

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 323**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/US2013/073692**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13859762 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2928474**

54 Título: **Diazol lactamas**

30 Prioridad:

07.12.2012 US 201261734705 P
06.06.2013 US 201361831700 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 707 323 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

Diazol lactamas

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de esos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para inhibir la unión de diversas quimiocinas, tales como MIP-1 α , leucotactina, MPIF-1 y RANTES, al receptor CCR1. Como antagonistas o 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 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 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 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 cartílago (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 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 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 se liga con las quimiocinas RANTES (regulado en la activación, expresado en linfocitos T normales), MIP-1 α (proteína inflamatoria de macrófagos), MPIF-1/CK β 8 y 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 trasplantes de órganos y tejidos.

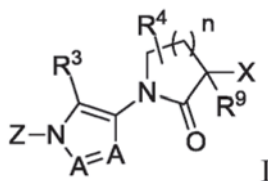
El receptor CCR1 y sus ligandos de quimiocina, incluyendo, por ejemplo, MIP-1 α , MPIF-1/CK β 8, leucotactina y RANTES, representan dianas terapéuticas significativas (véase Saeki, et al., *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) ya que se han relacionado con la artritis reumatoide, el rechazo 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 tratan algunas enfermedades relacionadas con las quimiocinas (revisado en Rossi, et al., anteriormente citado). De forma destacable, en un modelo experimental de artritis reumatoide, se reduce el desarrollo de la enfermedad cuando se administra un ligando de RANTES modificado que bloquea la señal (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 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 que puedan usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la señalización de CCR1.

El documento EP 2221298 A describe derivados de fenilpirazol. El documento US 2010/113776 describe un derivado de pirazol que tiene un efecto antagonista del receptor de Histamina 3. El documento US 2010/240618 describe piperazinas sustituidas que actúan como antagonistas potentes del receptor CCR1. El documento US 2007/088036 describe derivados de piperidina que actúan como antagonistas del receptor CCR1.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen fórmula I:



o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, N-óxido o rotámero del mismo. En la fórmula I, la letra n es un número entero de 0 a 3;

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH;

X y Z se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en

(i) arilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico-condensado, donde el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre N, O y S;

(ii) anillo monocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalcano y heterocicloalcano, donde los anillos de heterocicloalcano tienen de 1 a 3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre N, O y S;

donde cada uno de los anillos en (i) y (ii) están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -SO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de los sustituyentes están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a; y opcionalmente, dos sustituyentes en vértices de anillo adyacentes están conectados para formar un anillo de 5 o 6 miembros adicional que es saturado, insaturado o aromático, que tiene vértices de anillo seleccionados entre C, O, N y S;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocíclico se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico de R³ están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a;

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, -OR^a y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con -OR^a;

R⁹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con -OR^a;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, carboxamida, carboxi éster de alquilo C₁₋₄, ácido carboxílico y -SO₂-alquilo C₁₋₈.

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 proporciona estos compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de señalización de CCR1.

Descripción detallada de la invención

I. Abreviaturas y definiciones

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un

radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De manera similar, el término "alquinilo" 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 C₃₋₆) y que están totalmente 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, biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.2]octano. El término "heterocicloalcano" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalcano puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcano incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y quinuclidina. Un grupo heterocicloalcano puede unirse al resto de la molécula a través de un anillo de carbono o un heteroátomo.

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ejemplifica en -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Normalmente, 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, "alquenileo" y "alquinileo" se refiere a las formas insaturadas del "alquileo" que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, una línea ondulada, "w", que intersecta un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química representada en el presente documento, representa el punto de unión del enlace simple, doble o triple al resto de la molécula.

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. Además, para grupos dialquilamino, las porciones alquilo pueden ser iguales o 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 dialquilamino o -NR^aR^b está destinado a incluir, por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y azetidínulo.

El término "di-(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo amino que lleva dos grupos alquilo C₁₋₄ que pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *tert*-butilo) y que está unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo C₁₋₄ (un grupo de enlace alquileo de uno a cuatro carbonos). Ejemplos de grupos di-(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄ incluyen dimetilaminometilo, 2-(etil(metil)amino)etilo y 3-(dimetilamino)butilo.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo", están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir, por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo.

El término "arilo" significa, salvo que se indique lo contrario, 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 entre N, O y S, donde 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, 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, indolizínulo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo y tienilo. 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.

El término "arilalquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo y fenetilo). De manera similar, el término "heteroaril-alquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, piridilmetilo y tiazoliletilo).

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" 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.

5 Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen los grupos con frecuencia denominados alquileo, alqueniilo, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -CN y -NO₂ 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"' cada uno se refiere independientemente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C₁₋₈ no sustituido, grupos alcoxi C₁₋₈ o tioalcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ no sustituidos. 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.

15 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, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"C(O)₂R', -NR'-C(O)NR'R"', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -N₃, perfluoro alcoxi(C₁₋₄), y perfluoro alquilo (C₁₋₄), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R" y R"' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo y heteroarilo no sustituido, (arilo no sustituido)-alquilo C₁₋₄ y ariloxi-alquilo C₁₋₄ no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una correa de alquileo de 1-4 átomos de carbono.

25 Dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- 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-(CH₂)_r-B-, donde A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 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 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de entre 0 y 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido.

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

40 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 incluyen aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo por ejemplo aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando 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 aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácidos clorhídricos, bromhídricos, nítricos, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfóricos, monohidrogenofosfóricos, dihidrogenofosfóricos, sulfúricos, monohidrogenosulfúricos, yodhídricos o fosforosos, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como por ejemplo acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico o metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos glucurónico o galacturónico (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.

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.

5 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. Además, 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 con una enzima o un reactivo
10 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
15 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 (por ejemplo, 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. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir por oscilar entre la cantidad que se encuentra en la naturaleza y una cantidad que consiste
20 en el 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radioactivos, tales como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Dichas variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otros lugares de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, incluyendo, pero sin limitación, como reactivos de diagnóstico y/o de formación de imágenes, o
25 como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a potenciar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. 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.
30

35 El término "e isómeros de ácido" significa, salvo que se indique lo contrario, un grupo que puede sustituir a un ácido carboxílico, que tiene una funcionalidad ácida y unas características estéricas y electrónicas que proporcionan un nivel de actividad (u otra característica de un compuesto, tal como la solubilidad) similar a un ácido carboxílico. Los isómeros de ácido representativos incluyen ácidos hidroxámicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos, sulfonamidas, acil-sulfonamidas, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos fosfóricos, tetrazol y oxo-oxadiazoles.
40

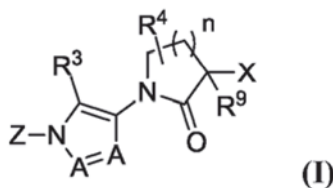
Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas. Como se usa en el presente documento, los términos *cis* o *trans* se usan en su sentido convencional en las técnicas químicas, es decir, haciendo referencia a la posición de los sustituyentes entre sí relativos a un plano de referencia, por ejemplo,
45 un doble enlace o un sistema de anillos, tal como un sistema de anillo tipo decalina o un sistema de anillo de hidroquinolona: en el isómero *cis*, los sustituyentes están en el mismo lado del plano de referencia, en el isómero *trans* los sustituyentes están en lados opuestos. Además, la presente invención contempla diferentes conformeros, así como rotámeros distintos. Los conformeros son isómeros conformacionales que pueden diferir en rotaciones de uno o más enlaces σ . Los rotámeros son conformeros que difieren en la rotación de un solo enlace σ .
50

II. General

La presente invención se deriva del descubrimiento de que los compuestos de fórmula I actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1. Los compuestos tienen actividad antiinflamatoria *in vivo* y tienen propiedades farmacocinéticas superiores. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en composiciones farmacéuticas, son útiles en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR1 y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas competitivos de CCR1.
55

III. Compuestos

En un aspecto, la presente invención prevé un compuesto de Fórmula I:



o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, N-óxido o rotámero del mismo. En la fórmula I, la letra n es un número entero de 0 a 3;

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH;

X y Z se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en

(i) arilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico-condensado, donde el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre N, O y S;

(ii) anillo monocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalcano y heterocicloalcano, donde los anillos de heterocicloalcano tienen de 1 a 3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre N, O y S;

donde cada uno de los anillos en (i) y (ii) están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -SO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de los sustituyentes están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a; y opcionalmente, dos sustituyentes en vértices de anillo adyacentes están conectados para formar un anillo de 5 o 6 miembros adicional que es saturado, insaturado o aromático, que tiene vértices de anillo seleccionados entre C, O, N y S;

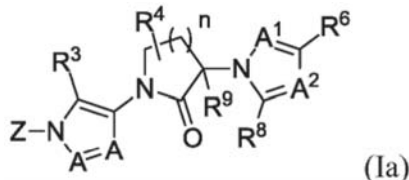
R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocíclico se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico de R³ están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a;

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, -OR^a y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con -OR^a;

R⁹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con -OR^a;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, carboxamida, carboxi éster de alquilo C₁₋₄, ácido carboxílico y -SO₂-alquilo C₁₋₈.

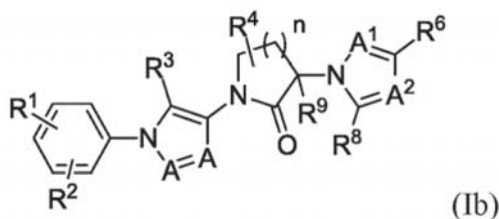
En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula I están representados por la Fórmula Ia:



donde A¹ es N o C(R⁵); A² es N o C(R⁷); y R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a; y opcionalmente, miembros adyacentes de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están conectados para formar un anillo de 5 o 6 miembros adicional que es saturado, insaturado o aromático, que tiene vértices de anillo seleccionados entre C, O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, rotámero o N-óxido del mismo.

En otras realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula la son aquellos donde R^8 es distinto de H.

En otras realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula la están representados por la Fórmula Ib:



5

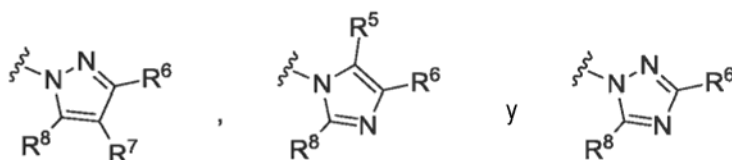
donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , $-OR^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aR^b$, $-CONR^aR^b$, y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como vértices de anillo del anillo heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo y heterocicloalcano de R^1 y R^2 están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a .

10

En realizaciones seleccionadas de Fórmula Ib, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , $-CO_2R^a$ y $-SO_2R^a$.

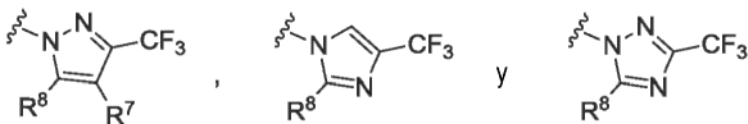
15

En otras realizaciones seleccionadas para los compuestos de fórmula Ib, la porción de anillo que tiene N, A^1 y A^2 como vértices de anillo se selecciona entre:



20

En aún otras realizaciones seleccionadas para los compuestos de Fórmula Ib, la porción de anillo que tiene N, A^1 y A^2 como vértices de anillo se selecciona entre:



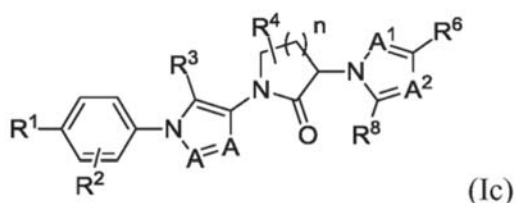
25

donde R^7 es H o Cl, y R^8 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^a .

En aún otras realizaciones seleccionadas de Fórmula Ib, R^9 es H o CH_3 .

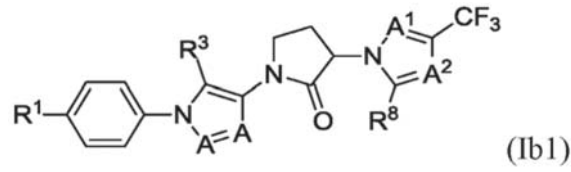
Volviendo a la Fórmula I, algunas realizaciones seleccionadas son aquellos compuestos representados por la Fórmula Ic:

30



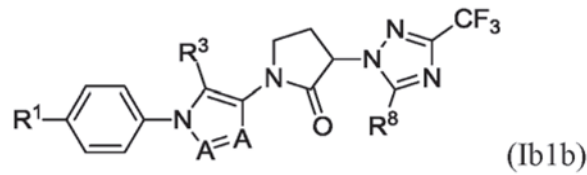
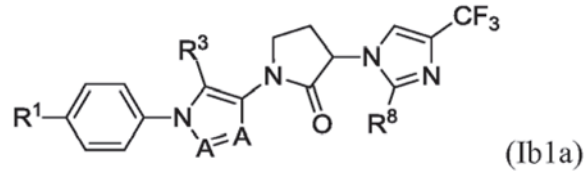
donde la letra n es 1, 2 o 3. Otras realizaciones seleccionadas son aquellas donde n es 1.

En aún otras realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula Ib son aquellos representados por la Fórmula Ib1:

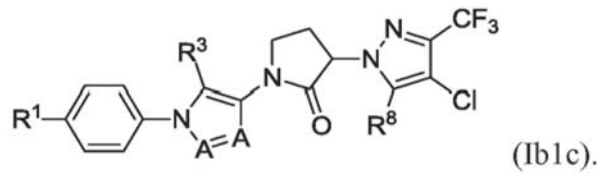


donde R¹ es Cl o F.

- 5 En aún otras realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula Ib1 están representados por la Fórmula Ib1a, Ib1b e Ib1c.

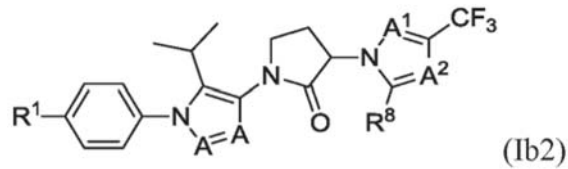


10



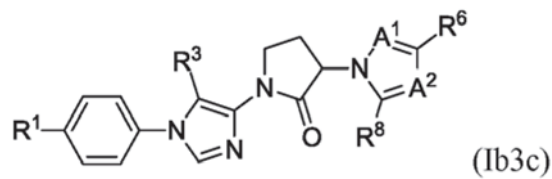
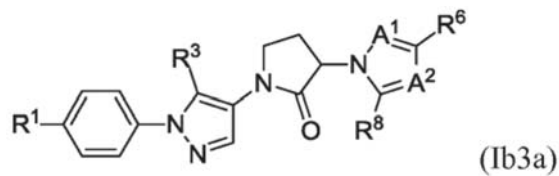
15 En algunas realizaciones seleccionadas de Fórmula Ib, los compuestos están representados por la Fórmula Ib2:

15

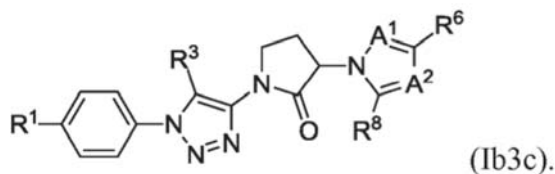


donde R¹ es Cl o F.

- 20 En algunas realizaciones seleccionadas de Fórmula Ib, los compuestos están representados por la Fórmula Ib3a, Ib3b e Ib3c.



25



En realizaciones seleccionadas de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Ib1, Ib1a, Ib1b, Ib1c, Ib2, Ib3a, Ib3b y Ib3c, R³ se selecciona de H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alquenilo C₂₋₈.

5

Preparación de compuestos

Los esquemas de los ejemplos siguientes proporcionan determinadas vías sintéticas que se pueden seguir para acceder a determinados compuestos de la presente invención. Otras vías o modificaciones de las vías presentadas a continuación serían fácilmente evidentes para un experto en la técnica y estarían dentro del alcance de la presente invención.

10

IV. Composiciones farmacéuticas

Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CCR1, CCR2 y CCR3 en seres humanos y animales contendrá típicamente un vehículo o diluyente farmacéutico.

15

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.

20

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, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. 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.

25

30

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones, tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.451.339, 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 aromatizantes, 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 de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, 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 periodo 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.

35

40

45

50

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 cálcico 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. Además, pueden prepararse emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono-diglicéridos y ésteres de PEG.

55

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en premezcla con excipientes adecuados para fabricar

60

suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, 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 alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, 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 polietileno. 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.

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.

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 aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

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, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja 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.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas 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.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginoso 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.

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. Además, los compuestos pueden administrarse por suministro ocular mediante soluciones o pomadas. Aún más, el suministro transdérmico de los compuestos objeto puede lograrse mediante, por ejemplo, parches iontoforéticos. Para uso tópico se emplean, por ejemplo, cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, se pretende que la aplicación tópica también incluya el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos de la invención pueden formularse para su deposición en un dispositivo médico, que puede incluir cualquiera de una diversidad de injertos convencionales, endoprótesis vasculares, incluyendo injertos de endoprótesis, catéteres, balones, cestillos u otro dispositivo que pueda desplegarse o implantarse de manera permanente dentro de una cavidad del cuerpo. Como un ejemplo concreto, sería deseable tener dispositivos y métodos que puedan suministrar compuestos de la invención a la región de un organismo que se ha tratado mediante una técnica de intervención.

En una realización ejemplar, el agente inhibidor de la presente invención puede depositarse dentro de un dispositivo

médico, tal como una endoprótesis, y suministrarse en el sitio de tratamiento para tratar una parte del organismo.

Las endoprótesis se han empleado como vehículos de suministro para agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Las endoprótesis intravasculares normalmente se implantan de manera permanente en los vasos coronarios o periféricos. Los diseños de las endoprótesis incluyen aquellos de las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.733.655 (Palmaz), 4.800.882 (Gianturco) o 4.886.062 (Wiktor). Dichos diseños incluyen endoprótesis tanto de metal como poliméricas, así como endoprótesis autoexpansibles o expansibles mediante un balón. Las endoprótesis también pueden emplearse para suministrar un fármaco en el sitio de contacto con la vasculatura, tal como se divulga en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.102.417 (Palmaz) y en las Solicitudes de Patente Internacional WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.419.760 (Narciso, Jr.) y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.429.634 (Narciso, Jr.), por ejemplo. También se han usado endoprótesis para suministrar virus a la pared de un lumen para el suministro de genes, tal como se divulga en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con n.º de serie 5.833.651 (Donovan et al.).

El término "depositado" significa que el agente inhibidor se usa para recubrir, se adsorbe, se coloca o de otro modo incorpora al dispositivo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el agente inhibidor puede incluirse y liberarse desde el interior ("tipo matriz") o estar rodeado y liberarse a través de ("tipo depósito") materiales poliméricos que recubren o abarcan el dispositivo médico. En este último ejemplo, el agente inhibidor puede estar atrapado dentro de los materiales poliméricos o acoplarse a los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar dichos materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el agente inhibidor puede estar unido a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de un recubrimiento, mediante enlaces desprendibles y liberarse con el paso del tiempo, puede retirarse mediante procesos mecánicos o químicos activos o se encuentra en una forma inmovilizada permanente que presenta el agente inhibidor en el sitio de implantación.

En una realización, el agente inhibidor puede incorporarse con composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como endoprótesis. Los recubrimientos producidos a partir de estos componentes son normalmente homogéneos y son útiles para recubrir una serie de dispositivos diseñados para su implante.

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible, dependiendo de la tasa de liberación deseada o del grado de estabilidad del polímero deseado, pero se prefiere un polímero bioabsorbible para esta realización ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente un largo tiempo después del implante para provocar cualquier respuesta adversa local crónica. Los polímeros bioabsorbibles que pueden usarse incluyen, aunque no de forma limitativa, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(lactida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxitbutirato), poli(hidroxitbutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoésteres, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-lactida) (PLA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileño, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxitbutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles conocidos en la técnica. Además, podrían usarse polímeros biestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres y también podrían usarse otros polímeros en caso de que pudieran disolverse y curarse o polimerizarse en el dispositivo médico, tales como poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como éter de polivinilmetilo; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinilcetonas; aromáticos de polivinilo, tales como poliestireno, éteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxi-etil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nailon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidias; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Pueden formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos y prótesis.

En una realización de la invención, el agente inhibidor 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.

Normalmente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por centrifugado, inmersión o rociado. También pueden usarse para este fin métodos adicionales conocidos en la técnica. Los métodos de pulverizado incluyen métodos tradicionales así como técnicas de microdispersión con un dispensador de tipo chorro de tinta. Además, puede depositarse un polímero sobre un dispositivo implantable usando fotomodelado

para colocar el polímero únicamente en partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo, lo que permite una mejor dispersión de los diversos analitos por todo el recubrimiento del dispositivo.

5 En realizaciones preferidas de la invención, el agente inhibidor se formula para su liberación desde el recubrimiento polimérico al ambiente en el que se coloca el dispositivo médico. Preferentemente, el agente inhibidor se libera de una manera controlada durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) usando al menos una de diversas técnicas de sobra conocidas que implican vehículos o capas de polímero para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se han descrito previamente en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20040243225A1.

10 Además, tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.770.729, pueden manipularse los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas de tal forma que pueda controlarse la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, puede modularse el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para controlar la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico. En una variación de este tema, puede controlarse el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para modular la capacidad de un analito que está presente en el ambiente en el que se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la descomposición o la hidrólisis de cierta parte del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y por ejemplo, regular de este modo la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico). Otra realización más de la invención incluye un dispositivo que tiene una diversidad de recubrimientos poliméricos, cada uno de los cuales tiene una serie de coeficientes de difusión. En tales realizaciones de la invención, puede modularse la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico mediante la diversidad de recubrimientos poliméricos.

25 En otra realización de la invención, se controla la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico modulando una o más de las propiedades de la composición polimérica, tal como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos o como alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, pueden diseñarse determinadas composiciones poliméricas para liberar un agente inhibidor en respuesta a una reducción en el pH de la composición polimérica. Como alternativa, pueden diseñarse determinadas composiciones poliméricas para liberar el agente inhibidor en respuesta a la presencia de peróxido de hidrógeno.

30 **III. Métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por CCR1**

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR1 mediante la administración a un sujeto que padece dicha enfermedad o afección de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, donde la enfermedad o afección mediada por CCR1 es una afección inflamatoria, un trastorno de regulación inmunitaria o un cáncer. 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 y ratones.

40 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 un ser humano. Los compuestos que inhiben a CCR1 son particularmente útiles para modular la función de monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas y determinadas células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos) con fines terapéuticos. Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias y de regulación inmunitaria (véase Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)).

50 Por ejemplo, puede administrarse uno de los compuestos de la presente invención que inhibe una o más funciones de CCR1 para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o la infiltración celular asociada con un trastorno inmunitario. Como resultado de ello, pueden inhibirse uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración o infiltración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios. 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 acuerdo con el presente método.

55 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.

60 Usando el método pueden tratarse enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios e infecciones. En una realización preferida, la enfermedad o afección es una en la que se desean inhibir o promover las acciones de las células inmunitarias, tales como monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas o determinadas células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos), para modular la respuesta inflamatoria o autoinmunitaria.

