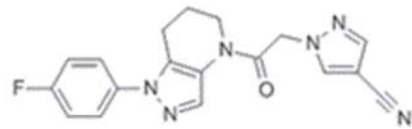
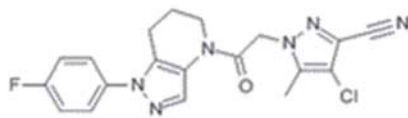
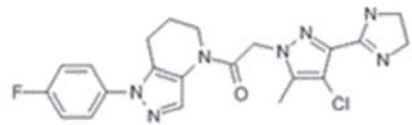
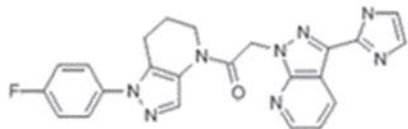
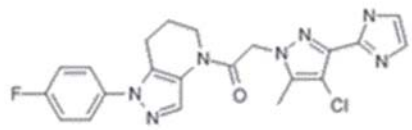
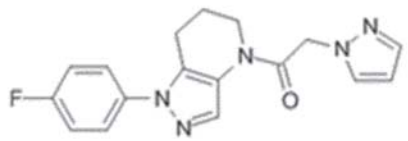
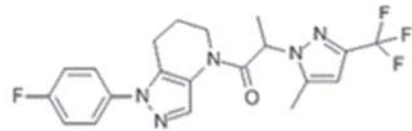
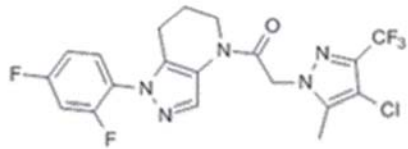
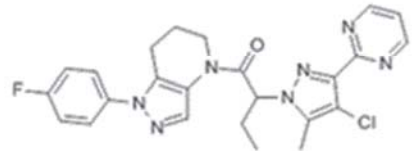
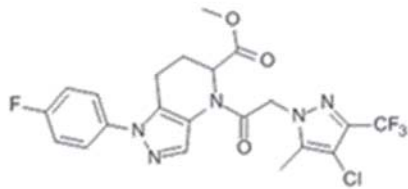
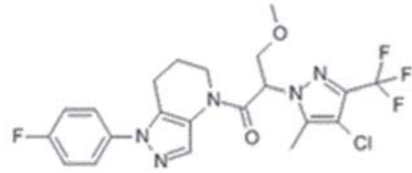
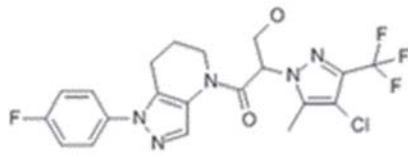
40