En un grupo de usos, pueden tratarse enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies, 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, asma alérgica, rinitis alérgica y enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis de Takayasu, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes tipo II, diabetes de tipo I (de aparición reciente), neuritis óptica y glomerulonefritis, (10) rechazo de injertos, incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra hospedador aguda y crónica, (11) fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con la enfermedad renal terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo aquella causada por hepatitis alcohólica o vírica), cirrosis primaria y secundaria), (12) inflamación pulmonar aguda y crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, síndrome de la dificultad respiratoria de la infancia, alveolitis de complejo inmunitario) y (13) otras enfermedades en las que se desea inhibir respuestas inflamatorias o trastornos inmunitarios, tales como enfermedad cardiovascular, incluyendo aterosclerosis, inflamación vascular que es el resultado del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación, reestenosis después de una angioplastia y/o inserción de una endoprótesis), otras afecciones inflamatorias agudas y crónicas, tales como miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, sinusitis, inflamación sinovial causada por una artroscopia, hiperuremia, traumatismo, lesión por isquemia/reperfusión, poliosis nasal, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillain-Barre, enfermedades granulomatosas, afecciones asociadas con la producción de leptina, síndrome de Behcet y gota y en aplicaciones de curación de heridas, (14) alergias alimentarias inmunomediadas, tales como enfermedad celíaca, (15) enfermedades de desregulación de osteoclastos, incluyendo osteoporosis y enfermedades óseas osteolíticas asociadas con cánceres, tales como mieloma múltiple.

En otro grupo de usos, las enfermedades o afecciones se pueden tratar con moduladores de la función de CCR1. Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los moduladores de la función de CCR1 incluyen cánceres (tanto primarios como metastásicos) (por ejemplo, mieloma múltiple; Hata, H., *Leukemia & Lymphoma*, 2005, 46(7); 967-972), enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que están implicadas la angiogénesis o la neovascularización (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones víricas, por ejemplo, infección por VIH e infecciones bacterianas) y enfermedades por inmunosupresión, tales como afecciones por trasplantes de órganos y afecciones por trasplantes de piel. Se pretende que la expresión "afecciones por trasplante de órganos" incluya afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órganos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o una combinación de los mismos).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden inhibir la producción de metaloproteinasas y citocinas en sitios de inflamación, ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la reducción de la infiltración celular) proporcionando de este modo un beneficio para enfermedades o afecciones asociadas con estas citocinas.

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.

Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante un pulverizador de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitaria adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables adecuados para cada ruta de administración.

Los expertos en la materia comprenderán que los agentes que modulan la actividad de CCR1 pueden combinarse en pautas posológicas con otros agentes terapéuticos y/o con agentes quimioterapéuticos o con radiación. En algunos casos, la cantidad de agente quimioterapéutico o de radiación es una cantidad que podría ser subterapéutica en caso de proporcionarse sin combinarse con una composición de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones en los tratamientos (es decir, pueden administrarse dos o más fármacos en forma de una mezcla o al menos de manera concurrente o al menos, introducirse en un sujeto en distintos momentos pero de tal forma que ambos se encuentran en el torrente sanguíneo de un sujeto al mismo tiempo). Además, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes de o después de una segunda pauta posológica, por ejemplo, antes de o después de una dosis de quimioterapia o de radiación.

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. Preferentemente, 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 por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 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, preferentemente una o dos veces al día.

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, del peso corporal, características hereditarias, el 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 concreta para el sujeto que se somete a terapia.

Pueden tratarse o prevenirse enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios, infecciones y el cáncer con los presentes compuestos, composiciones y métodos divulgados.

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

Por ejemplo, para tratar o prevenir 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 y tenidap. De manera similar, los presentes compuestos y composiciones pueden 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, 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.

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; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®), Tofacitinib (Xeljanz®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506 y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H₁) tales como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina y descarboetoxiloratadina; (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 síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno,

benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, nioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, 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 del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal and flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (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) etanorcept (Enbrel®), (k) terapias con anticuerpos, tales como ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®), rituximab (Rituxan®), tocilizumab (Actemra®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (n) agentes keratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de la vitamina D₃, 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 y leflunomida (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxiclороquina; D-penicilamina; antimetabolitos, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxíurea y alteradores de los microtúbulos, tales como colchicina e inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib (Velcade®). La relación de 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 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, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

IV. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Los RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. Se proporcionan máximos significativos relativos a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; 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 las tablas, 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 electropulverización (IEP) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD usando HP1100 HPLC equipado con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50, 5 μ 5 μ para la entrega de la muestra. 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 entre 100 y 1500 dalton. 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 NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos y a lo largo de la descripción de la invención:

HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DMF, dimetil formamida; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; EtOAc, acetato de etilo; BOC₂O, dicarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido de BOC; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DIPEA, diisopropil etilamina; HBTU, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; dppf, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; Pd₂(dba)₃, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); DIPEA, diisopropil etilamina; DMP, dimetilftalato; Me, metilo; Et, etilo; DCM, diclorometano.

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. 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 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

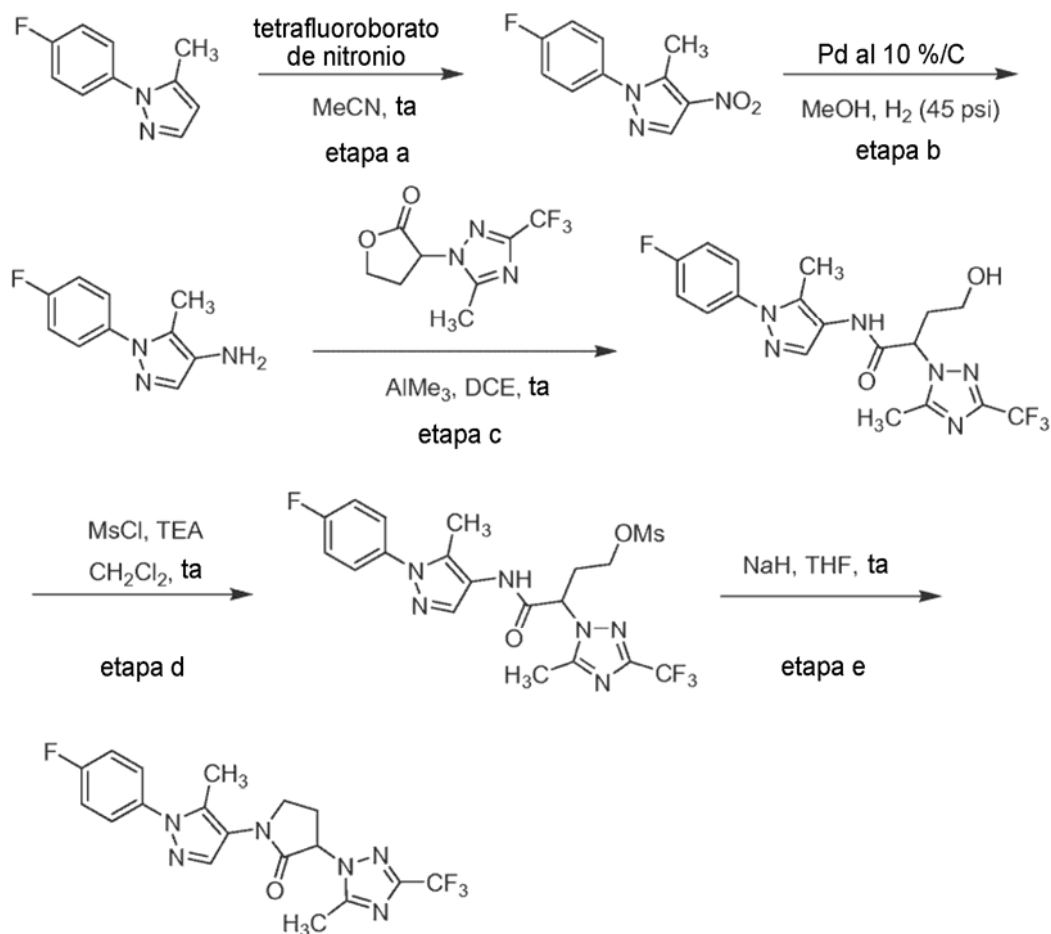
diastereoméricas y se reivindican todas las variantes de ese tipo de estos compuestos.

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 originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en la presente patente.

Ejemplo 1

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]pirrolidin-2-ona



a) Se añadió tetrafluoroborato de nitronio (110 mg, 0,84 mmol) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (120 mg, 0,70 mmol) en acetonitrilo anhidro (5,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto (53 mg, 0,24 mmol, 34 %) en forma de un aceite incoloro.

b) Un matraz de vidrio de pared pesada que contenía 1-(4-fluorofenil)-5-metil-4-nitro-pirazol (50 mg, 0,23 mmol) de la etapa a y Pd al 10 %/C (10 mg, 20 % en peso) en MeOH (5 ml) se equipó sobre un aparato Parr y se agitó en atmósfera de H₂ a 45 psi. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (240 mg, 1,2 mmol, 99 %) en forma de un aceite de color naranja. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Se añadió lentamente trimetilaluminio (0,25 ml, 2 M en tolueno, 0,50 mmol) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina (47 mg, 0,25 mmol) de la etapa b y 3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (58 mg, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min antes de interrumpir cuidadosamente la reacción mediante la adición de 1-2 gotas de HCl 1 N. Después de que remitiera el burbujeo, la mezcla espesa se diluyó con HCl 1 N adicional y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

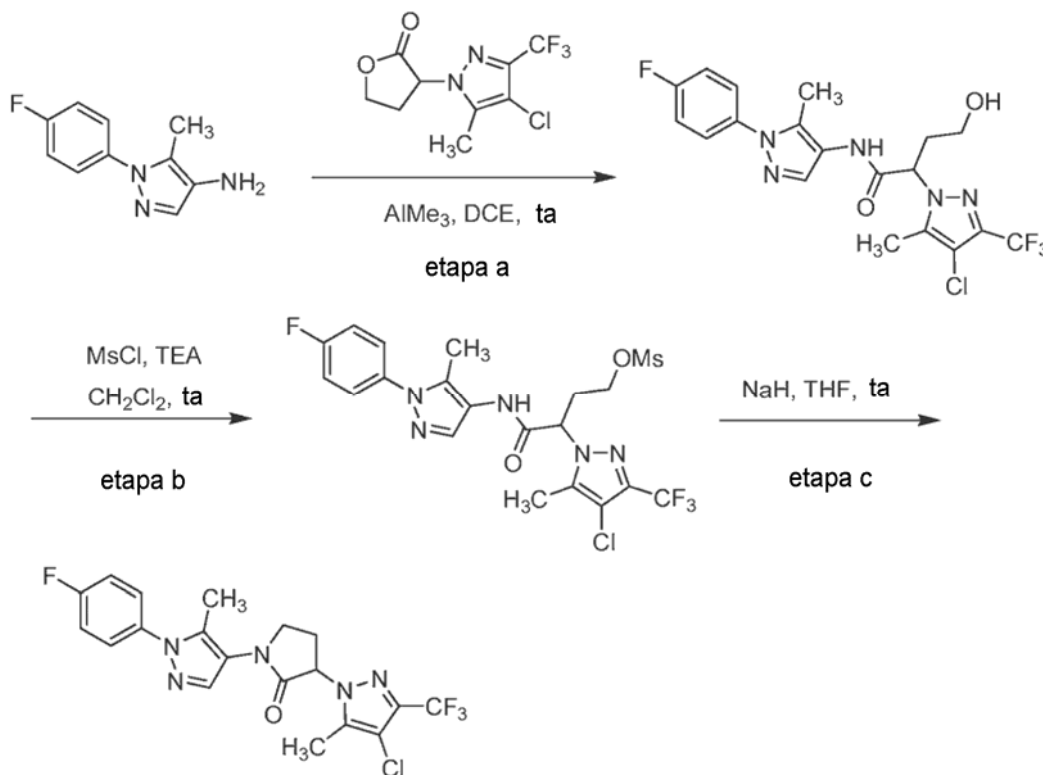
MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) A una solución del intermedio de alcohol en bruto (se supusieron 0,25 mmol) de la etapa c y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,040 ml, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min antes de diluirse con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

e) Al intermedio de mesilato en bruto (se supusieron 0,25 mmol) de la etapa d en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (40 mg, 60 % en aceite mineral, 1,0 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,086 mmol, 34 % a lo largo de tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 9,0, 5,1 Hz, 2 H), 7,18 (dd, *J* = 8,8, 8,0 Hz, 2 H), 5,11 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 1 H), 4,07 (ddd, *J* = 9,8, 8,6, 5,8 Hz, 1 H), 3,92 (ddd, *J* = 9,8, 7,8, 5,8 Hz, 1 H), 2,80-2,88 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₈H₁₆F₄N₆O [M + H]⁺ 409,1, encontrada 409,1.

Ejemplo 2

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



a) Se añadió lentamente trimetilaluminio (0,16 ml, 2 M en tolueno, 0,32 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de la 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina (40 mg, 0,21 mmol) y 3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (58 mg, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min antes de interrumpir cuidadosamente la reacción mediante la adición de unas gotas de HCl 1 N. Después de que remitiera el burbujeo, la mezcla espesa se diluyó con HCl 1 N adicional y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

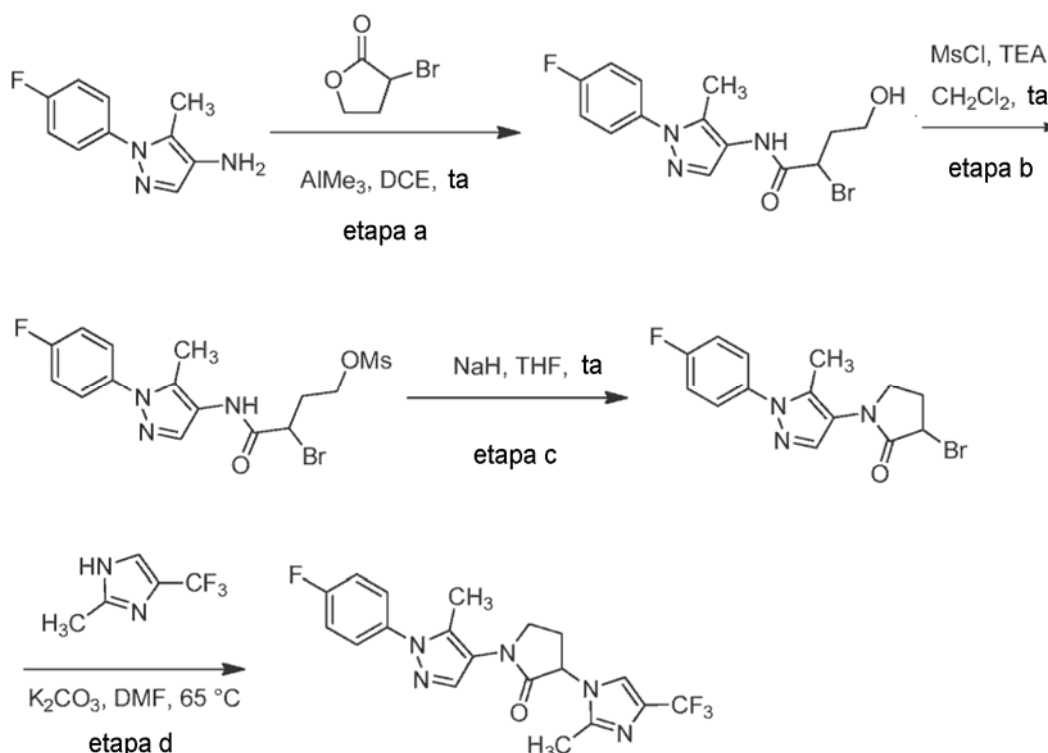
b) A una solución del intermedio de alcohol en bruto (se supusieron 0,21 mmol) de la etapa a y trietilamina (0,10 ml, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min antes de diluirse con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto

se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Al intermedio de mesilato en bruto (se supusieron 0,21 mmol) de la etapa b en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (40 mg, 60 % en aceite mineral, 1,0 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto 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 (20 mg, 0,045 mmol, 22 % a lo largo de tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1 H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz, 2 H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 2 H), 5,06 (dd, $J = 9,1, 6,0$ Hz, 1 H), 4,05 (ddd, $J = 9,6, 8,4, 5,3$ Hz, 1 H), 3,90 (ddd, $J = 9,6, 8,0, 5,5$ Hz, 1 H), 2,85 (dddd, $J = 13,6, 8,0, 5,6, 5,6$ Hz, 1 H), 2,75 (dddd, $J = 13,6, 8,0, 8,0, 5,2$ Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 442,1, encontrada 442,1.

Ejemplo 3

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



a) Se añadió lentamente trimetilaluminio (0,26 ml, 2 M en tolueno, 0,52 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de la 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina (50 mg, 0,26 mmol) y α -bromo- γ -butirolactona (85 mg, 0,52 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h antes de interrumpir cuidadosamente la reacción mediante la adición de unas gotas de HCl 1 N. Después de que remitiera el burbujeo, la mezcla espesa se diluyó con HCl 1 N adicional y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) A una solución del intermedio de alcohol en bruto (se supusieron 0,26 mmol) de la etapa a y trietilamina (0,11 ml, 0,78 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,030 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min antes de diluirse con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

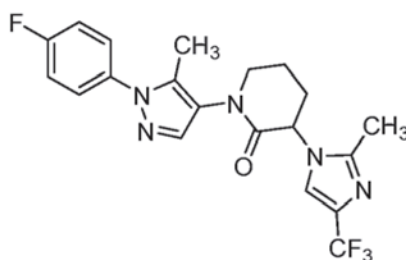
c) Al intermedio de mesilato en bruto (se supusieron 0,61 mmol) de la etapa b en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (40 mg, 60 % en aceite mineral, 1,0 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) Una mezcla del intermedio de bromuro en bruto (se supusieron 0,26 mmol) de la etapa c, 2-metil-4-

trifluorometilimidazol (40 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x 10 ml) y CH₂Cl₂ (1 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) proporcionó la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (28 mg, 0,0054 mmol, 21 % a lo largo de cuatro etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 2 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 2 H), 5,07 (dd, *J* = 10,4, 8,8 Hz, 1 H), 3,98 (ddd, *J* = 10,0, 10,0, 6,8 Hz, 1 H), 3,89 (ddd, *J* = 10,8, 9,2, 2,0 Hz, 1 H), 2,94-2,88 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,48-2,39 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₁₇F₄N₅O [M + H]⁺ 408,1, encontrada 408,1.

Ejemplo 4

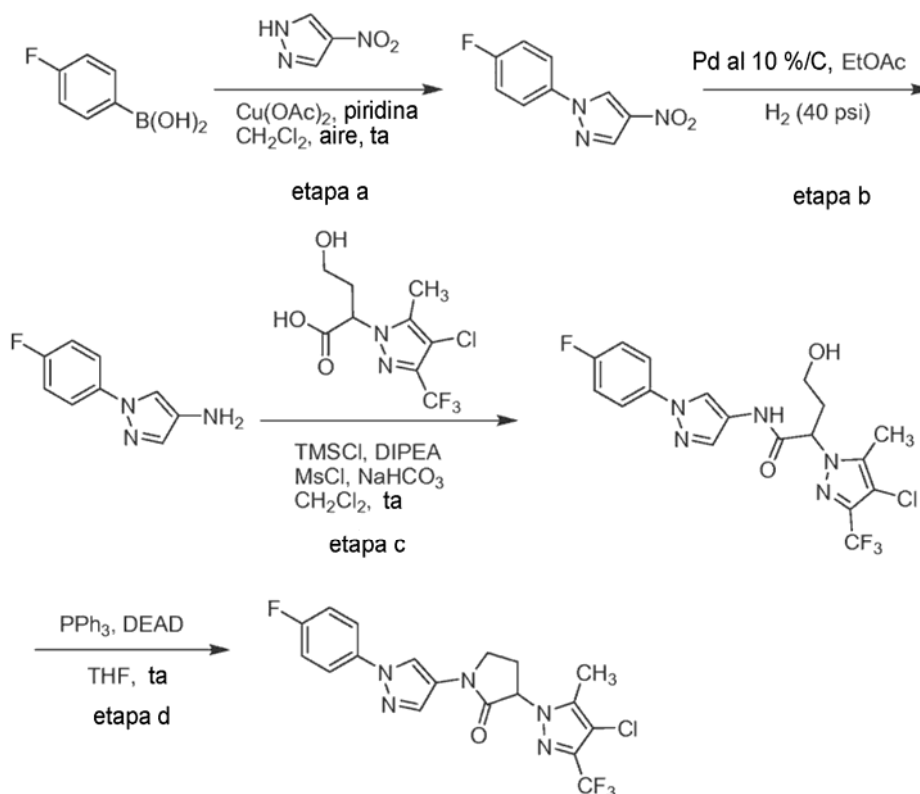
Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piperidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 3, sustituyendo 3-bromotetrahidropirán-2-ona por α-bromo-γ-butirolactona en la etapa 3a. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 2 H), 7,29-7,26 (m, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,89 (dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1 H), 3,88 (*J* = 12,4, 10,4, 4,8 Hz, 1 H), 3,80-3,73 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,60-2,53 (m, 1 H), 2,40-2,23 (m, 3 H), 2,15 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₀H₁₉F₄N₅O [M + H]⁺ 422,2, encontrada 422,1.

Ejemplo 5

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]piperidin-2-ona



a) Una solución de ácido 4-fluorofenilborónico (5,02 g, 35,4 mmol), 4-nitro-1*H*-pirazol (2,00 g, 17,7 mmol), acetato de cobre (3,50 g, 19,5 mmol) y piridina (7,00 ml, 88,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se dejó en agitación al aire a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 30 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco.

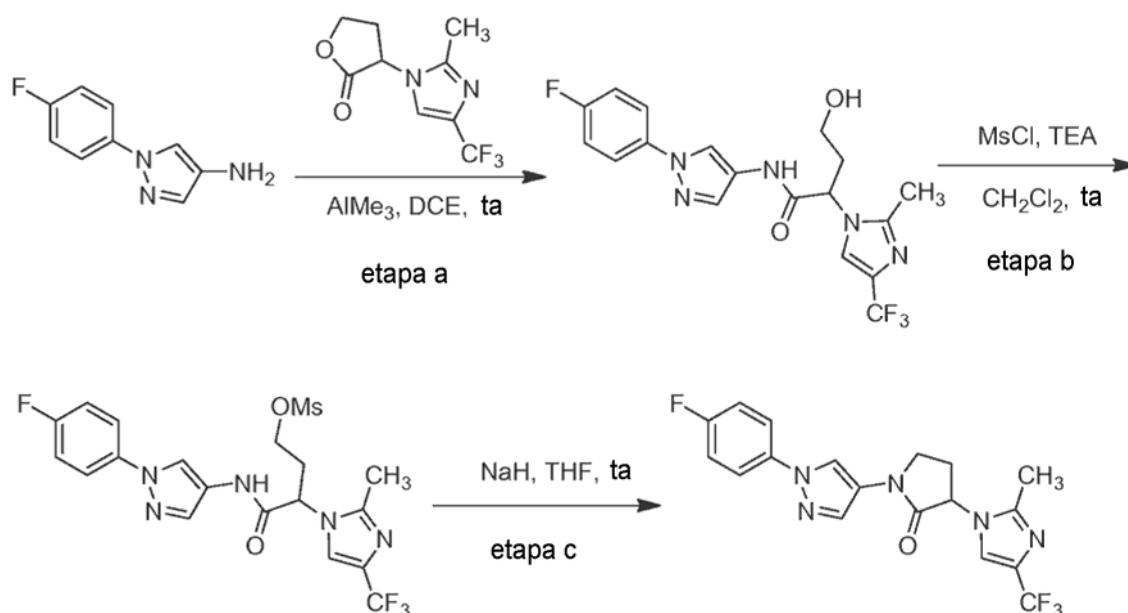
b) Un matraz de vidrio de pared pesada que contenía 1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol (se supusieron 17,7 mmol) de la etapa a y Pd al 10 %/C (0,30 g) en EtOH (50 ml) y EtOAc (10 ml) se equipó sobre un aparato Parr y se agitó en atmósfera de H₂ a 40 psi. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color rojo (4,0 g, 22,6 mmol, 63 % en dos etapas). El producto se utilizó sin purificación adicional.

c) A una solución de ácido 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-4-hidroxi-butanoico (0,77 g, 2,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 ml, 11 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (0,85 ml, 6,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,52 ml, 6,8 ml). Después de agitar durante 10 min más, se añadieron bicarbonato sódico (0,45 g, 5,4 mmol) y 1-(4-fluorofenil)pirazol-4-amina (0,32 g, 1,8 mmol) de la etapa a, cada uno en forma de sólidos. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 %-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el producto en forma de un aceite de color naranja (140 mg, 0,31 mmol, 18 %).

d) Se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (75 µl, 0,47 mmol) a una solución de trifenilfosfina (124 mg, 0,47 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla se dejó en agitación durante 20 min a temperatura ambiente antes de añadir el intermedio de alcohol (140 mg, 0,30 mmol) de la etapa c en forma de una solución en tetrahidrofurano (3 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20-50 % de EtOAc/hexanos) y HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,023 mmol, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 2 H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 8,0 Hz, 2 H), 5,12 (dd, *J* = 9,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,12 (ddd, *J* = 9,2, 9,2, 3,9 Hz, 1 H), 3,97-3,86 (m, 1 H), 3,10 (dddd, *J* = 14,0, 8,8, 6,8, 0,4 Hz, 1 H), 2,77 (dddd, *J* = 13,2, 9,6, 7,6, 3,6 Hz, 1 H), 2,44 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₈H₁₄ClF₄N₅O [M + H]⁺ 428,1, encontrada 428,1.

Ejemplo 6

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



a) Se añadió lentamente trimetilaluminio (1,4 ml, 2 M en tolueno, 2,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 1-(4-fluorofenil)pirazol-4-amina (0,24 g, 1,4 mmol) y 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (0,32 g, 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó

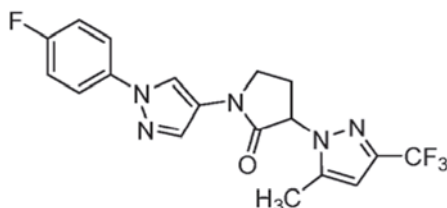
en agitación durante 30 min antes de interrumpir cuidadosamente la reacción mediante la adición de unas gotas de HCl 1 N. Después de que remitiera el burbujeo, la mezcla espesa se diluyó con HCl 1 N adicional y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) A una solución del intermedio de alcohol en bruto (89 mg, 0,21 mmol) de la etapa a y trietilamina (90 µl, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (25 µl, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirse con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Al intermedio de mesilato en bruto (se supusieron 0,21 mmol) de la etapa b en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (30 mg, 60 % en aceite mineral, 0,65 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (24 mg, 0,047 mmol, 20 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,66 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 2 H), 7,27-7,25 (m, 2 H), 7,15 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 2 H), 5,07 (dd, J = 9,5, 9,5 Hz, 1 H), 4,05-3,91 (m, 1 H), 2,97 (dddd, J = 13,6, 8,4, 6,8, 2,0 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,42 (dddd, J = 13,6, 9,6, 3,6, 3,6 Hz, 1 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₈H₁₅ClF₄N₅O [M + H]⁺ 394,1, encontrada 394,1.

Ejemplo 7

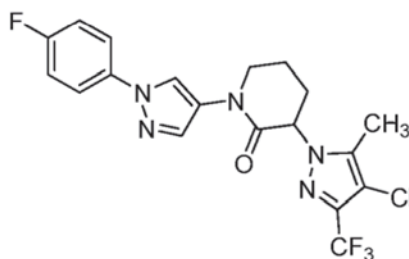
25 Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]pirrolidin-2-ona



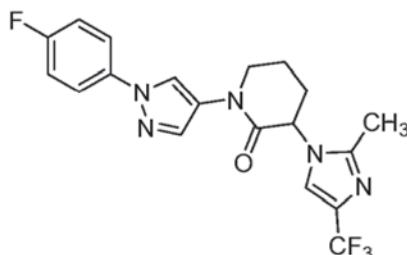
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 6, sustituyendo 3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona por 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona en la etapa 6a. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,11 9 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1 H), 4,13 (ddd, J = 9,2, 9,2, 4,0 Hz, 1 H), 3,90 (ddd, J = 9,6, 8,0, 6,8 Hz, 1 H), 3,10 (dddd, J = 13,2, 8,8, 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 2,78 (dddd, J = 13,2, 9,2, 8,0, 3,6 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₁₅F₄N₅O [M + H]⁺ 394,1, encontrada 394,1.

Ejemplo 8

3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]piperidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 6, sustituyendo 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tetrahidropirano-2-ona por 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona en la etapa 6a. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 2 H), 7,12 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 2 H), 4,92 (dd, J = 11,2, 5,8 Hz, 1 H), 3,98-3,85 (m, 2 H), 2,88-2,72 (m, 1 H), 2,46-2,35 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,23-2,10 (m, 2 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₁₆ClF₄N₅O [M + H]⁺ 442,1, encontrada 442,1.

Ejemplo 9**Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piperidin-2-ona**

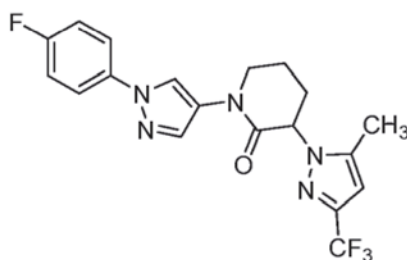
5

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 6, sustituyendo 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahidropiran-2-ona por 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahydrofurano-2-ona en la etapa 6a. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 2 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 2 H), 4,87 (dd, *J* = 11,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00-3,88 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,46-2,37 (m, 1 H), 2,37-2,20 (m, 2 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₁₇F₄N₅O [M + H]⁺ 408,1, encontrada 408,1.

10

Ejemplo 10

15

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]piperidin-2-ona

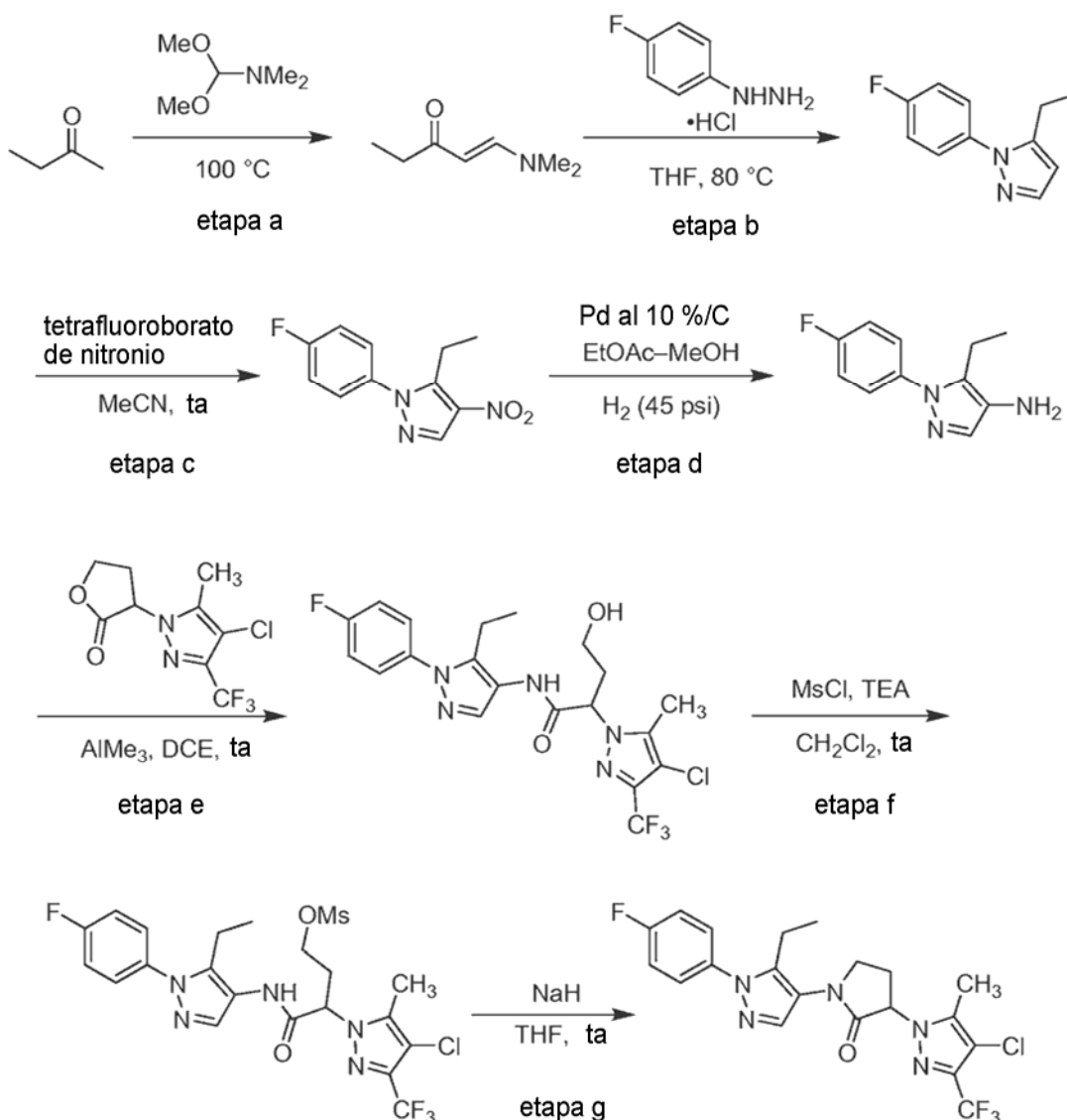
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 6, sustituyendo 3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tetrahidropiran-2-ona por 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahydrofurano-2-ona en la etapa 6a. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (ddd, *J* = 9,2, 4,8, 2,0 Hz, 2 H), 7,12 (dd, *J* = 9,2, 8,0 Hz, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,93 (dd, *J* = 11,2, 5,7 Hz, 1 H), 3,99-3,84 (m, 2 H), 2,81 (dddd, *J* = 13,6, 11,6, 10,4, 2,8 Hz, 1 H), 2,46-2,35 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,17 (dddd, *J* = 13,6, 10,4, 6,8, 2,8 Hz, 1 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₁₇F₄N₅O [M + H]⁺ 408,1, encontrada 408,1.

20

25

Ejemplo 11**Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[5-etil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]piperolidin-2-ona**

30

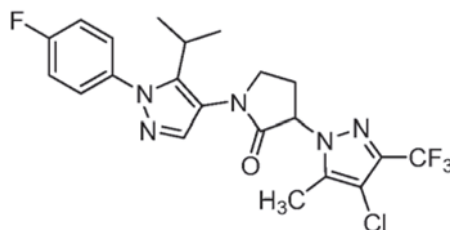


- 5 a) Una mezcla de 2-butanona (1,10 g, 15,3 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (2,20 g, 18,3 mmol) se calentó a 110 °C durante 1 d. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla de reacción en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.
- 10 b) Una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (2,50 g, 15,3 mmol) y 1-(dimetilamino)pent-1-en-3-ona (se supusieron 15,3 mmol) de la etapa a en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a 85 °C durante 1 d. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el producto (1,1 g, 5,8 mmol, 37 %) en forma de un aceite de color rojo.
- 15 c) Se añadió tetrafluoroborato de nitronio (500 mg, 2,3 mmol) a una solución de 5-etil-1-(4-fluorofenil)pirazol (420 mg, 3,2 mmol) de la etapa b en acetonitrilo anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 50 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto (53 mg, 0,023 mmol, 9 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 20 d) Un matraz de vidrio de pared pesada que contenía el producto (53 mg, 0,023 mmol) de la etapa c y Pd al 10 %/C (11 mg, 20 % en peso) en MeOH (1 ml) y EtOAc (2 ml) se equipó sobre un aparato Parr y se agitó en atmósfera de H₂ a 45 psi. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (45 mg, 0,023 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25

- 5 e) Se añadió lentamente trimetilaluminio (0,2 ml, 2 M en tolueno, 0,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 5-etil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-amina (45 mg, 0,023 mmol) de la etapa d y 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (76 mg, 0,28 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min antes de interrumpir cuidadosamente la reacción mediante la adición de unas gotas de HCl 1 N. Después de que remitiera el burbujeo, la mezcla espesa se diluyó con más HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 f) A una solución del intermedio de alcohol en bruto (se supusieron 0,23 mmol) de la etapa e y trietilamina (110 µl, 0,78 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (25 µl, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirse con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 g) Al intermedio de mesilato en bruto (se supusieron 0,23 mmol) de la etapa f en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (30 mg, 60 % en aceite mineral, 0,65 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 0,11 mmol, 48 % a lo largo de tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 2 H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 2 H), 5,04 (dd, *J* = 9,1, 5,8 Hz, 1 H), 4,06 (ddd, *J* = 9,8, 8,4, 5,4 Hz, 1 H), 3,87 (ddd, *J* = 9,7, 8,2, 5,3 Hz, 1 H), 2,86 (dddd, *J* = 14,0, 8,4, 8,4, 6,0 Hz, 1 H), 2,74 (dddd, *J* = 14,4, 9,2, 8,8, 5,6 Hz, 1 H), 2,65 (dddd, *J* = 15,2, 7,6, 7,6, 1,2 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H). 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₀H₁₈ClF₄N₅O [M + H]⁺ 456,1, encontrada 456,1.
- 20
- 25

Ejemplo 12

- 30 **Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona**

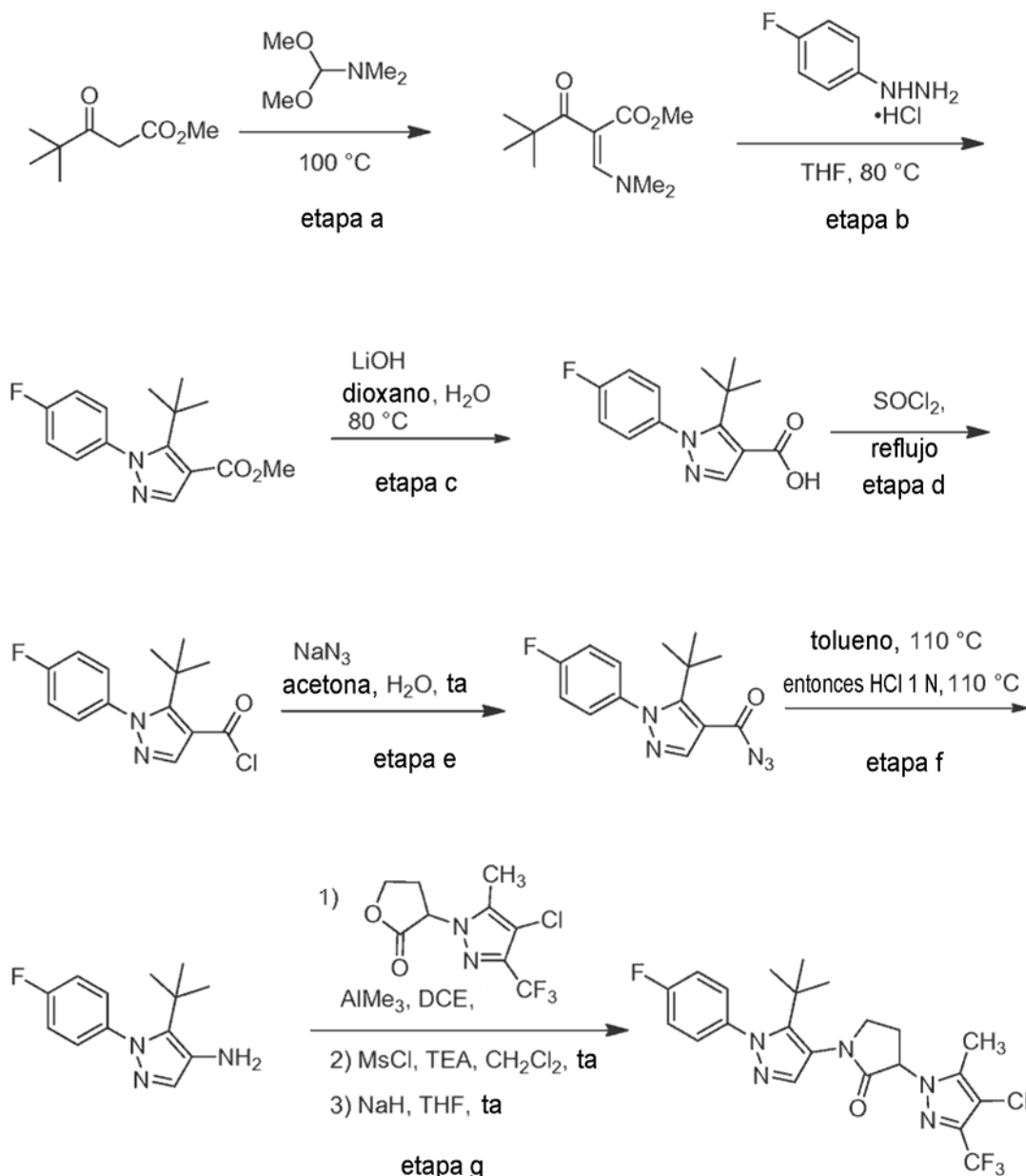


- 35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 2, sustituyendo 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-amina por 1-(4-fluorofenil)-5-metil-pirazol-4-amina en la etapa 2a. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (s, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 2 H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 2 H), 5,04 (dd, *J* = 9,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,04 (ddd, *J* = 10,0, 8,8, 5,2 Hz, 1 H), 3,82 (ddd, *J* = 10,0, 8,4, 5,6 Hz, 1 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,92-2,84 (m, 1 H), 2,80-2,69 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,21 (d, *J* = 6,8, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,8, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₂₀ClF₄N₅O [M + H]⁺ 470,1, encontrada 470,1.
- 40

Ejemplo 13

Síntesis de 1-[5-*tert*-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]pirrolidin-2-ona

5



- 10 a) Una mezcla de éster metílico del ácido pivaloilacético (5,80 g, 36,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5,24 g, 44,0 mmol) se calentó a 110 °C durante 1 d. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar cualesquiera volátiles y el material en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.
- 15 b) Una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (5,97 g, 36,7 mmol) y 2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxopentanoato de metilo (se supusieron 36,7 mmol) de la etapa a en tetrahidrofurano (15 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el producto (5,0 g, 18,1 mmol, 50 % en dos etapas) en forma de un aceite de color rojo.
- 20 c) Una solución bifásica de 5-*tert*-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-carboxilato de metilo (5,00 g, 18,1 mmol) de la etapa b, hidróxido de litio monohidrato (2,77 g, 66,0 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se calentó a 80 °C con agitación durante 1,5 h. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla se diluyó con HCl 1 N y se extrajo

con CH_2Cl_2 (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color pardo en bruto se usó sin purificación adicional

5 d) Una solución de ácido 5-*terc*-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-carboxílico (0,67 g, 2,6 mmol) de la etapa c en cloruro de tionilo (2,0 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 10 ml) y se colocó a alto vacío durante varias horas antes de usarse en la siguiente etapa.

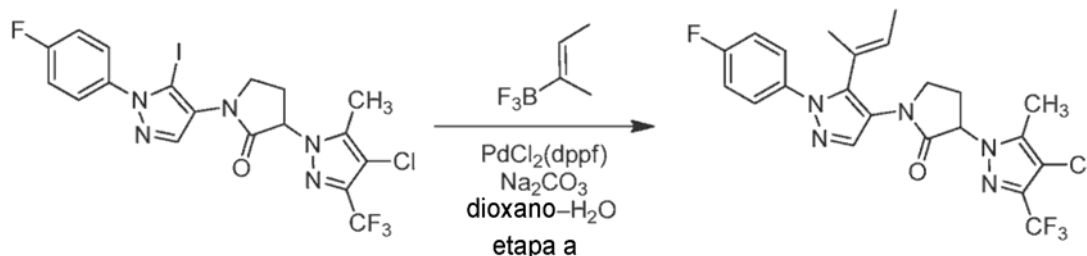
10 e) A una solución de cloruro de 5-*terc*-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-carbonilo (se supusieron 2,6 mmol) de la etapa d en acetona (15 ml) se añadió rápidamente una solución de azida sódica (0,50 g, 7,7 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó minuciosamente durante 5 min a temperatura ambiente, con lo que apareció una precipitación. La filtración de la mezcla dio el producto (0,49 g, 1,7 mmol) en forma de un sólido de color gris.

15 f) Una solución del intermedio de acil azida (86 mg, 0,030 mmol) de la etapa e en tolueno (0,5 ml) se calentó a 110 °C durante 10 min antes de añadir HCl 1 N (0,7 ml) y la mezcla bifásica se calentó a 110 °C durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla se extrajo con cloroformo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el producto (40 mg, 0,017 mmol, 57 %) en forma de un semisólido de color pardo.

20 g) El material de la etapa f se usó en un procedimiento análogo al Ejemplo 2, sustituyendo 5-*terc*-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-amina por 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina en la etapa 2a para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1 H), 7,38 (dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz, 2 H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 2 H), 5,09-5,00 (m, 1 H), 4,08-3,99 (m, 1 H), 3,83 (dc, $J = 8,0, 8,0, 6,0$ Hz, 1 H), 3,04-2,87 (m, 1 H), 2,80-2,67 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,17 (s, 9 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 484,1, encontrada 484,1.

Ejemplo 14

30 **Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-[(E)-1-metilprop-1-enil]pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona**

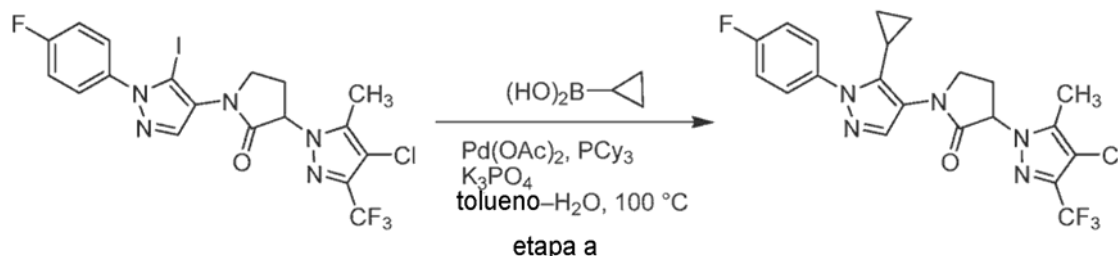


35 a) El material de partida 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-yodo-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona se preparó a partir de un procedimiento análogo al Ejemplo 2, sustituyendo 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-pirazol-4-amina por 1-(4-fluorofenil)-5-metil-pirazol-4-amina en la etapa 2a. Una solución que contenía 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-yodo-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (90 mg, 0,16 mmol), (2Z)-2-buten-2-iltrifluoroborato de potasio (32 mg, 0,20 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6,0 mg, 0,0080 mmol) y carbonato sódico 2 M acuoso (0,25 ml, 0,49 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20-50 % de $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$) proporcionó el compuesto del título (33 mg, 0,070 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 2 H), 7,11 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2 H), 5,73 (dddd, $J = 8,4, 6,8, 6,8, 1,6$ Hz, 1 H), 5,02 (dd, $J = 9,2, 6,9$ Hz, 1 H), 3,94 (ddd, $J = 9,6, 8,8, 4,8$ Hz, 1 H), 3,76 (ddd, $J = 9,6, 7,9, 6,2$ Hz, 1 H), 2,92 (dddd, $J = 13,6, 13,6, 8,8, 6,4$ Hz, 1 H), 2,67 (dddd, $J = 13,6, 9,2, 8,0, 4,4$ Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,69 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 3 H), 1,60 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 482,1, encontrada 482,1.