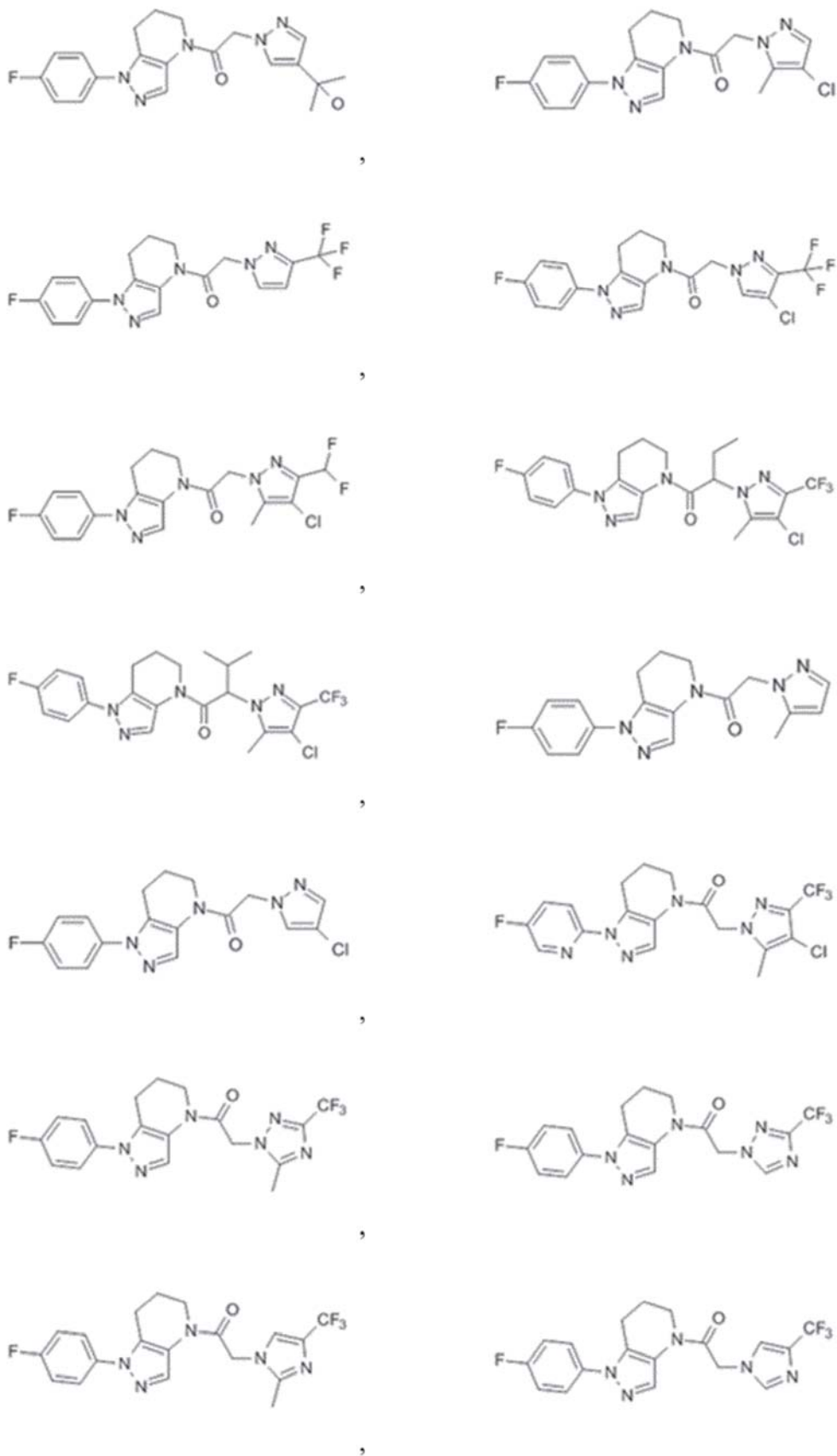
5

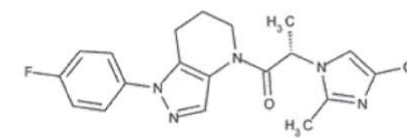
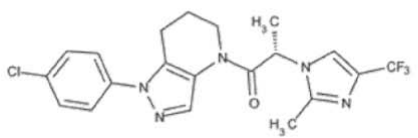
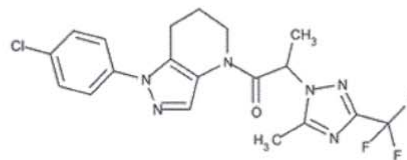
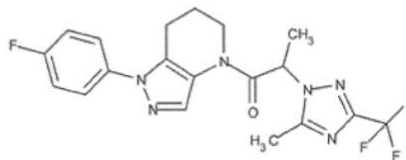
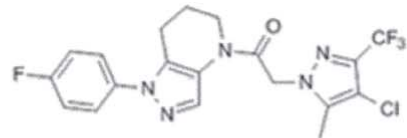
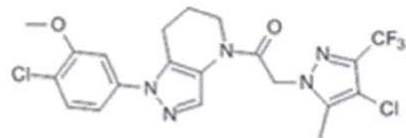
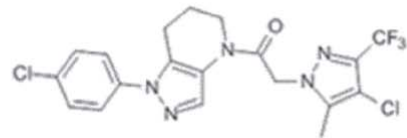
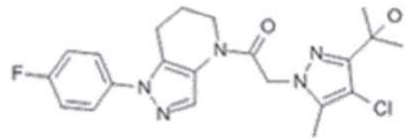
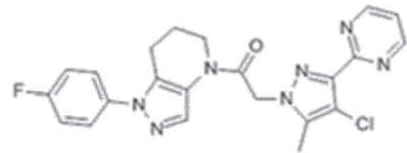
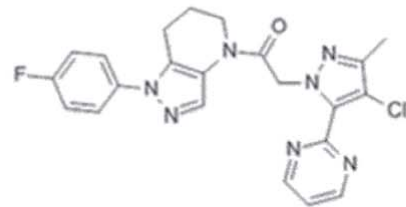
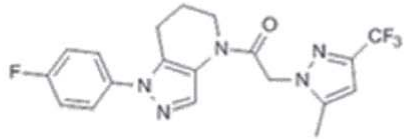
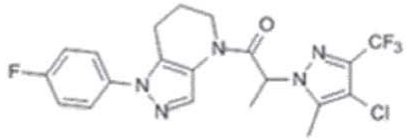
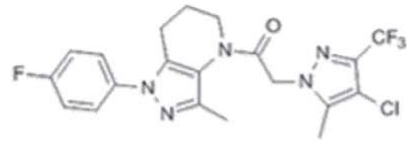
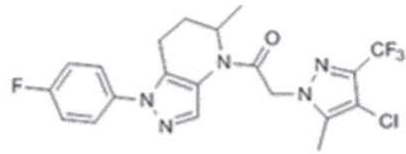
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en





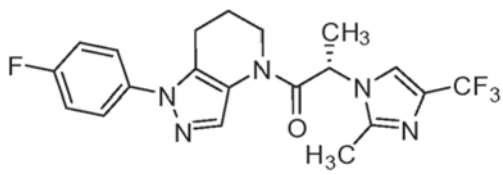






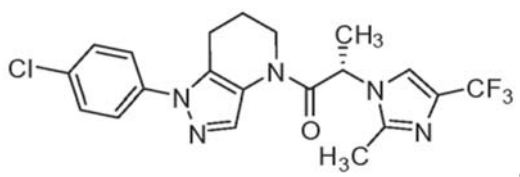
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



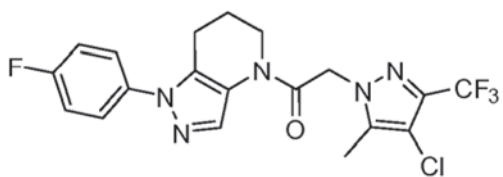
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14. Un compuesto o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas por CCR1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o composición; en el que dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, dermatitis, eccema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia alimentaria, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, psoriasis, lupus eritematoso, osteoartritis, ictus, reestenosis, enfermedad pulmonar inducida por radiación y encefalomielitis, mieloma múltiple y osteoporosis.

15. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es mieloma múltiple u osteoporosis.

16. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que dicho compuesto o composición se administra junto con un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antiproliferativo, un inhibidor metabólico, un inhibidor de la migración de leucocitos o un modulador inmune.