50

Ejemplo 15

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[5-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



10 a) Una solución que contenía 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-yodo-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (34 mg, 0,061 mmol), ácido ciclopropilborónico (7 mg, 0,08 mmol), acetato de paladio (1,0 mg, 0,003 mmol), triciclohexilfosfina (2,0 mg, 0,006 mmol) y fosfato potásico (45 mg, 0,21 mmol) en tolueno (1,5 ml) y agua (100 μ l) se calentó a 100 °C durante 1 d. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto 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 (1,0 mg, 0,002 mmol, 3 %) en forma de un residuo incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1 H), 7,54 (dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz, 2 H), 7,16 (dd, $J = 9,0, 8,2$ Hz, 2 H), 5,06 (dd, $J = 9,2, 6,3$ Hz, 1 H), 4,11 (ddd, $J = 9,6, 8,4, 4,8$ Hz, 1 H), 3,91 (ddd, $J = 9,6, 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 2,98 (dddd, $J = 12,0, 9,6, 8,4, 6,4, 6,0$ Hz, 1 H), 2,74 (dddd, $J = 13,2, 9,2, 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,77 (dddd, $J = 8,4, 8,4, 5,6, 5,6$ Hz, 1 H), 0,78-0,64 (m, 2 H), 0,43-0,30 (m, 2 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 468,1, encontrada 468,1.

Ejemplo 16

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-sec-butil-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona

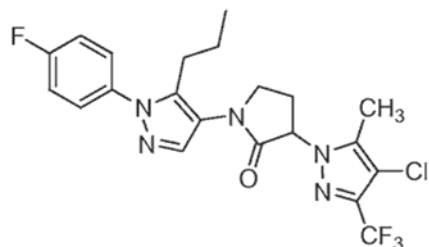
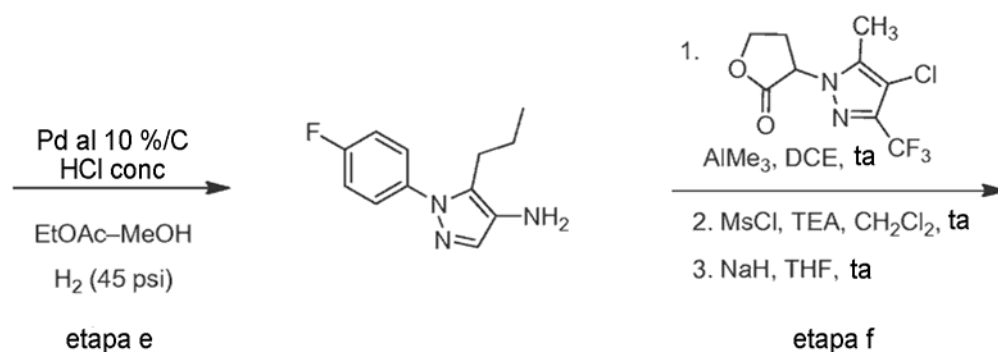
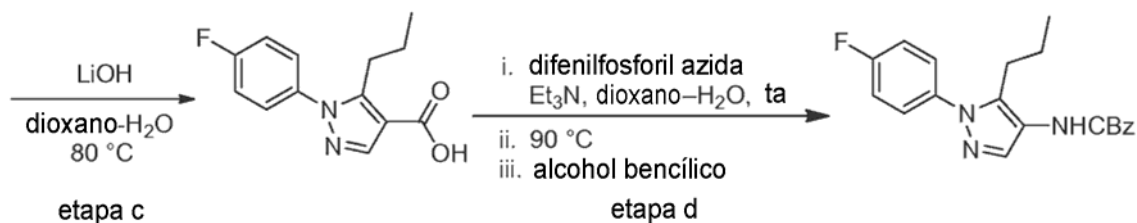
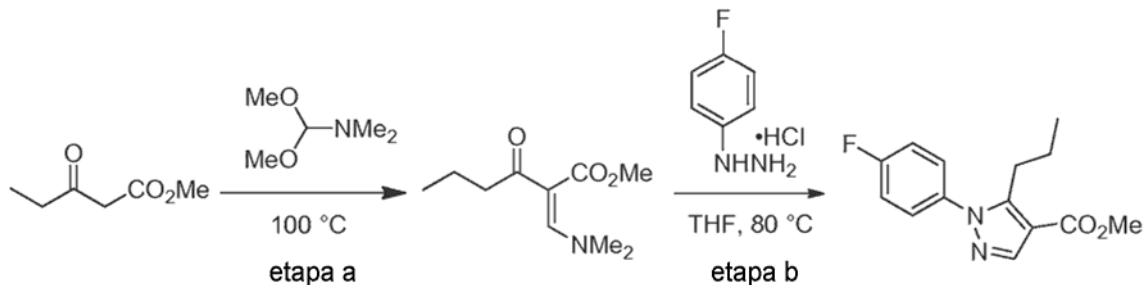


30 a) Un matraz de vidrio de pared pesada que contenía el producto (27 mg, 0,056 mmol) a partir del Ejemplo 14, óxido de platino (25 mg, 0,11 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (3 gotas) en MeOH (5 ml) se equipó sobre un aparato Parr y se agitó en atmósfera de H_2 a 45 psi. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (6 mg, 0,012 mmol, 22 %) en forma de una mezcla de diastereómeros. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 2 H), 7,17 (dd, $J = 8,8, 8,2$ Hz, 2 H), 5,02 (dd, $J = 9,2, 5,8$ Hz, 1 H), 4,02 (dddd, $J = 10,0, 9,2, 6,0, 5,6$ Hz, 1 H), 3,79 (dddd, $J = 10,0, 8,8, 5,6$ Hz, 1 H), 2,93-2,92 (m, 1 H), 2,79-2,60 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,56-1,42 (m, 1 H), 1,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 1,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 0,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 484,1, encontrada 484,1.

Ejemplo 17

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-propilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona

5



10 a) Una mezcla de butiracetato de metilo (5,00 g, 34,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5,00 g, 41,6 mmol) se calentó a 110 °C durante 1 d. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar cualesquiera volátiles y el material en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.

15 b) Una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (5,64 g, 34,7 mmol) y 2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-hexanoato de metilo (se supusieron 34,7 mmol) de la etapa a en tetrahidrofurano (25 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (1 x 50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.

c) Una solución bifásica de 1-(4-fluorofenil)-5-propilpirazol-4-carboxilato de metilo (se supusieron 34,7 mmol) de la etapa b, e hidróxido de litio monohidrato (7,3 g, 173 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se calentó a 80 °C con agitación durante 3 h. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml) y EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20-50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto (6,65 g, 26,5 mmol, 76 %) en forma de un aceite de color rojo.

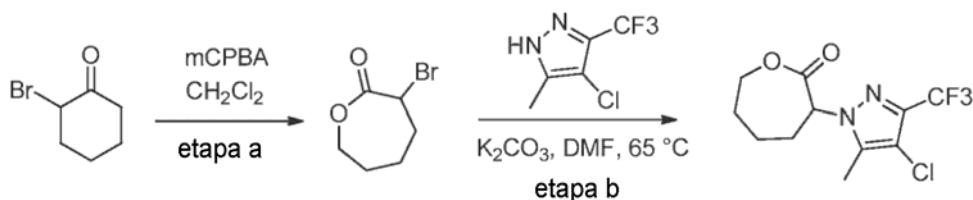
d) A una solución de ácido 1-(4-fluorofenil)-5-propilpirazol-4-carboxílico (0,76 g, 3,1 mmol) de la etapa c en dioxano (8 ml) se añadió trietilamina (0,47 mmol, 3,4 mmol) y difenilfosforil azida (0,65 ml, 3,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente antes de calentarse a 90 °C y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió alcohol bencílico (0,63 ml, 6,1 mmol). La mezcla se recalentó a 90 °C y se agitó a esa temperatura durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el producto (0,91 g, 2,6 mmol, 84 %) en forma de un aceite de color pardo.

e) Un matraz de vidrio de pared pesada que contenía la amina protegida con carbobenciloxilo (0,91 g, 2,6 mmol) de la etapa d, ácido clorhídrico concentrado (5 gotas) y Pd al 10 %/C (90 mg, 10 % en peso) en MeOH (2 ml) y EtOAc (20 ml) se equipó sobre un aparato Parr y se agitó en atmósfera de H₂ a 45 psi. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 30 ml) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color oscuro (0,34 g, 1,5 mmol, 60 %).

f) El producto de la etapa e se usó en un procedimiento análogo al Ejemplo 2, sustituyendo 1-(4-fluorofenil)-5-propilpirazol-4-amina por 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina en la etapa 2a para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 2 H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 1 H), 4,04 (dddd, *J* = 9,2, 8,8, 4,8 Hz, 1,2, 1 H), 3,89 (ddd, *J* = 9,6, 8,0, 5,2 Hz, 1 H), 2,90 (dddd, *J* = 11,6, 8,8, 6,0, 6,0 Hz, 1 H), 2,76 (dddd, *J* = 13,6, 9,6, 8,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,66-2,51 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,35 (dddd, *J* = 14,8, 8,8, 6,8, 6,8 Hz, 2 H), 0,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₂₀ClF₄N₅O [M + H]⁺ 470,1, encontrada 470,1.

Ejemplo 18

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]oxepan-2-ona

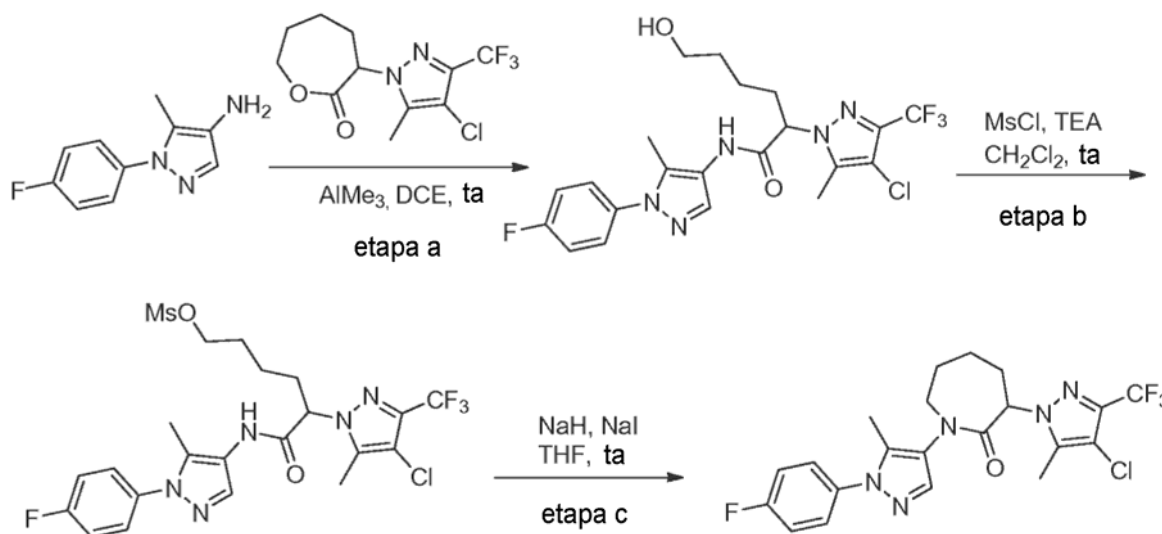


a) A una solución de 2-bromociclohexanona (4 g, 22,6 mmol) en diclorometano (38 ml) se añadió m-CPBA (5,10 g, 29,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 h, la reacción se enfrió en un congelador durante 6 h. El sólido se retiró por filtración y se enjuagó con diclorometano (15 ml) dos veces. El filtrado se interrumpió entonces con tiosulfato sódico saturado acuoso (40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 % de EtOAc/hexanos) dio el producto en forma de un sólido de color blanco (3 g, 15,5 mmol, 69 %).

b) A una solución de 3-bromooxepan-2-ona (1 g, 5,18 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,956 g, 5,18 mmol), seguido de carbonato potásico (1,07 g, 7,74 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 8 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 25 % de EtOAc/hexanos) dio el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,3 g, 1,01 mmol, 20 %).

Ejemplo 19

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]azepan-2-ona



5

10

15

20

25

30

a) A una solución de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]oxepan-2-ona (0,05 g, 0,168 mmol) en dicloroetano (1,0 ml) se añadió trimetilaluminio (126 μl , 2,0 M, 0,25 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina (0,032 g, 0,168 mmol) en dicloroetano (0,7 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h antes de interrumpirse cuidadosamente con HCl 1 N (2 ml). La capa acuosa se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

b) Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,029 g, 0,25 mmol) a una solución del residuo en bruto de la etapa a y trietilamina (0,034 g, 0,34 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se interrumpió con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

c) A una solución del residuo en bruto de la etapa b en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió hidruro sódico (0,01 g, 60 %, 0,25 mmol), seguido de yoduro sódico (0,003 g, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó agitar a esa temperatura durante 30 min. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se interrumpió con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,011 g, 0,025 mmol, 15 % en 3 etapas). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1 H), 7,49-7,39 (m, 2 H), 7,22-7,13 (m, 2 H), 4,5-4,40 (m, 1 H), 4,16-4,01 (m, 1 H), 3,68-3,51 (m, 2 H), 2,92-2,84 (m, 1 H), 2,45-2,38 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,26-2,18 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,98-1,85 (m, 1 H), 0,95-0,77 (m, 1 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 470,1, encontrada 470,1.

Ejemplo 20

35 Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]piperidin-2-ona



40

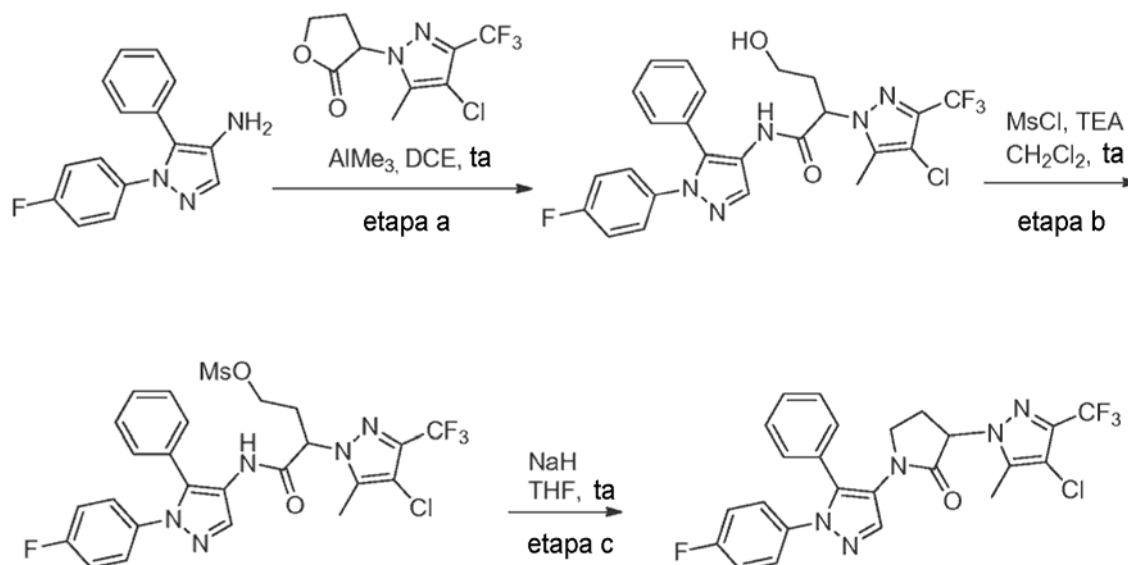
A una solución de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]piperidin-2-ona (0,05 g, 0,14 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,031 g, 0,17 mmol), seguido de carbonato potásico (0,029 g, 0,21 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se interrumpió con agua. Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase

5 inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 0,025 mmol, 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1 H), 7,44-7,35 (m, 2 H), 7,22-7,13 (m, 2 H), 4,94 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 1 H), 3,90-3,70 (m, 2 H), 2,73 (dddd, *J* = 13,2, 11,5, 9,8, 3,3 Hz, 1 H), 2,47-2,38 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,31 (ddd, *J* = 10,6, 5,4, 2,4 Hz, 1 H), 2,17-2,12 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₀H₁₈ClF₄N₅O [M + H]⁺ 456,1, encontrada 456,1.

Ejemplo 21

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-fenilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona

10



15

a) A una solución de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (0,063 g, 0,236 mmol) en dicloroetano (1,0 ml) se añadió trimetilaluminio (177 µl, 2,0 M, 0,354 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de 1-(4-fluorofenil)-5-fenilpirazol-4-amina (0,06 g, 0,236 mmol) en dicloroetano (0,7 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h antes de interrumpirse cuidadosamente con HCl 1 N (2 ml). La capa acuosa se basificó entonces con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

20

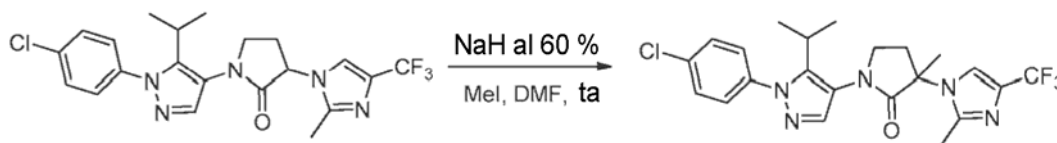
25

b) Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,041 g, 0,36 mmol) a una solución del residuo en bruto de la etapa a y trietilamina (0,049 g, 0,49 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se interrumpió con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

30

c) Se añadió hidruro sódico (0,014 g, 60 %, 0,35 mmol) a una solución del residuo en bruto de la etapa b en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó agitar a esa temperatura durante 30 min. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se interrumpió con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 0,050 mmol, 21 % en 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 1 H), 7,42-7,28 (m, 3 H), 7,25-7,14 (m, 4 H), 7,04-6,94 (m, 2 H), 4,99 (dd, *J* = 9,2, 6,8 Hz, 1 H), 3,74-3,63 (m, 1 H), 3,56-3,45 (m, 1 H), 2,78 (ddt, *J* = 13,2, 8,7, 6,6 Hz, 1 H), 2,55 (tq, *J* = 13,4, 4,5 Hz, 1 H), 2,38 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₄H₁₈ClF₄N₅O [M + H]⁺ 504,1, encontrada 503,9.

35

Ejemplo 22**1-[1-(4-Clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-metil-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona**

5

A una solución de 1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,11 mmol) se añadió DMF (2 ml) y NaH (al 60 % en aceite mineral, 16 mg, 0,33 mmol) lentamente a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió MeI (34 μ l, 0,55 mmol) y se agitó adicionalmente durante 2 h. Se añadió entonces lentamente una solución de NH_4Cl saturado (10 ml) a 0 °C a la mezcla de reacción seguido de la extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron (MgSO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-metil-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona (17 mg, 0,029 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de una sal TFA. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,88 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 11,76$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 11,76$ Hz, 2 H), 3,86 - 3,95 (m, 2 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 2,58 - 2,80 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,96 (s, 3 H), 1,22 (d, $J = 23,4$ Hz, 3 H), 1,20 (d, $J = 23,4$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,9, encontrada 466,1.

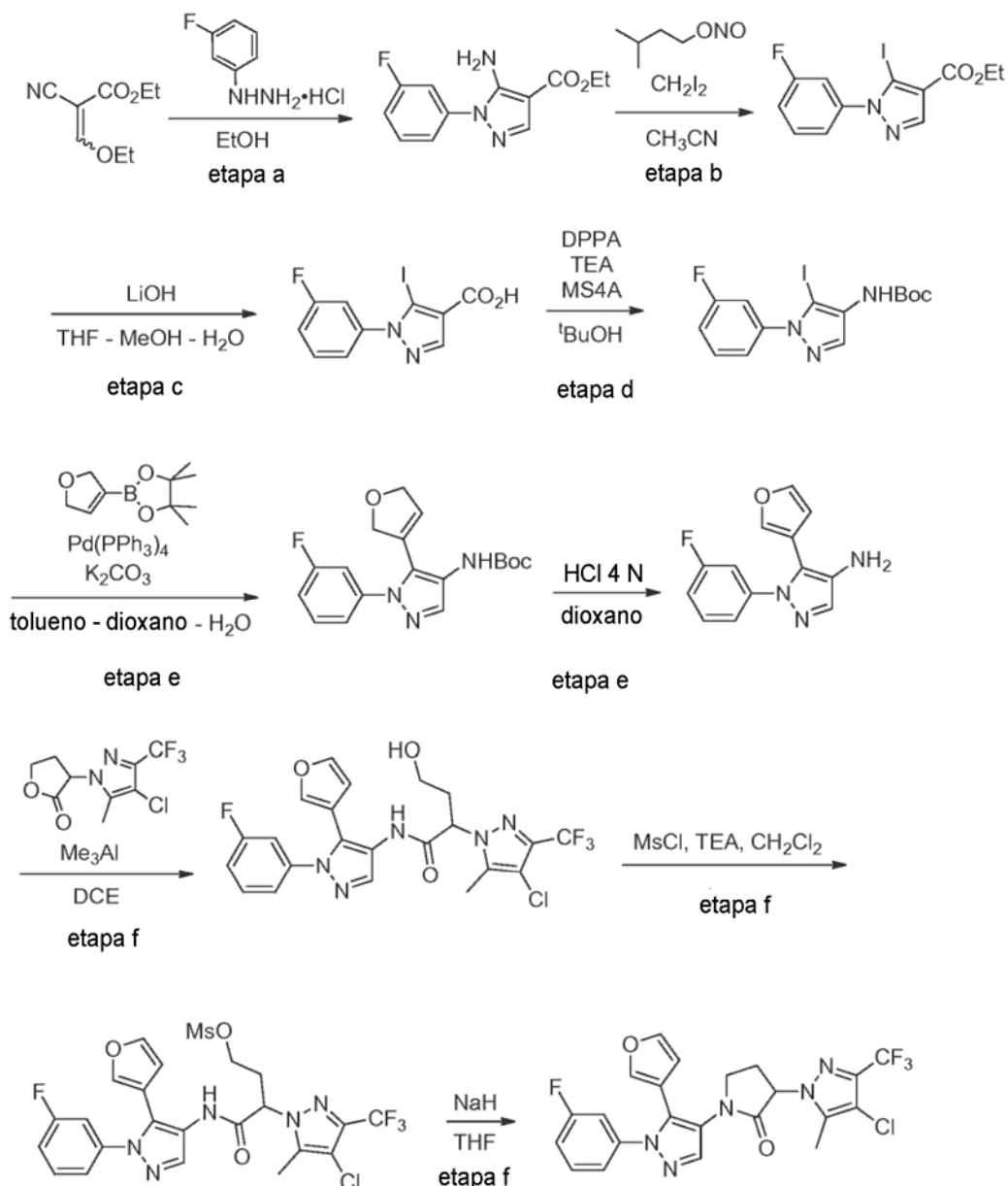
10

15

Ejemplo 23

20

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-fluorofenil)-5-(furan-3-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



- 5 a) Se suspendieron (etoxietileno)cianoacetato de etilo (2,37 g, 14,0 mmol) y clorhidrato de 3-fluorofenilhidrazina (2,28 g, 14,0 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante tres días, seguido de la retirada del EtOH a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se suspendió en diclorometano y los materiales insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 - 20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (930 mg, 3,73 mmol, 27 % de rendimiento).
- 10 b) Se suspendió 5-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (518 mg, 2,08 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió diyodometano (675 µl, 8,38 mmol) seguido de nitrito de isopentilo (565 µl, 4,21 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una hora y entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 - 25 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (589 mg, 1,64 mmol, 79 % de rendimiento).
- 15 c) Se disolvió 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (589 mg, 1,64 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml), LiOH 1,5 N (1,6 ml) y metanol (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mayor parte del tetrahidrofurano se retiró al inyectar suavemente una corriente de nitrógeno sobre la mezcla de reacción. Se añadieron agua y HCl 1 N (2,4 ml) y la mezcla se sonicó bien para precipitar el ácido carboxílico. El ácido carboxílico se filtró y se enjuagó con agua. Después de secar al vacío, se obtuvo ácido 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1H-
- 20

pirazol-4-carboxílico (488 mg, 1,47 mmol, 90 % de rendimiento). Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 d) El alcohol *terc*-butílico (3,5 ml) se secó en primer lugar agitando durante una noche a 50 °C en presencia de tamices moleculares de 4 Å. A este disolvente se añadió ácido 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (488 mg, 1,47 mmol), seguido de trietilamina (204 µl, 1,46 mmol) y difenilfosforil azida (334 µl, 1,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y los disolventes se retiraron a presión reducida para preabsorber los materiales en bruto sobre gel de sílice. El material se purificó entonces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (6 - 20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar éster 1,1-dimetiletilico del ácido 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-carbámico (482 mg, 1,20 mmol, 81 % de rendimiento).

15 e) A un vial que contenía éster 1,1-dimetiletilico del ácido 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-carbámico (150 mg, 0,372 mmol), se añadió 2-(2,5-dihidro-3-furanil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolano (100 mg, 0,512 mmol) en tolueno (2,5 ml). Se añadió dioxano (0,56 ml) seguido de carbonato potásico acuoso (2 M, 560 µl, 1,12 mmol). El vial se lavó abundantemente haciendo pasar nitrógeno a través del mismo, seguido de la adición de tetraquitrifenilfosfina paladio (20,1 mg, 0,0174 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 - 33 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto de reacción de Suzuki (55,4 mg, 0,160 mmol, 43 % de rendimiento). Este material se trató con ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 1 ml) a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la retirada del exceso de ácido clorhídrico y dioxano a presión reducida, el material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto en bruto, cuyo componente principal era 5-(3-furanil)-1-(3-fluorofenil)-4-amino-1*H*-pirazol (48,4 mg).

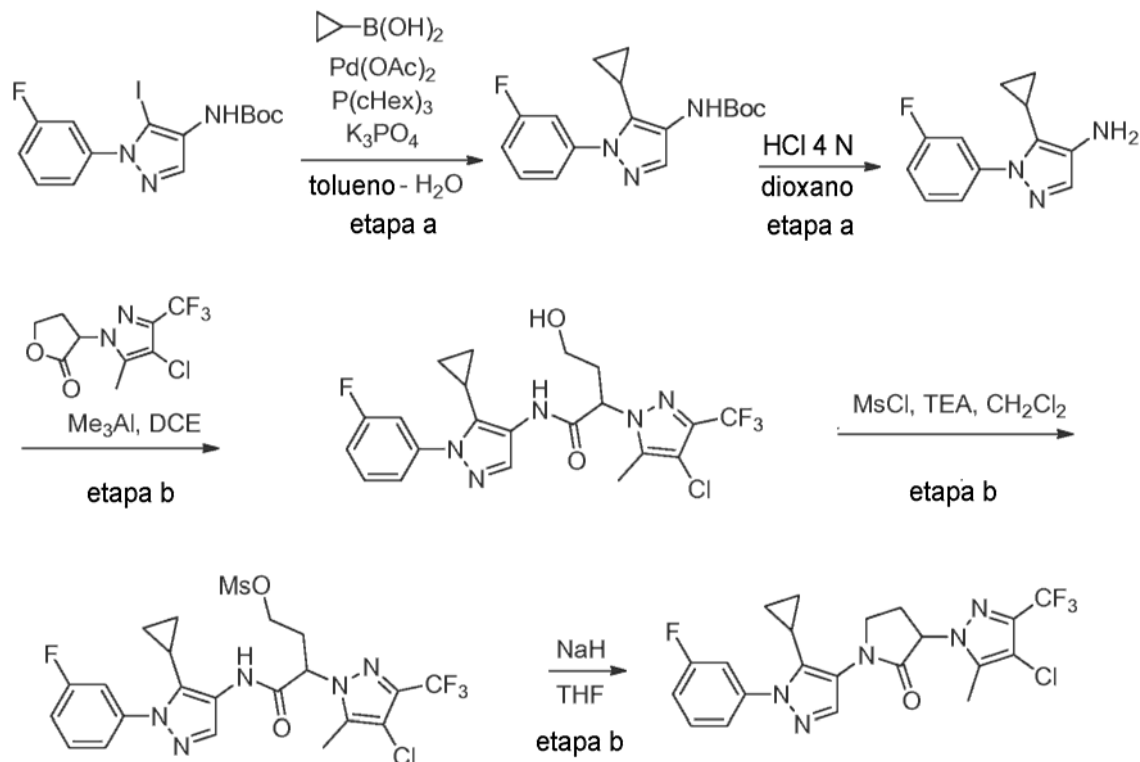
30 f) El material en bruto de la etapa anterior (48,4 mg) y 3-(3-trifluorometil-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)dihidro-2(3*H*)-furanona (47 mg, 0,18 mmol) se disolvió en dicloroetano (0,5 ml). A esta mezcla se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,12 ml, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron ácido clorhídrico (1 N) y diclorometano y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (62,0 mg) que se disolvió en diclorometano (1 ml). A temperatura ambiente, se añadió trietilamina (84 µl, 0,60 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (19 µl, 0,24 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura durante treinta minutos. Se añadió una solución de bicarbonato sódico saturada y el producto se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) en porciones pequeñas hasta que no se observó más burbujeo. La reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Esta solución se pasó a través de una capa de gel de sílice y se enjuagó bien con acetato de etilo para retirar las impurezas base. Este material se concentró entonces a presión reducida y se purificó adicionalmente usando HPLC de fase inversa (columna C18, 20 - 95 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[1-(3-fluorofenil)-5-(furan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (2,7 mg, 0,0055 mmol, 3 % de rendimiento a lo largo de 4 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1 H), 7,31 - 7,47 (m, 3 H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 6,4 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,03 (dd, *J* = 9,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,88 (ddd, *J* = 9,4, 9,4, 5,1 Hz, 1 H), 3,67 (ddd, *J* = 10,0, 8,4, 6,4 Hz, 1 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,66 (dddd, *J* = 17,2, 8,2, 4,3, 4,3 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₂H₁₆N₅O₂ClF₄ [M + H]⁺ 494,1, encontrada 494,0.

55

Ejemplo 24

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[5-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona

5



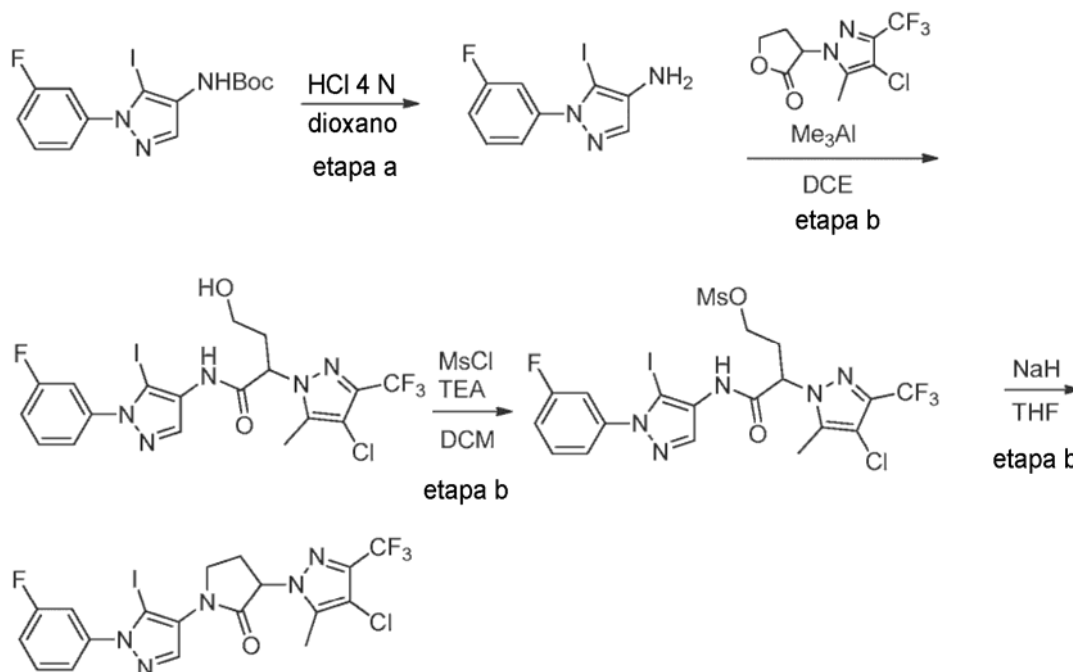
a) Un vial de reacción se cargó con éster 1,1-dimetileílico del ácido 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-carbámico (150 mg, 0,372 mmol), ácido ciclopropilborónico (43,0 mg, 0,504 mmol), triciclohexilfosfina (10,0 mg, 0,0357 mmol) y fosfato potásico (276 mg, 1,30 mmol). Se añadieron tolueno (1,7 ml) y agua (85 μ l). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido de la adición de acetato de paladio (4,2 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante dos horas. Se añadieron más triciclohexilfosfina (10,3 mg, 0,0367 mmol) y acetato de paladio (4,5 mg, 0,020 mmol) y la agitación se continuó a 100 °C durante cinco horas más. Se añadieron BrettPhos (2-(diclohexilfosfina)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 10,7 mg, 0,0199 mmol) y acetato de paladio (3,9 mg, 0,0174 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 100 °C durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (7 - 80 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto de reacción de Suzuki (41,4 mg, 0,130 mmol, 35 % de rendimiento). A este producto se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida dio 5-(3-ciclopropil)-1-(3-fluorofenil)-4-amino-1*H*-pirazol (25,6 mg, 0,118 mmol, 91 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) El producto de la etapa anterior (25,6 mg, 0,118 mmol) y 3-(3-trifluorometil-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)dihidro-2(3*H*)-furanona (49,0 mg, 0,182 mmol) se disolvió en dicloroetano (0,5 ml). A esta mezcla se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,12 ml, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió más trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,7 ml, 1,4 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante otras dos horas. Se añadieron entonces ácido clorhídrico (1 N) y diclorometano y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución saturada de bicarbonato sódico y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (73,2 mg) que se disolvió en diclorometano (1 ml). A temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metanosulfonilo (23 μ l, 0,30 mmol) y trietilamina (105 μ l, 0,753 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió una solución de bicarbonato sódico saturada y el producto se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) en porciones pequeñas hasta que no se observó más burbujeo. La reacción se agitó a esta temperatura durante una hora. Se añadieron una solución de cloruro de amonio saturada y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto en bruto se trató con 2-metil-4-trifluorometil-1*H*-imidazol (16,7 mg, 0,111 mmol) y carbonato potásico (90,2 mg, 0,653 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) a 55 °C durante tres horas. Se añadieron entonces acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 - 60 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[1-(3-fluorofenil)-5-(cicloprop-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona, que se purificó adicionalmente usando HPLC de fase inversa (columna C18, 20 - 95 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) (15,0 mg, 0,0346 mmol, 29 % de rendimiento a lo largo de tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 (ddd, *J* = 9,6, 2,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 5,04 (dd, *J* = 9,6, 6,8 Hz, 1 H), 4,10 (ddd, *J* = 9,6, 9,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,89 (ddd, *J* = 9,0, 8,0, 5,6 Hz, 1 H), 2,97 (dddd, *J* = 14,8, 8,4, 8,4, 5,6 Hz, 1 H), 2,73 (dddd, *J* = 17,2, 8,4, 5,2, 5,2 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,79 (tt, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1 H), 0,71 - 0,82 (m, 2 H), 0,36 - 0,40 (m, 2 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₁₈N₅OClF₄ [M + H]⁺ 468,2, encontrada 468,1.

Ejemplo 25

Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



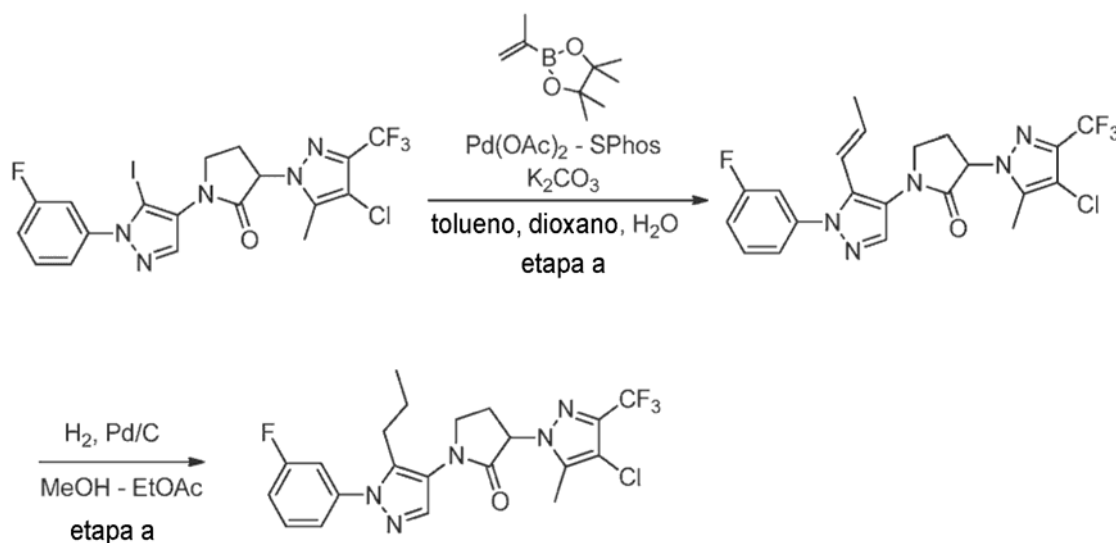
a) Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 3 ml) a éster 1,1-dimetiletilico del ácido 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-carbámico (348 mg, 0,864 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche a la misma temperatura. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 - 60 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5-yodo-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol (210 mg, 0,695 mmol, 80 % de rendimiento).

b) La amina libre de la etapa anterior (211 mg, 0,695 mmol) y 3-(3-trifluorometil-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)dihidro-2(3*H*)-furanona (229 mg, 0,853 mmol) se disolvió en dicloroetano (2,3 ml). A esta mezcla se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,7 ml, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió más trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,3 ml, 0,6 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante otras dos horas. Se añadieron ácido clorhídrico (1 N) y

diclorometano y la mezcla se pasó a través de una capa de celite. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se disolvió en diclorometano (2 ml). A temperatura ambiente, se añadieron cloruro de metanosulfonilo (81 μ l, 1,04 mmol) y trietilamina (483 μ l, 3,47 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura durante treinta minutos. Se añadió una solución de bicarbonato sódico saturada y el producto se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (7,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) en porciones pequeñas hasta que no se observó más burbujeo (aproximadamente 54 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante una hora. Se añadieron una solución de cloruro de amonio saturada y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 - 40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (126 mg, 0,227 mmol, 33 % de rendimiento a lo largo de tres etapas). Este material se trituró a partir de metanol para su purificación adicional (rendimiento 42,5 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1 H), 7,45 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 5,9$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1 H), 7,28 (ddd, $J = 9,4, 2,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,16 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 2,4$ Hz, 1 H), 5,06 (dd, $J = 9,6, 6,8$ Hz, 1 H), 4,08 (ddd, $J = 9,6, 9,6, 4,8$ Hz, 1 H), 3,94 (ddd, $J = 9,6, 8,0, 6,4$ Hz, 1 H), 3,00 (dddd, $J = 15,6, 8,4, 8,4, 6,4$ Hz, 1 H), 2,73 (dddd, $J = 17,2, 8,0, 4,8, 4,8$ Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OCIF}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 554,0, encontrada 554,0.

Ejemplo 26

25 **Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[5-propil-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona**



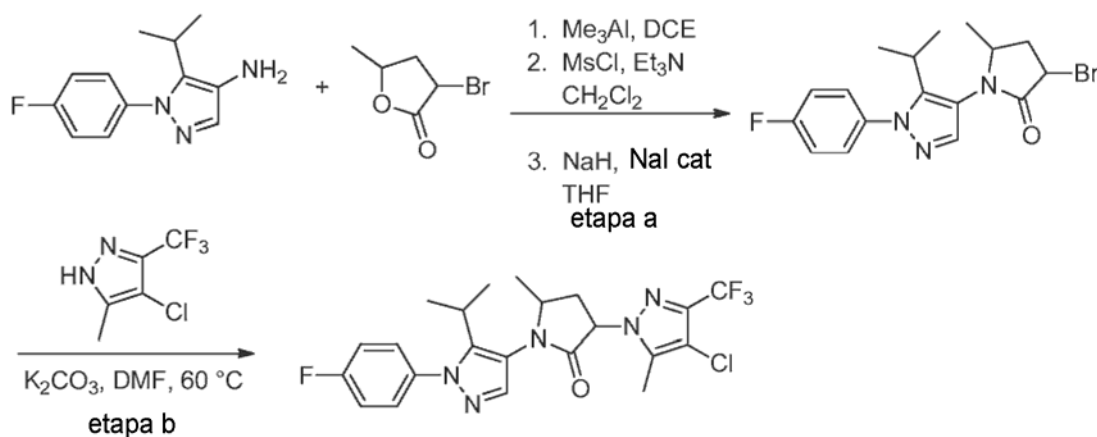
30 a) Se añadió carbonato potásico (43,1 mg, 0,312 mmol) a un matraz que contenía 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (83,0 mg, 0,150 mmol) seguido de tolueno (0,5 ml) y dioxano (0,1 ml). A esta mezcla se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletlenil)-1,3,2-dioxaborolano (56 μ l, 0,30 mmol) seguido de agua (25 μ l), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos, 6,2 mg, 0,015 mmol) y acetato de paladio (3,3 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento, se añadieron agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto de Suzuki (24,4 mg, 0,0522 mmol, 35 % de rendimiento). Algo del compuesto de yodo de partida se recuperó así como algo de subproducto sin yodo. El producto de Suzuki se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 %, húmedo, 9,7 mg). La mezcla se hidrogenó usando un aparato Parr en hidrógeno a 35 psi durante una hora y entonces en hidrógeno a 45 psi durante una hora.

45 Después de purgar la mezcla de reacción con nitrógeno, se añadieron más paladio sobre carbono (10 %, húmedo, 10,3 mg) y disolventes (acetato de etilo : metanol = 1 : 1,8 ml) y la mezcla de reacción se hidrogenó adicionalmente a

45 psi durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se aclaró minuciosamente con una mezcla de acetato de etilo : metanol (1 : 1, 10 ml). Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el material en bruto se purificó usando a HPLC de fase inversa (columna C18, 20 - 95 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[5-propil-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (14,4 mg, 0,0306 mmol, 59 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1 H), 7,43 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 6,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 3 H), 5,02 (dd, *J* = 9,2, 5,6 Hz, 1 H), 4,02 (ddd, *J* = 9,2, 5,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,86 (ddd, *J* = 9,6, 8,0, 5,6 Hz, 1 H), 2,88 (dddd, *J* = 14,4, 8,8, 8,8, 6,0 Hz, 1 H), 2,73 (dddd, *J* = 17,2, 8,4, 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,35 (ct, *J* = 9,6, 9,6 Hz, 2 H), 0,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₂₀N₅OCIF₄ [M + H]⁺ 470,1, encontrada 470,1.

Ejemplo 27

Síntesis de 3-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metilpirrolidin-2-ona



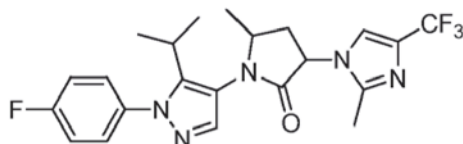
a) Se añadió trimetilaluminio (1,0 ml, 2 mmol, solución 2 M en tolueno) en porciones a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-amina (219 mg, 1 mmol) y *cis/trans*-α-bromo-γ-valerolactona (358 mg, 2 mmol) en dicloroetano anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con agua y la mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 0,5 ml de HCl 6 N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (6 ml) y se añadieron Et₃N (0,25 ml, 1,8 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml, 1,65 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con 1 M NaHSO₄ y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se añadió Nal (30-40 mg). Se añadió entonces hidruro sódico (90 mg, 2,3 mmol) a la pasta de reacción. Después de agitar durante 16 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se concentró a presión reducida para retirar el THF. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5-90 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto (219 mg, 0,38 mmol, 38 %) en forma de un aceite incoloro.

b) A una solución del producto de la etapa a (57 mg, 0,15 mmol) y 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (138 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 ml) se añadió K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C durante 1 h y se diluyó entonces con EtOAc (4 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar una mezcla *cis/trans* del compuesto del título (40 mg, 0,083 mmol) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H de la mezcla *cis/trans* (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 0,54 H), 7,43 (s, 0,46 H), 7,42-7,36 (m, 2 H), 7,20-7,15 (m, 2 H), 5,11 (m, 1 H), 4,35-4,27 (m, 0,46 H), 4,10-4,01 (m, 0,54 H), 3,06-2,84 (m, 2 H), 2,68-2,60 (m, 0,46 H), 2,43 (s, 1,38 H), 2,40 (s, 1,62 H), 2,34-2,25 (m, 0,54 H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 1,62 H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,38 H), 1,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 1,38 H), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,62 H), 1,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 1,62 H), 1,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1,38 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₂H₂₃ClF₄N₆O [M + H]⁺ 484,1, encontrada 483,9.

Ejemplo 28

Síntesis de clorhidrato de 1-(1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)pirrolidin-2-ona

5

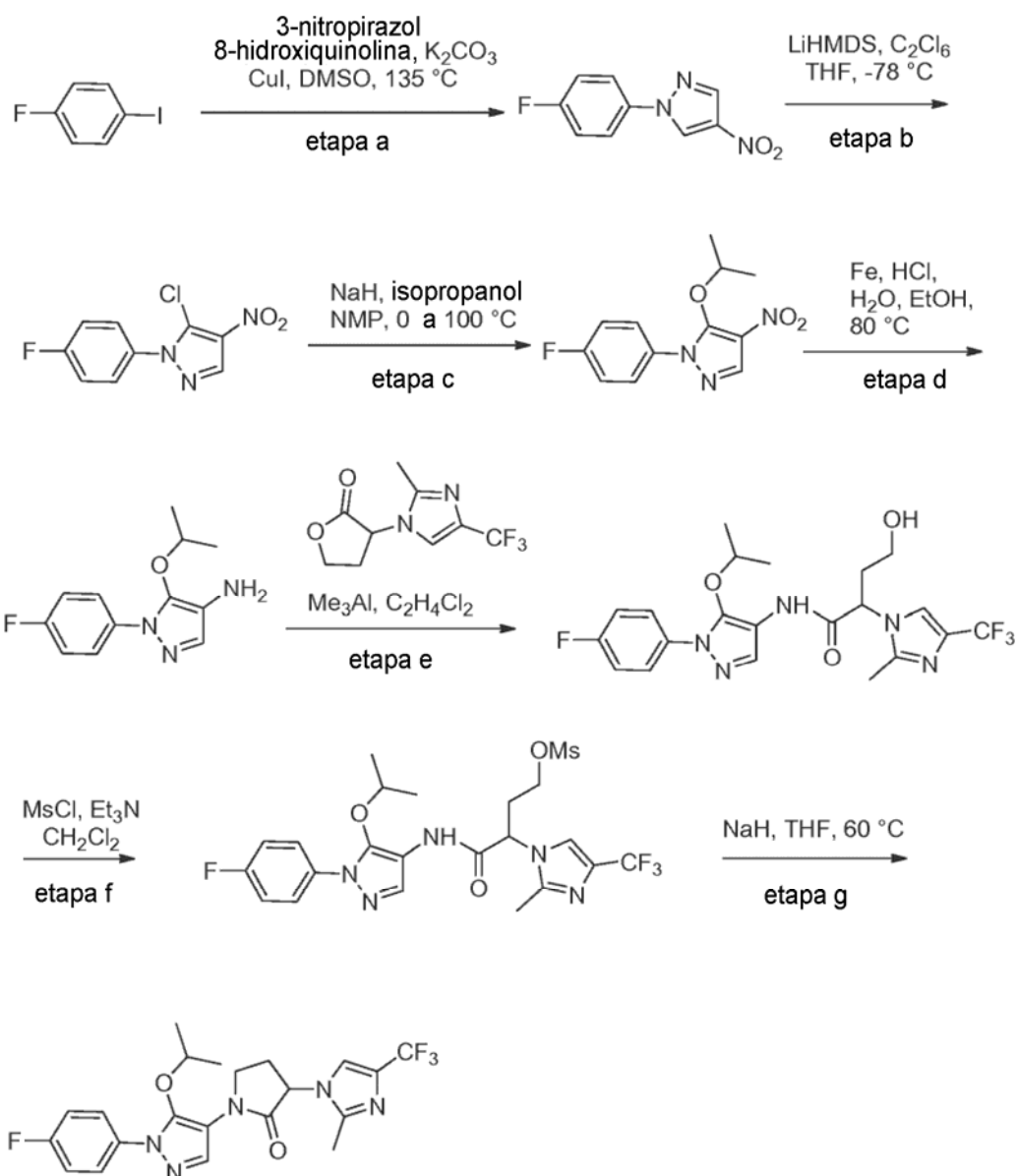


El compuesto del título se preparó usando el procedimiento según se describe para el Ejemplo 27, sustituyendo 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol por 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol en la etapa b. RMN ¹H de la mezcla cis/trans (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 0,64 H), 8,43 (s, 0,36 H), 7,64 (s, 1 H), 7,52-7,49 (m, 2 H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,82-5,76 (m, 1 H), 4,26-4,20 (m, 1 H), 3,16-2,96 (m, 2 H), 2,82-2,79 (m, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,19-1,15 (m, 6 H); EM: (EP) m/z calculada para C₂₂H₂₃F₄N₅O [M + H]⁺ 450,2, encontrada 450,0.

15

Ejemplo 29

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropoxipirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



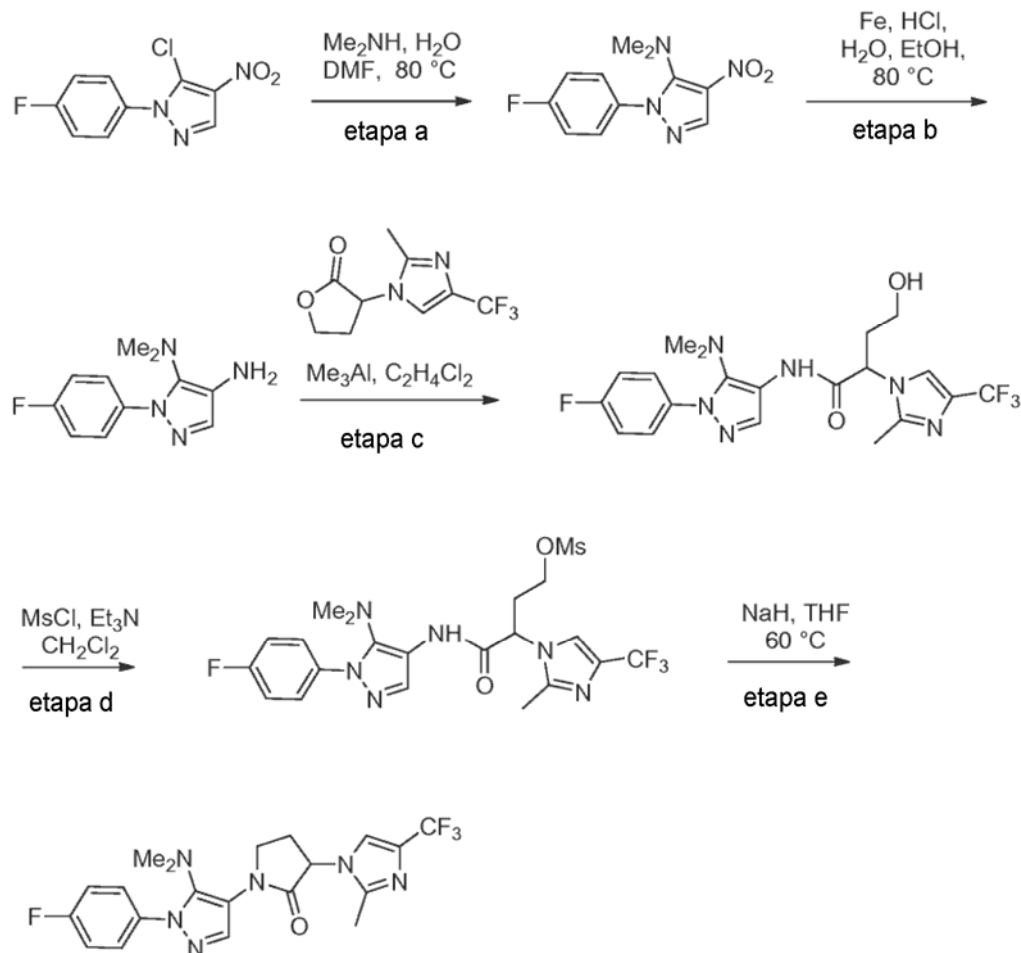
- 5 a) Una mezcla de 4-yodo-fluorobenceno (2,42 g, 11 mmol), 4-nitro-1*H*-pirazol (1,00 g, 10 mmol), 8-hiroxiquinolina (0,15 g, 1 mmol), CuI (0,192 g, 1 mmol) y carbonato de potasio (2,78 g, 20 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 135 °C durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó posteriormente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 %-20 % de EtOAc en hexanos) dio 1,02 g del producto deseado (4,9 mmol, 49 %).
- 10 b) A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol (1,02 g, 4,9 mmol) en 10 ml de THF se añadió LiHMDS (1 M en THF, 5,8 ml, 5,8 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetano (1,31 g, 5,5 mmol) en 6 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más, seguido de interrupción con 20 ml de cloruro de amonio saturado acuoso. Tras calentar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5 % -15 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 0,61 g de producto (2,5 mmol, 52 %).
- 20 c) A una solución de isopropanol (0,12 g, 2 mmol) en 1 ml de NMP se añadió NaH (0,085 g, 2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió 5-cloro-1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol (0,24 g, 1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó posteriormente (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.
- 25 d) Una mezcla del residuo en bruto de la etapa c, polvo de hierro (0,23 g, 4 mmol) y 100 µl de una solución acuosa de HCl 6 N en 2 ml de EtOH se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 40 ml de EtOAc. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se filtró a continuación a través de Celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.
- 30 e) A una mezcla del residuo en bruto de la etapa d (0,042 g, 0,17 mmol) y 2,5-bis[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]ciclopentanona (0,053 g, 0,22 mmol) en 1 ml de dicloroetano se añadió Me₃Al (2 N en tolueno, 180 µl, 0,36 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó posteriormente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.
- 35 f) A una solución del residuo en bruto de la etapa e y Et₃N (0,1 ml) en 1 ml de CH₂Cl₂ se añadió MsCl (28 µl, 0,36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de bicarbonato sódico saturado acuoso y 40 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó posteriormente, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.
- 40 g) A una solución del residuo en bruto de la etapa f en 1 ml de THF se añadió NaH (0,019 g, 0,46 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 40 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó posteriormente, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 60 % - 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,026 g, 0,056 mmol, 8,4 % durante 7 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1 H), 7,70-7,61 (m, 2 H), 7,20 - 7,14 (m, 2 H), 4,96 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,15 (p, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,89 (c, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 2,93-2,80 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,41-2,26 (m, 1 H), 1,20 (m, 6 H). EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₂₀F₄N₆O₁ [M + H]⁺ 452,1, encontrada 452,3.

55

Ejemplo 30

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-dimetilaminopirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona

5



10

a) Una mezcla de 5-cloro-1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol (0,20 g, 0,8 mmol) y dimetilamina (2 M en agua, 0,80 ml, 1,6 mmol) en 1 ml de DMF se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

15

e) Una mezcla del producto bruto de la etapa a, polvo de hierro (0,14 g, 2,5 mmol) y 100 µl de una solución acuosa de HCl 6 N en 1 ml de EtOH se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 40 ml de EtOAc. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se filtró a continuación a través de Celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa

20

25

c) A una solución del residuo en bruto de la etapa b (0,053 g, 0,23 mmol) y 2,5-bis[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]ciclopentanona (0,064 g, 0,27 mmol) en 1 ml de dicloroetano se añadió Me₃Al (2 N en tolueno, 130 µl, 0,27 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

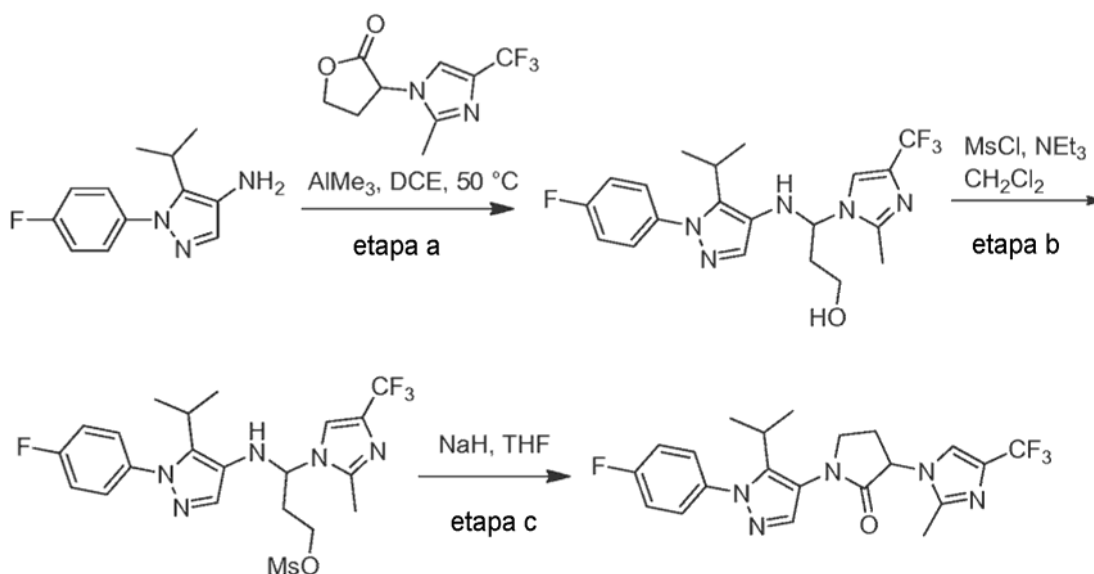
30

d) A una solución del residuo en bruto de la etapa c y Et₃N en 1 ml de CH₂Cl₂ se añadió MsCl (36 µl, 0,46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 40 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó posteriormente, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa

e) A una solución del residuo en bruto de la etapa d en 1 ml de THF se añadió NaH (0,019 g, 0,46 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 40 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó posteriormente, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 60 % - 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 0,034 mmol, 15 % durante 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,58 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,18-7,11 (m, 2 H), 4,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,94-3,78 (m, 1 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 2,66 (s, 6 H), 2,51 (s, 1 H), 2,39-2,33 (m, 1 H). EM: (EP) *m/z* calculada para C₁₉H₂₀F₄N₆O₁ [M + H]⁺ 437,2, encontrada 437,2.

Ejemplo 31

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



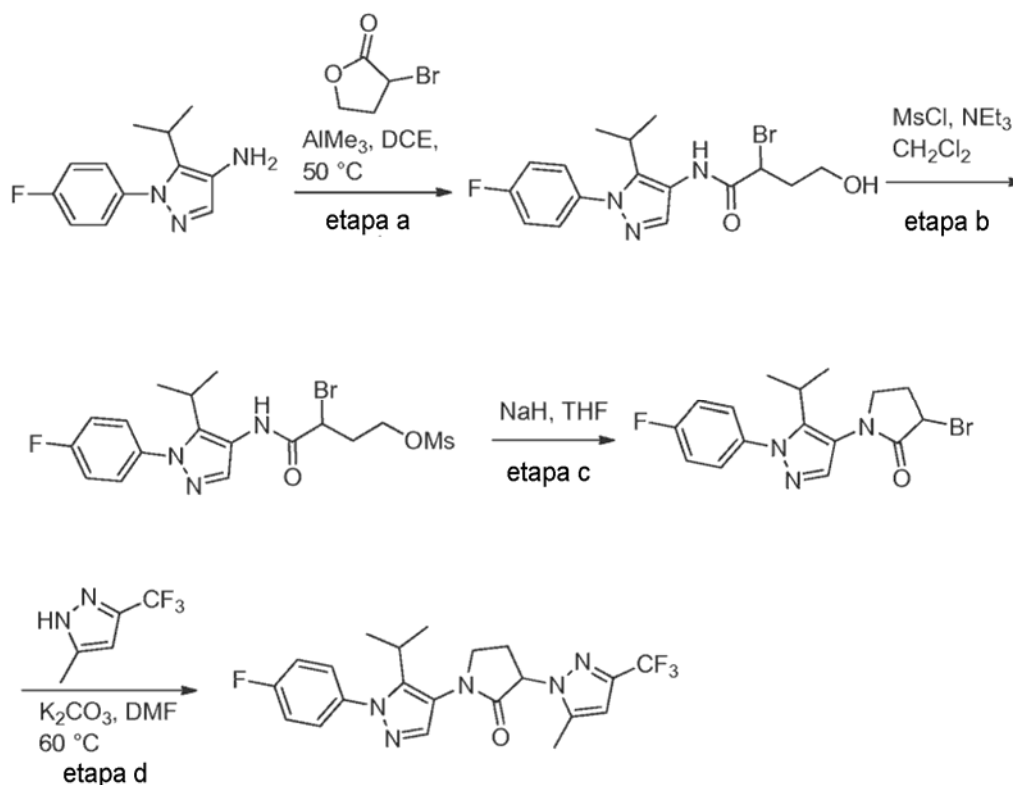
a) Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-amina (0,070 g, 0,32 mmol), 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (0,070 g, 0,30 mmol) y AlMe₃ (0,50 ml, 1,0 mmol, 2 M/tolueno) se calentó a 55 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hidróxido de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente de 0 ~ 20 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 3-[[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]amino]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propan-1-ol (0,030 g, 24 %).

b) Una mezcla de 3-[[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]amino]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propan-1-ol (0,030 g, 0,070 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,040 ml, 0,51 mmol) y NEt₃ (0,10 ml, 0,71 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a ta durante 10 min. Se concentró entonces al vacío para proporcionar el mesilato deseado.

c) Una mezcla del mesilato anterior (~ 0,070 mmol) se agitó con NaH (0,050 g, 1,25 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF (4 ml) a ta durante 10 min. Se interrumpió entonces con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 57 %, sal de TFA) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (sal de TFA) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 10,6, 9,0 Hz, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, 1 H), 3,01 (sept., *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,41 (m, 1 H), 1,222 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,218 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₂₁F₄N₅O (forma libre) [M + H]⁺ 436,2, encontrada 436,2.

Ejemplo 32

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]pirrolidin-2-ona



5

a) Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (1,0 g, 4,54 mmol), 3-bromotetrahidrofurano-2-ona (0,462 ml, 5,0 mmol) y AlMe_3 (3,4 ml, 6,8 mmol, 2 M en tolueno) en DCE (50 ml) se agitó durante 2 h a ta seguido de 45 min a 50 °C. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 100 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para dar 2-bromo-*N*-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-4-hidroxi-butanamida (1,38 g, 79 %).

10

b) Una mezcla de 2-bromo-*N*-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-il]-4-hidroxi-butanamida (1,38 g, 3,59 mmol), cloruro de metanosulfonylo (0,36 ml, 4,65 mmol) y NEt_3 (0,75 ml, 5,35 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a 0 °C durante 40 min. Después, la mezcla se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el mesilato deseado (1,65 g, 99 %).

15

c) Una mezcla del mesilato anterior (0,350 g, 0,75 mmol) se agitó con NaH (0,200 g, 5,0 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF (7 ml) a 50 °C durante 30 min. Se enfrió entonces a ta, se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 80 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para dar 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,160 g, 58 %).

20

25

d) Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,023 g, 0,063 mmol), 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (0,040 g, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (0,060 g, 0,43 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Se enfrió entonces a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 100 % de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0,022 g, 80 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1 H), 7,37 (dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz, 2 H), 7,17 (dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,05 (dd, $J = 9,2, 5,6$ Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 2,84 - 3,02 (m, 2 H), 2,74 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 436,1, encontrada 436,1.

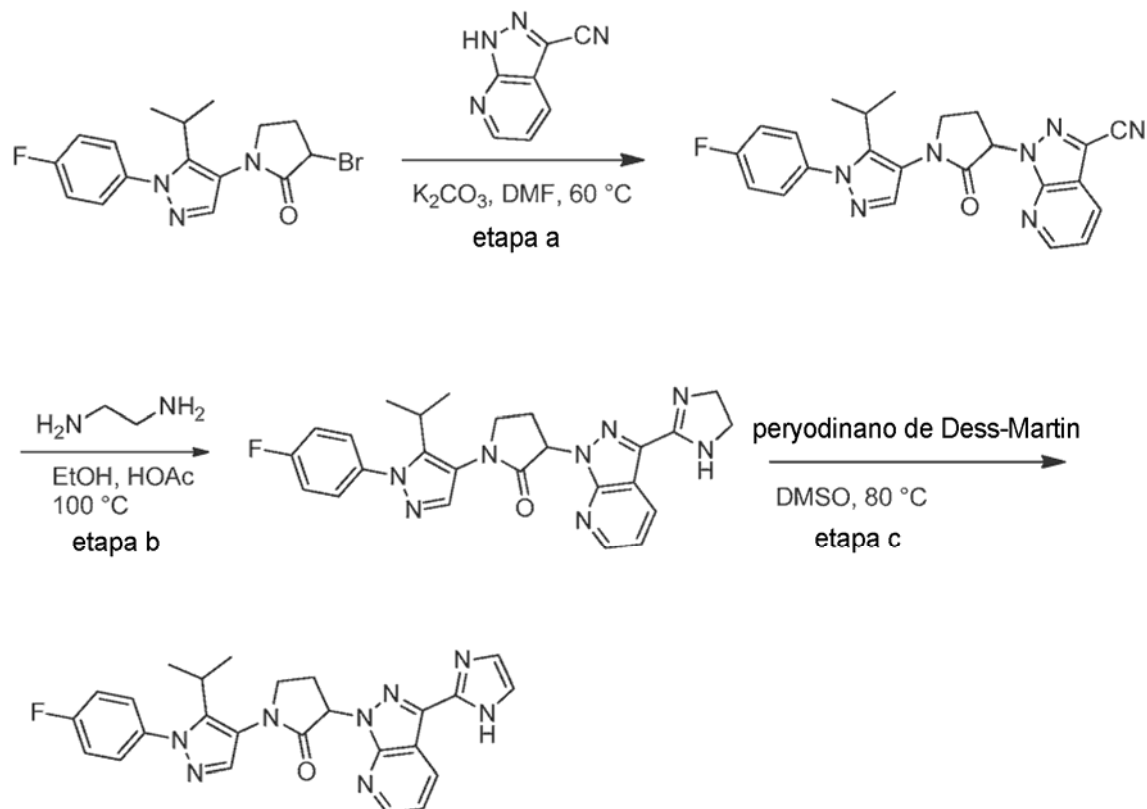
30

35

Ejemplo 33

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]pirrolidin-2-ona

5



10 a) Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,080 g, 0,22 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (0,045 g, 0,31 mmol) y K_2CO_3 (0,070 g, 0,50 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Se enfrió entonces a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 100 % de EtOAc/hexanos) para dar 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-il]pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (0,085 g, 88 %).

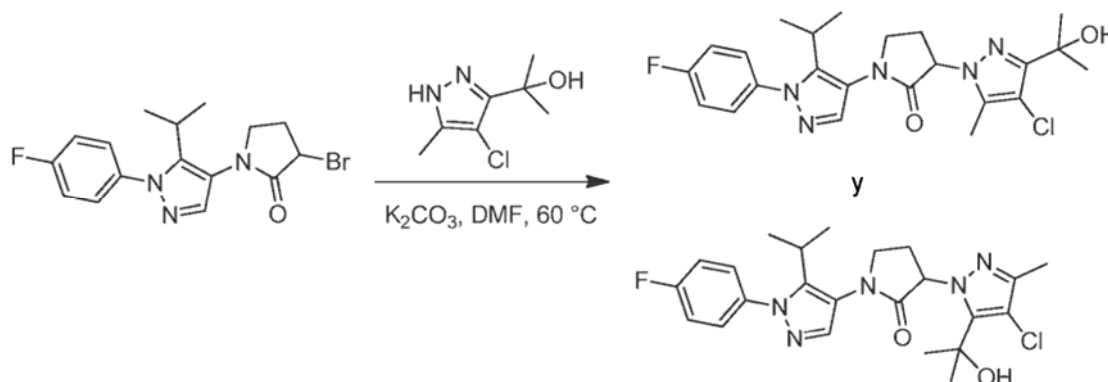
15 b) Una mezcla de 1-[1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (0,082 g, 0,19 mmol) en etano-1,2-diamina (1 ml), HOAc (0,1 ml) y EtOH (2,5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 3-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,085 g, 94 %).

25 c) Una mezcla de 3-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,085 g, 0,18 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,153 g, 0,36 mmol) en DMSO (2,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Se enfrió entonces a temperatura ambiente, se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 7 % de MeOH/EtOAc) para dar el compuesto del título (0,070 g, 82 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1 H, a), 8,74 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 8,54 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,40 (dd, $J = 6,8, 4,6$ Hz, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,18 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H, a), 5,94 (dd, $J = 9,2, 9,2$ Hz, 1 H), 3,94 (m, 3 H), 3,07 (sept., $J = 6,8, 1$ H), 2,75 - 2,95 (m, 2 H), 1,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_8\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 471,2, encontrada 471,2.

30

Ejemplo 34

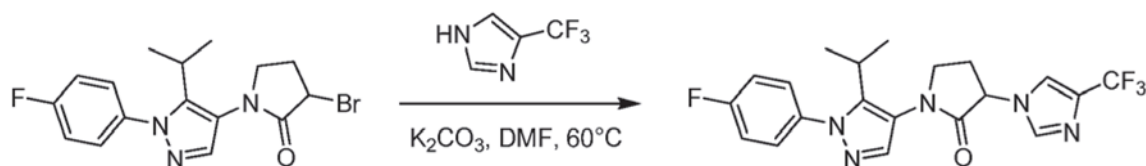
Síntesis de 3-[4-cloro-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona y 3-[4-cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-pirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,045 g, 0,20 mmol), 2-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (0,070 g, 0,40 mmol) y K_2CO_3 (0,05 g, 0,40 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Se enfrió entonces a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir dos fracciones puras. La primera fracción se correspondió con 3-[4-Cloro-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,012 g, 13 %). La segunda fracción se correspondió con 3-[4-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,012 g, 13 %). RMN 1H de 3-[4-Cloro-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (s, 1 H), 7,38 (dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz, 2 H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 2 H), 5,02 (dd, $J = 9,6, 7,2$ Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H, a), 3,98 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 2,97 (sept., $J = 7,0$ Hz, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 6 H), 1,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); RMN 1H de 3-[4-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1 H), 7,36 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 2 H), 7,17 (dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz, 2 H), 6,13 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,91 (sept., $J = 7,0$ Hz, 1 H), 2,88 (s, 1 H, a), 2,65 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (el mismo valor para ambos compuestos): (EP) m/z calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_2$ [$M + H$] $^+$ 460,2, encontrada 460,2.

Ejemplo 35

Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona

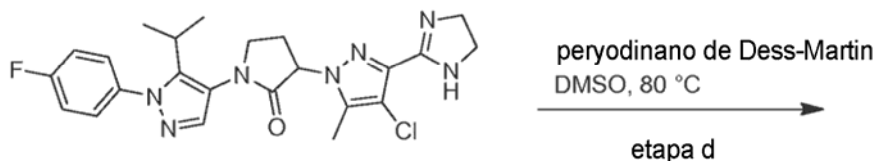
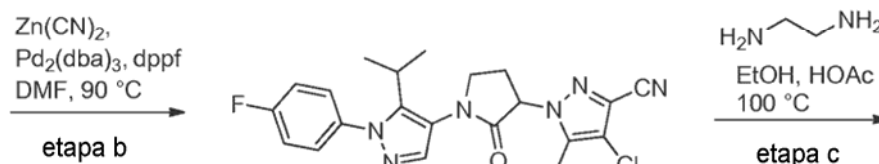
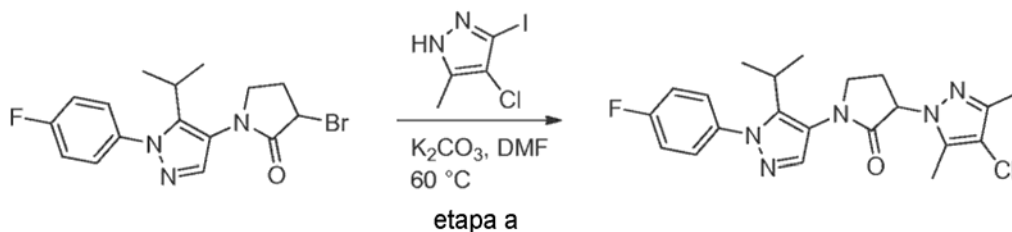


Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,020 g, 0,055 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,024 g, 0,17 mmol) y K_2CO_3 (0,030 g, 0,22 mmol) en DMF (0,6 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,022 g, sal de TFA, 75 %); RMN 1H (sal de TFA) (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 2 H), 7,20 (dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz, 2 H), 5,06 (dd, $J = 10,8, 8,8$ Hz, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 2,54 (m, 1 H), 1,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $C_{20}H_{19}F_4N_5O$ (forma libre) [$M + H$] $^+$ 422,1, encontrada 422,1.

Ejemplo 36

Síntesis de 3-[4-cloro-3-(1H-imidazol-2-yl)-5-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona

5



10 a) Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,055 g, 0,15 mmol), (0,055 g, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (0,042 g, 0,30 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 100 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para dar 3-(4-cloro-3-yodo-5-metilpirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,057 g, 72 %).

15 b) Una mezcla de 3-(4-cloro-3-yodo-5-metilpirazol-1-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,057 g, 0,11 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,025 g, 0,21 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,010 g, 0,011 mmol) y dppf (0,009 g, 0,016 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 100 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para dar 4-cloro-1-[1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-5-metilpirazol-3-carbonitrilo (0,042 g, 92 %).

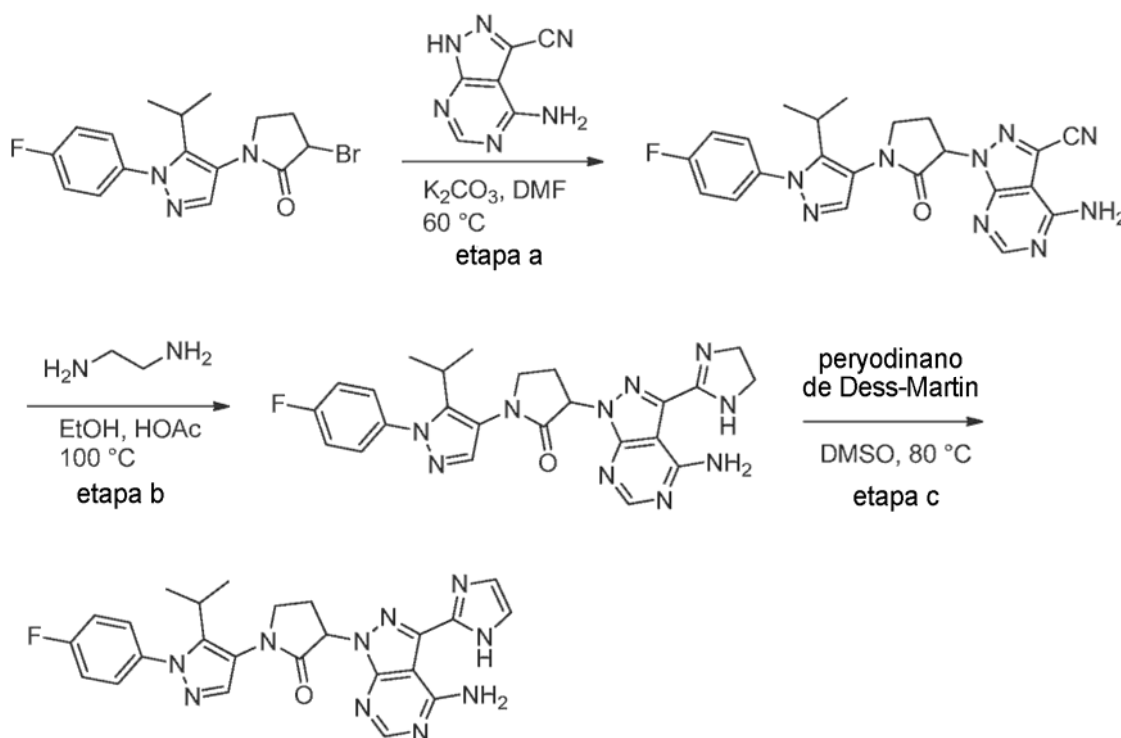
20 c) Una mezcla de 4-cloro-1-[1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-5-metilpirazol-3-carbonitrilo (0,042 g, 0,10 mmol) en etano-1,2-diamina (1,5 ml), HOAc (0,23 ml) y EtOH (1,25 ml) se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,041 g, 87 %).

30 d) Una mezcla de 3-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirazol-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,041 g, 0,087 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,150 g, 0,35 mmol) en DMSO (2,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió

con NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,025 g, sal de TFA, 50 %). RMN ^1H (sal de TFA) (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 2 H), 7,16 (m, 4 H), 5,15 (dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,97 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,70 (m, 1 H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_7\text{O}$ (forma libre) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 468,1, encontrada 468,1.

Ejemplo 37

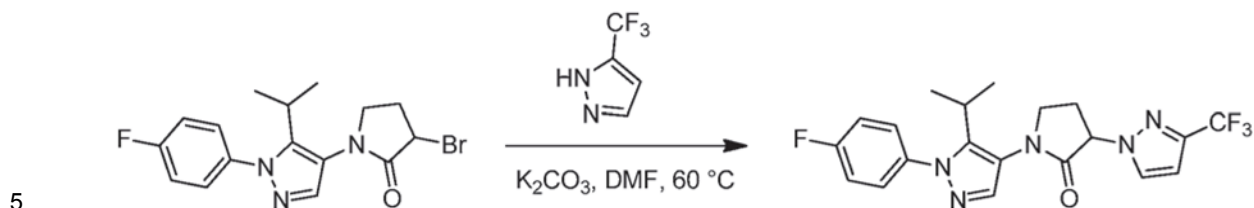
Síntesis de 3-[4-amino-3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



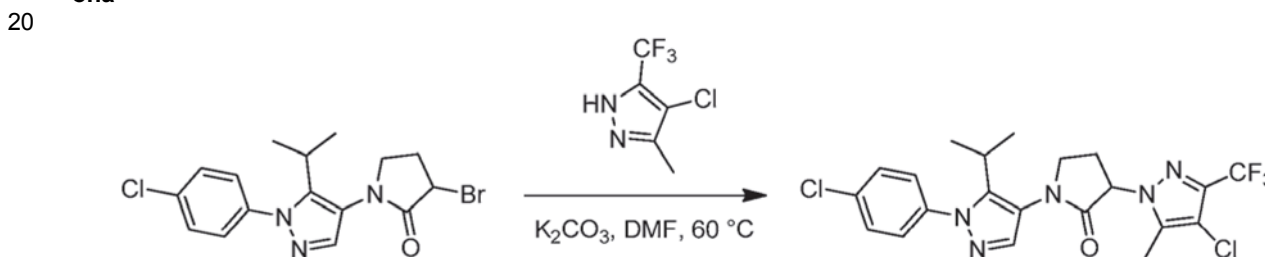
a) Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,055 g, 0,15 mmol), 4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbonitrilo (0,050 g, 0,31 mmol) y K_2CO_3 (0,050 g, 0,36 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a 60°C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con IPA : CHCl_3 (1 : 2 v/v, 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente de 0 ~ 10 % de MeOH/EtOAc) para dar 4-amino-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbonitrilo (0,055 g, 82 %).

b) Una mezcla de 4-amino-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbonitrilo (0,055 g, 0,12 mmol) en etano-1,2-diamina (1,5 ml), HOAc (0,23 ml) y EtOH (2,0 ml) se agitó a 100°C durante 45 min. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y se extrajo con IPA : CHCl_3 (1 : 2 v/v, 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-amino-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,057 g, 97 %).

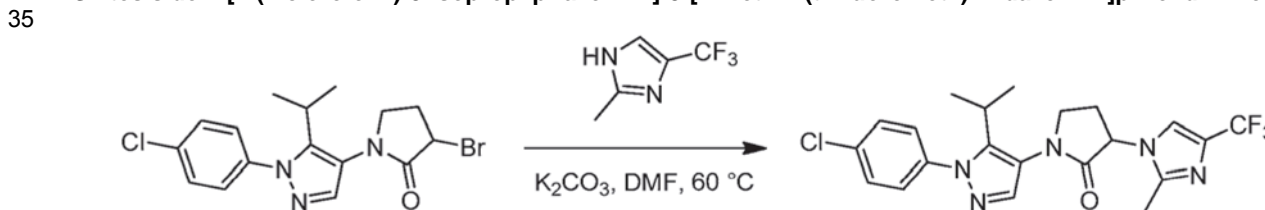
c) Una mezcla de 3-[4-amino-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,057 g, 0,12 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,100 g, 0,23 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 80°C durante 45 min. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,035 g, sal de TFA, 48 %). RMN ^1H (sal de TFA) (400 MHz, CDCl_3) δ 11,96 (s, 1 H), 11,12 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 2 H), 7,20 (dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz, 1 H), 7,05 (s, 2 H, a), 5,74 (dd, $J = 9,2, 9,2$ Hz, 1 H) 3,94 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,07 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_{10}\text{O}$ (forma libre) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 487,2, encontrada 487,2.

Ejemplo 38**Síntesis de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona**

10 Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,015 g, 0,041 mmol), 5-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,030 g, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (0,030 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 60 °C durante 40 min. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,014 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 2 H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 2 H), 6,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 5,07 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 2,97 (sept., *J* = 7,6 Hz, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 1,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₀H₁₉F₄N₅O [M + H]⁺ 422,1, encontrada 422,1.

Ejemplo 39**Síntesis de 3-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona**

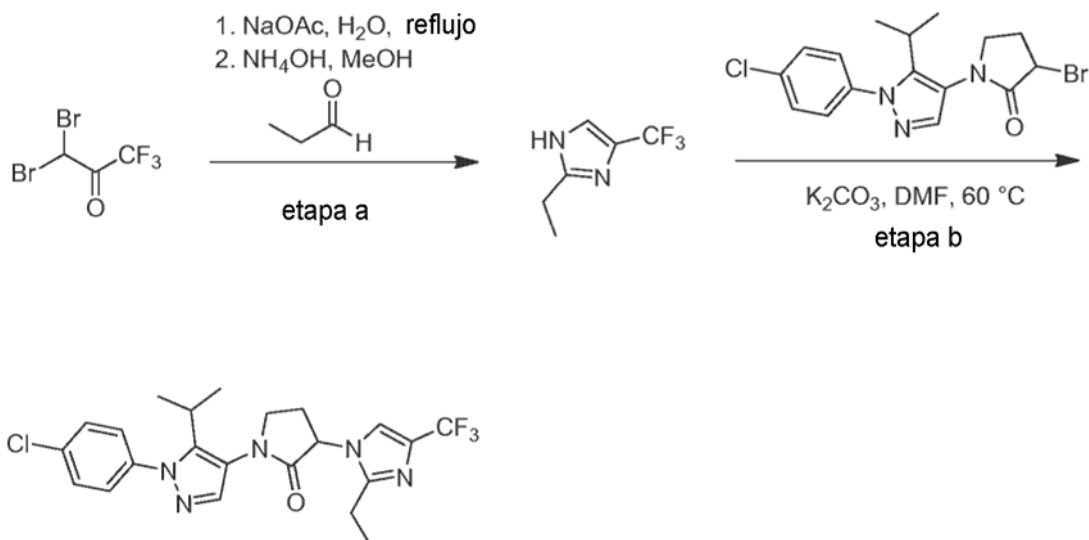
25 Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,035 g, 0,095 mmol), 4-cloro-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,050 g, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (0,050 g, 0,36 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a 60 °C durante 40 min. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,036 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 2,99 (sept., *J* = 6,8 Hz, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₂₀Cl₂F₃N₅O [M + H]⁺ 486,1, encontrada 486,1.

Ejemplo 40**Síntesis de 1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona**

40 Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,110 g, 0,29 mmol), 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,080 g, 0,53 mmol) y K_2CO_3 (0,080 g, 0,58 mmol) en DMF (1,8 ml) se agitó a 65 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,035 g, sal de TFA, 21 %). RMN ¹H (sal de TFA) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 5,03 (dd, *J* = 10,4, 8,8 Hz, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,04 (sept., *J* = 6,8 Hz, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 1,23 (m, 6 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₁H₂₁ClF₃N₅O [M + H]⁺ 452,1, encontrada 452,1.

Ejemplo 41

Síntesis de 1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-3-[2-etil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



5

a) Una mezcla de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (5,40 g, 20 mmol) y acetato sódico trihidrato (5,44 g, 40 mmol) en agua (40 ml) se calentó a reflujo durante 30 min y después se dejó enfriar a ta. Una solución de propanal (1,04 g, 18 mmol) e hidróxido de amonio conc. (1,2 ml) en MeOH (100 ml) se añadió lentamente a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 días. Después, la mezcla se concentró al vacío y se extrajo con IPA : CHCl₃ (1 : 2 v/v, 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente de 0 ~ 6 % de MeOH/EtOAc y 0 ~ 0,6 % de NH₄OH) para dar 2-etil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (0,070 g, 2,3 %).

10

15

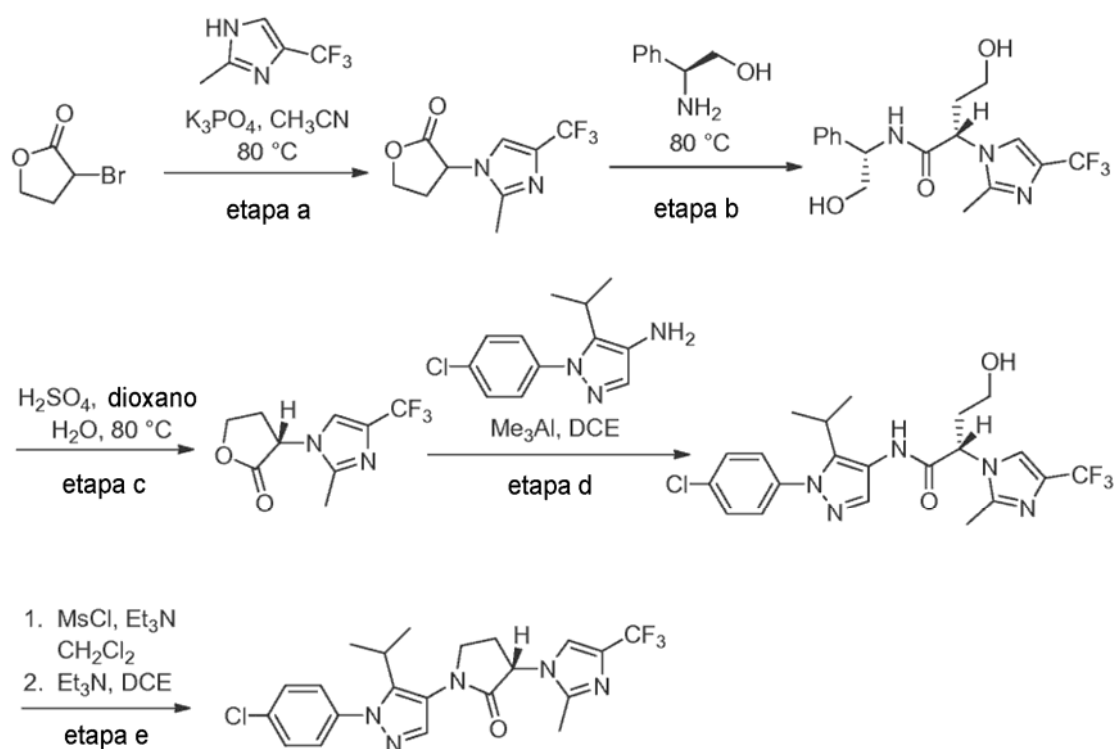
b) Una mezcla de 3-bromo-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (0,200 g, 0,52 mmol), 2-etil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (0,060 g, 0,36 mmol) y K₂CO₃ (0,080 g, 0,58 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 65 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para producir el compuesto del título (0,0022 g, sal de TFA, 1,0 %). RMN ¹H (sal de TFA) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 5,03 (dd, *J* = 10,4, 8,8 Hz, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,03 (sept., *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,30 (m, 2 H), 1,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (m, 6 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C₂₂H₂₃ClF₃N₅O [M + H]⁺ 466,1, encontrada 466,1.

20

25

Ejemplo 42

Síntesis de (S)-1-(1-(4-clorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-yl)-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)pirrolidin-2-ona y (R)-1-(1-(4-clorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)pirrolidin-2-ona



a) A una solución de α -bromo- γ -valerolactona (19,8 g, 120 mmol) y 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (4,50 g, 30 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió K_3PO_4 (19,1 g, 90 mmol). La suspensión se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 días, entonces se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 3,5 % de metanol/ CH_2Cl_2) para dar el producto en forma de un sólido incoloro pastoso.

b) Una mezcla del intermedio de lactona (700 mg, 5,1 mmol) de la etapa a y (S)-fenilglicinol (1,09 g, 4,64 mmol) se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0,5-2 % de metanol/EtOAc) para dar dos productos diastereoméricos en forma de espumas incoloras. El primer isómero de elución (310 mg) se obtuvo en una relación diastereomérica 99:1 (RMN 1H) y el segundo isómero de elución (200 mg) en una relación diastereomérica 11:1 (RMN 1H). Cada diastereómero se llevó a través de las etapas c y d independientemente.

c) A una mezcla del producto de la etapa b (186 mg, 0,5 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió H_2SO_4 6 M (1,25 ml, 7,5 mmol). La suspensión resultante se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente). La lactona sal de TFA resultante se neutralizó para proporcionar un sólido incoloro (53 mg, 0,23 mmol) que se usó sin purificación adicional.

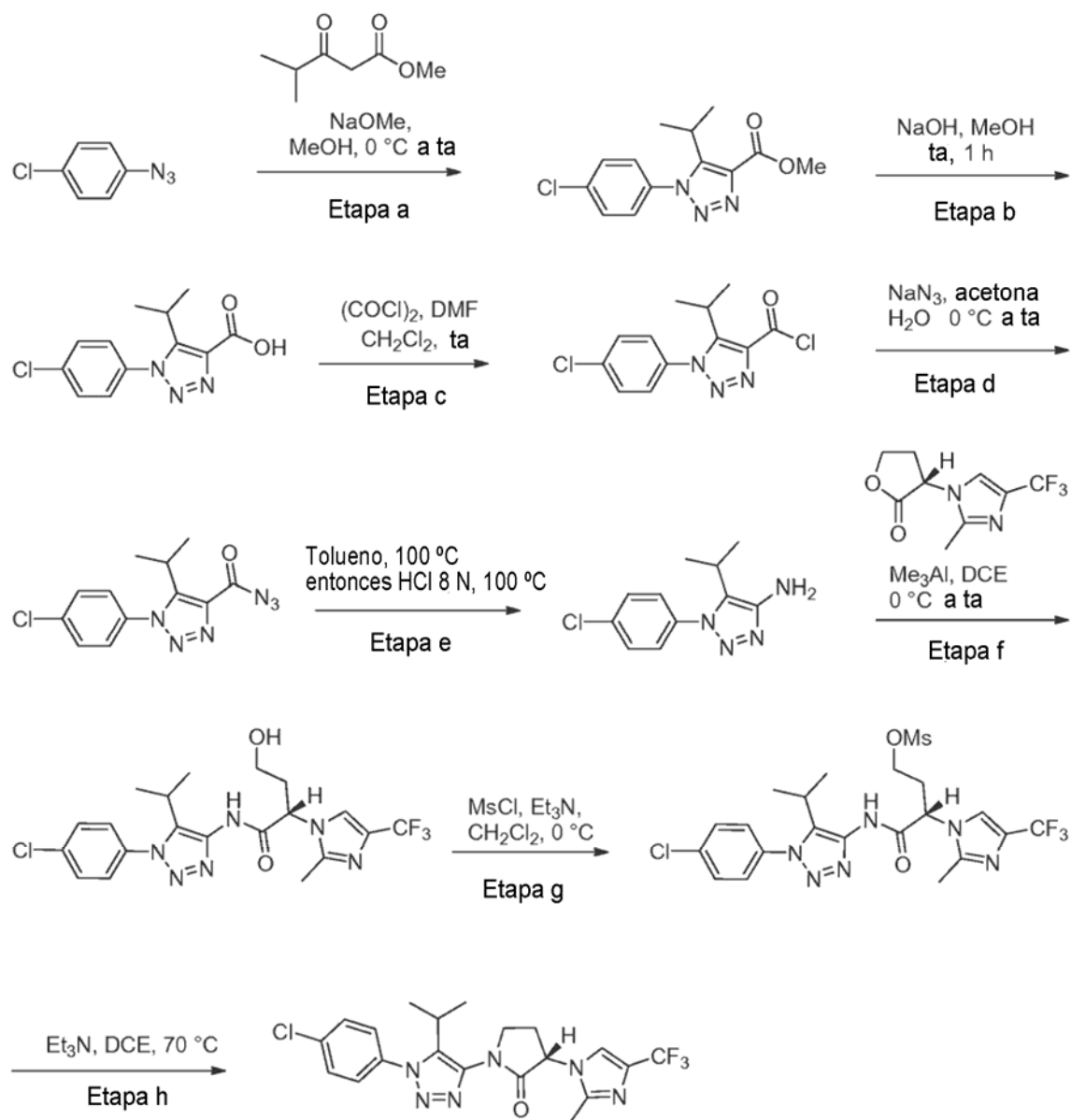
d) Una mezcla del producto de lactona de la etapa c y 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se trató con $AlMe_3$ (solución 2 M en tolueno, 210 μ l, 0,42 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 100 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (50 mg, 0,1 mmol, 50 % de rendimiento).

e) El producto de la etapa d (50 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con Et_3N (40 μ l, 0,29 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (20 μ l, 0,23 mmol) durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 1,2-dicloroetano (1 ml) y se lavó con agua (1 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Al filtrado se le añadió trietilamina (100 μ l, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a $65\text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 min, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente). La sal de TFA resultante se neutralizó para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,041 mmol) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,6$, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,6$, 2 H), 7,22 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 5,07 (dd, $J = 10,5$, 8,9 Hz, 1 H), 3,91-3,77 (m, 2 H), 3,05 (hept., $J = 7,0$ Hz, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,42-2,31 (m, 1 H), 1,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 3 H), 1,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 3 H); EM: (EP) m/z calculada para $C_{21}H_{22}ClF_3N_5O$ $[M + H]^+$ 452,1, encontrada 451,9. Los compuestos del título se analizaron por cromatografía de fase normal quiral (Regis Cell cat #784104, 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros; eluyente: 0,1 % de dietilamina/IPA, 0,6 ml/min). El enantiómero (S) generado a partir del primer diastereómero de elución de la etapa b presentó un tiempo de retención de 6,8 min (aislado en una re 8:1). El enantiómero (R) generado a partir del segundo

diasterómero de elución de la etapa b presentó un tiempo de retención de 7,3 min (aislado en una re 78:1).

Ejemplo 43

5 Síntesis de (3S)-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona y (3R)-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



- 10 a) A una solución enfriada (0 °C) de 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (1,72 g, 12 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió NaOMe (2,6 g de la solución al 25 % en peso en MeOH, 12 mmol) y 1-azido-4-cloro-benceno (0,5 M en MTBE, 20 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y el MTBE se retiró al vacío para dar el éster en bruto.
- 15 b) Al éster en bruto se añadió MeOH (5 ml) y NaOH 5 N (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora. Después de retirar el MeOH al vacío, el residuo acuoso se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl acuoso 12 N hasta pH 2, punto en el que se formó un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se recogió entonces por filtración y se disolvió en EtOAc (50 ml). El EtOAc se retiró entonces lentamente al vacío y, hacia el final, comenzó a formarse un sólido fluido de color blanco. En este punto, se diluyó con Et₂O (100 ml) para precipitar adicionalmente el sólido cristalino de color blanco que se recogió por filtración para proporcionar ácido 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-carboxílico (830 mg, 3,13 mmol, 31 % de rendimiento).
- 20 c) A una solución enfriada (0 °C) de ácido 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-carboxílico (830 mg, 3,13 mmol) en

diclorometano (3 ml) se añadió DMF (50 µl) seguido de cloruro de oxalilo (546 µl, 6,26 mmol) gota a gota. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El CH₂Cl₂ se retiró al vacío para dar cloruro de 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-carbonilo en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 d) Se añadió azida sódica (610 mg en 2,5 ml de H₂O, 9,39 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-carbonilo en acetona (7,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar la 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-carbonil azida en bruto (777 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 e) Una solución de 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-carbonil azida (777 mg, 2,67 mmol) en tolueno (12 ml) se agitó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió entonces HCl acuoso (8 M, 2,5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). Se añadió entonces lentamente una solución de NaHCO₃ acuosa saturada hasta pH 8. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se trató con Et₂O (50 ml) para eliminar el 'subproducto de urea' no deseado que se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-amina (497 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 f) A una solución de (3S)-3-[2-Metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahydrofurano-2-ona (460 mg, 2,1 mmol) y 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-amina (497 mg, 2,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) a 0 °C se añadió Me₃Al (2 M en tolueno, 1,6 ml, 3,15 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se volvió a enfriar a 0 °C, se interrumpió con HCl 2 N (3 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se agitó suavemente. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (SiO₂, 25 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar (2S)-N-[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]-4-hidroxi-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]butanamida (274 mg, 28 % de rendimiento).

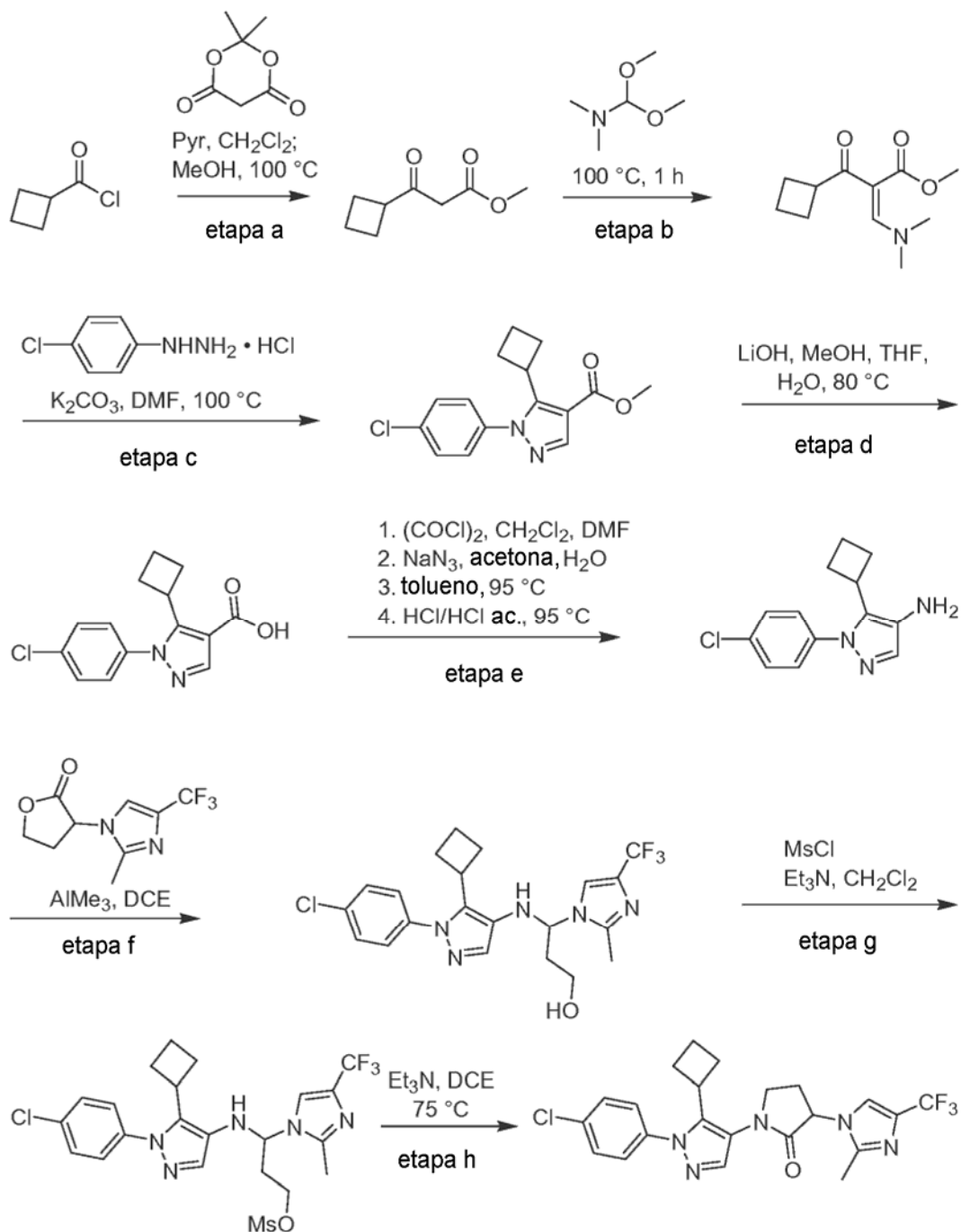
30 g) A una solución enfriada (0 °C) de (2S)-N-[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]-4-hidroxi-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]butanamida (274 mg, 0,583 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió Et₃N (162 µl, 1,17 mmol) seguido de MsCl (60 µl, 0,728 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a <10 °C durante 30 min, entonces se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener 350 mg de metanosulfonato de [(3S)-4-[[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]amino]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]-4-oxo-butilo] en bruto en forma de una espuma de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 h) [(3S)-4-[[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]amino]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]-4-oxobutil]metanosulfonato (350 mg, 0,607 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se trató con Et₃N (500 µl, 3,6 mmol) a 70 °C durante 3 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc en CH₂Cl₂) y entonces por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para obtener (3S)-1-[1-(4-clorofenil)-5-isopropil-triazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona en forma de un polvo de color blanco como sal de TFA (135 mg, 49 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,51 (t, J = 19, 9 Hz, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,92 (dddd, J = 12,7, 8,6, 6,7, 1,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,21 (ddd, J = 7,0, 2,1, 0,6 Hz, 6H); EM: (EP) m/z calculada para C₂₂H₂₃ClF₃N₅O [M+H]⁺ 453,9, encontrada 453,1. El compuesto del título y su enantiómero se analizaron por cromatografía de fase normal quiral. Regis Pirkle Covalent (R,R) Whelk-O1 (Catálogo 1-786201-300), 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros; eluyente: isopropanol al 100 %, 0,6 ml/min, 13,2 min el isómero (R) y 15,7 min el isómero (S). El enantiómero R se preparó de una forma similar.

50

Ejemplo 44

Síntesis de 1-[1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona



5

a) Se añadió piridina (20,46 ml, 253 mmol) a una solución de cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (10,0 g, 84,3 mmol) y malonato de isopropilideno (12,16 g, 84,3 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación se añadió metanol (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa de HCl (1 M, 200 ml) y EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente 0-20 % de EtOAc/hexanos) para producir 3-ciclobutil-3-oxo-propanoato de metilo (11,6 g, rendimiento del 88 %).

10

15

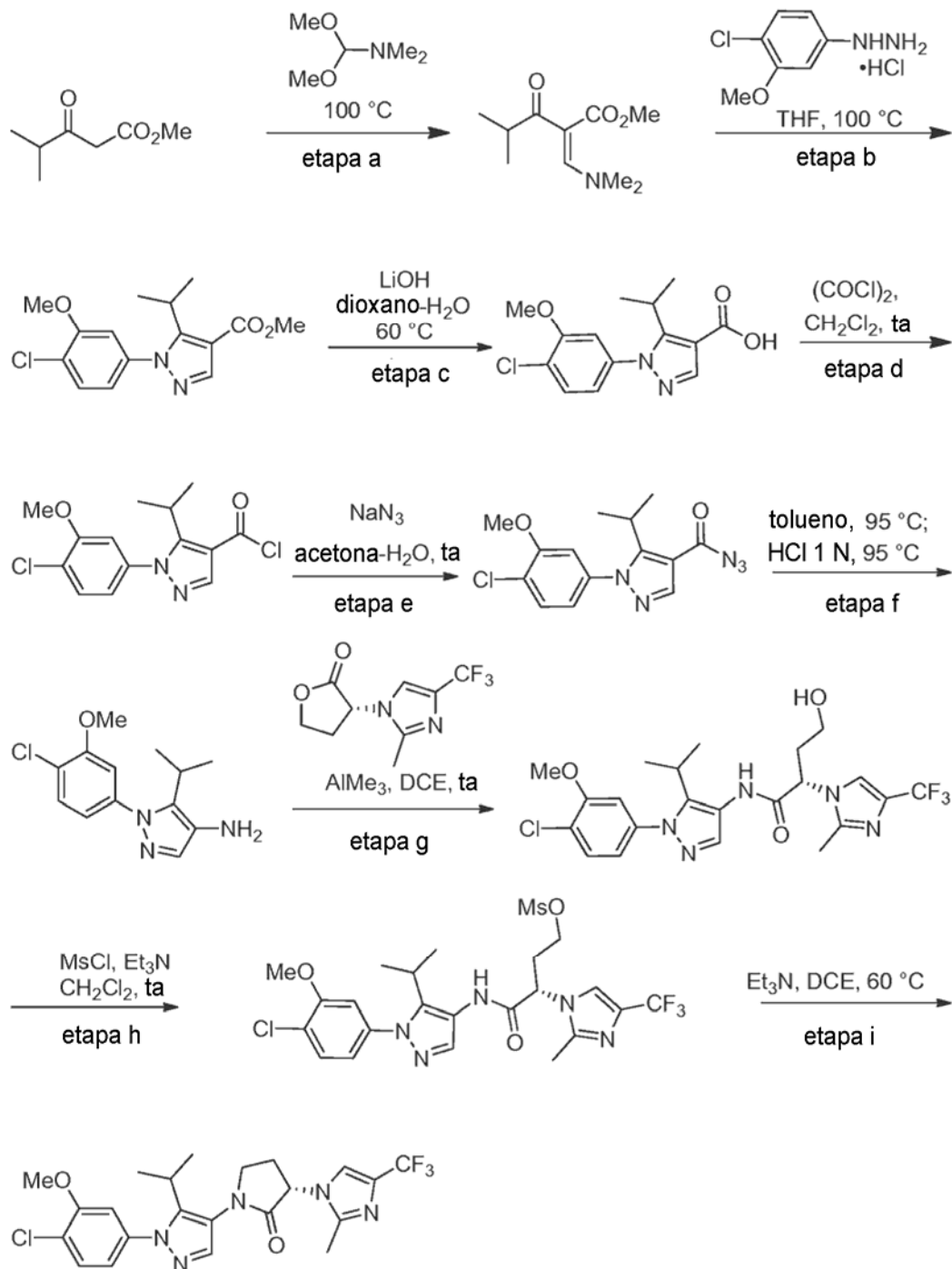
b) Una mezcla de 3-ciclobutil-3-oxo-propanoato de metilo (5,8 g, 37,2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (25 g, 210 mmol) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo oleoso que se llevó directamente a la siguiente etapa.

- 5 c) Una mezcla del intermedio (~ 37,2 mmol) obtenido en la etapa b, clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (6,67 g, 37,2 mmol) y K_2CO_3 (10,3 g, 74,4 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con HCl acuoso (200 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente 0-10 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para producir 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxilato de metilo (8,3 g, rendimiento del 76 %).
- 10 d) Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxilato de metilo (8,3 g, 28,5 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,6 g, 85,6 mmol) en MeOH (25 ml), THF (25 ml) y H_2O (12 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc (400 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxílico (6,92 g, rendimiento del 87 %).
- 15 e) A una mezcla de ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxílico (4,0 g, 14,4 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,78 ml, 43,4 mmol) y DMF (0,06 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en 40 ml de acetona y se añadió a una solución a 0 °C de NaN_3 (3,75 g, 57,8 mmol) en H_2O (40 ml). Después se añadieron salmuera (150 ml) y EtOAc (350 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se agitó en 100 ml de tolueno a 95 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y entonces se trató con 150 ml de HCl acuoso 6 M a 110 °C durante 1 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con NH_4OH diluido y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente 0-100 % de EtOAc/ CH_2Cl_2) para producir 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutilpirazol-4-amina (2,9 g, rendimiento del 81 %).
- 20
- 25 f) Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-amina (0,080 g, 0,32 mmol) y 3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahydrofurano-2-ona (0,080 g, 0,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se trató con Me_3Al (0,32 ml, 0,64 mmol, 2 M/tolueno) a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se interrumpió entonces con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para obtener el intermedio de alcohol deseado.
- 30
- g) Una solución a 0 °C del intermedio de alcohol (~0,32 mmol) obtenido en la etapa f y Et_3N (0,067 ml, 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,027 ml, 0,35 mmol) durante 10 min. La mezcla se basificó entonces con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el mesilato deseado.
- 35
- h) Una mezcla del mesilato (~0,032 mmol) obtenido en la etapa g y Et_3N (0,15 ml, 1,07 mmol en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó a 75 °C durante 3 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 100 % de EtOAc/ CH_2Cl_2), seguido de HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 40 % de rendimiento, forma libre). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,23 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 4,95 (dd, $J = 9,2, 8,4$ Hz, 1 H), 3,86 (m, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 1,99 (m, 6 H); EM: (EP) m/z calculada para $C_{22}H_{21}ClF_3N_5O$ $[M + H]^+$ 464,1, encontrada 464,1
- 40
- 45

Ejemplo 45

Síntesis de (3S)-1-[1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-isopropil-pirazol-4-il]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]pirrolidin-2-ona

5



10

a) Una mezcla de 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (1,98 g, 13,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1,95 g, 16,4 mmol) se agitó a 100 °C durante 1 d. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar los volátiles y el material en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.

15

b) Una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-metoxifenilhidrazina (3,0 g, 14,4 mmol) y (2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (se supusieron 13,7 mmol) de la etapa a en DMF (15 ml) se agitó a 100 °C durante 8 h. Después de un periodo de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se trató con hielo (10 g) y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró y se lavó con agua (15 ml). El sólido se recogió, se secó en una bomba de

alto vacío y se llevó directamente a la siguiente etapa.

c) Una solución bifásica de 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-isopropil-pirazol-4-carboxilato de metilo de la etapa b (se supusieron 13,7 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,2 g, 22,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (16 ml) se calentó a 60 °C con agitación durante 1,5 h. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla se evaporó y se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color pardo en bruto se trituró con una mezcla de cloroformo y hexano (1:4) para proporcionar el producto (2,83 g, 9,60 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

d) A una solución de ácido metil-1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-isopropil-pirazol-4-carboxílico (0,8 g, 2,71 mmol) de la etapa c en diclorometano (8,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,27 ml) y 5 gotas de DMF. La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró al vacío. El material en bruto se secó a alto vacío durante varias horas antes de usarse en la siguiente etapa.

e) A una solución de cloruro de metil-1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-isopropil-pirazol-4-carbonilo (se supusieron 2,71 mmol) de la etapa d en acetona (7 ml) se añadió rápidamente una solución de azida sódica (0,50 g, 7,7 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (12 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se usó sin purificación adicional.

f) Una solución del intermedio de acil azida (se supusieron 2,71 mmol) de la etapa e en tolueno (20 ml) se calentó a 95 °C durante 30 min antes de añadir HCl 1 N (5 ml) y la mezcla bifásica se calentó a 95 °C durante una noche. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla se trató con solución de hidróxido sódico (2 N) y se extrajo con cloroformo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5 % de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el producto (504 mg, 1,90 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

g) Se añadió lentamente trimetilaluminio (0,16 ml, 2 M en tolueno, 0,32 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de la 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-isopropil-pirazol-4-amina (57 mg, 0,21 mmol) y (3R)-3-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]tetrahidrofurano-2-ona (50 mg, 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de unas gotas de HCl 1 N. Después de que remitiera el burbujeo, la mezcla espesa se diluyó con más HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

h) A una solución del intermedio de alcohol en bruto (se supusieron 0,21 mmol) de la etapa g y trietilamina (0,10 ml, 0,63 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min antes de diluirse con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

i) Al intermedio de mesilato en bruto de la etapa h (se supusieron 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadió trietilamina (0,059 ml, 0,42 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 2 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,042 mmol, 20 % de rendimiento a lo largo de tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 9,1, 6,0 Hz, 1 H), 3,98 - 3,79 (m, 5 H), 3,08 (dt, J = 14,1, 7,4 Hz, 1 H), 2,93 (dt, J = 14,3, 7,5 Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,47 - 2,35 (m, 1 H), 1,25 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 6 H); EM: (EP) m/z calculada para C₂₂H₂₃ClF₃N₅O₂ [M + H]⁺ 482,1, encontrada 481,9.

Ejemplo 46

Este ejemplo ilustra la evaluación de la actividad biológica asociada con los compuestos de interés 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, 2-mercaptoetanol al 0,05 % y FBS al 10 %. Las células se cultivaron con un 5 % de CO₂/95 % de aire, una 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 10⁵ a 2 x 10⁶ células/ml) y se recogieron a razón de 1 x 10⁶ células/ml. Las células THP-1 expresan CCR1 y pueden usarse en ensayos de unión a CCR1 y funcionales.

5

2. Ensayos de quimiotaxis

Los ensayos de quimiotaxis se llevaron a cabo usando filtros de policarbonato con un filtro de 5 µm, recubiertos 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 quimiocinas de 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 la observación microscópica.

20 **B. Identificación de inhibidores de CCR1**

Una de las principales funciones de las quimiocinas es su capacidad de mediar la migración de células que expresan receptores de quimiocinas, tales como los glóbulos blancos de la sangre. Para confirmar que un compuesto de interés inhibía no solo la unión específica y la señalización de CCR1 (al menos, determinada por ensayos de movilización de calcio), sino también la migración mediada por CCR1, se empleó un ensayo de quimiotaxis. Se usaron células de leucemia mielomonocítica THP-1, que se asemejan a los monocitos, así como monocitos recién aislados como dianas para la quimioatracción por ligandos de quimiocinas de CCR1 (es decir, MIP-1α, CCL15/leucotactina). Las células se colocaron en el compartimento superior de una cámara de migración de micropocillos, mientras que se en la cámara inferior se cargó MIP-1α (u otro potente ligando de quimiocina de CCR1) y concentraciones crecientes de un compuesto de interés. En ausencia de inhibidor, las células migrarán a la cámara inferior en respuesta al agonista de quimiocinas; en caso de que un compuesto inhibiese la función de CCR1, la mayoría de las células permanecería en la cámara superior. Para determinar la afinidad de un compuesto de interés por CCR1 así como para confirmar su capacidad para inhibir la migración celular mediada por CCR1, se tituló la actividad inhibidora frente a un intervalo de 1 x 10⁻¹⁰ a 1 x 10⁻⁴ M de concentraciones de compuesto en este ensayo de quimiotaxis. En este ensayo, se varió la cantidad de compuesto; mientras, se mantuvieron constantes el número de células y la concentración de agonista de quimiocinas. Después de incubar las cámaras de quimiotaxis durante 1-2 horas a 37 °C, se cuantificaron las células respondedoras en la cámara inferior mediante marcado con 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 CI₅₀. Los valores de CI₅₀ son aquellas concentraciones de compuesto necesarias para inhibir el número de células que responden en un 50 % a un agonista de CCR1.

1. Eficacia *in vivo*

45 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 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.

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.

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.

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. En resumen, 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. En 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.

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 de edad sensibilizando a los ratones con OVA en adyuvante de alumbre en los días 0 y 10. En 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.

Modelo murino de lupus eritematoso sistémico

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR1 para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE). Los ratones NZB/W F1 hembra desarrollan de manera espontánea una patología similar al SLE que comienza a los 6 meses de edad que se caracteriza por proteinuria, autoanticuerpos séricos, glomerulonefritis y en última instancia, la muerte. Se ensayó la eficacia de los antagonistas de CCR1 en tres series de ratones NZB/W F1 que comprendían 20 ratones por grupo, del siguiente modo: Una serie de ratones recibe adicionalmente suero salino tamponado con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % por vía i.p. poco después del destete 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 destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL10 administrados poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Se efectúa un seguimiento del desarrollo de la enfermedad en términos de mortalidad eventual, histología renal, niveles séricos de autoanticuerpos y proteinuria.

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 citotóxicas específicas de OVA estimulando células drenadas del nódulo linfático con OVA *in vitro* y midiendo la citotoxicidad específica de antígeno a las 72 horas.

Modelo murino de psoriasis

Este ejemplo describe procedimientos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR1 en la psoriasis. Puede

5 obtenerse un modelo de roedor para la psoriasis transfiriendo por vía intravenosa una población de linfocitos T purificados (denominados linfocitos T CD45Rbhi) obtenidos de los bazo de ratones BALB/c a ratones CB.17 scid/scid receptores inmunodeficientes. Los ratones desarrollan síntomas de enrojecimiento, hinchazón y lesiones cutáneas que se asemejan a las de la psoriasis humana en sus orejas, patas y cola a transcurridas 8 semanas después de la transferencia. Tres series de grupos de ratones, que comprenden 10-15 ratones CB.17 scid/scid por grupo, se inyectan con células CD45Rbhi T purificadas. Una serie de ratones recibe además suero salino tamponado con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % por vía i.p. en la transferencia inicial de células 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 en el momento de la transferencia inicial de células y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos para IL-12, IL-4, IFNg o TNF o con la citocina IL-10 en el momento de la transferencia inicial de células y posteriormente con diversas pautas posológicas. Se controló el desarrollo de lesiones de tipo psoriásico en los animales durante 3 meses después de la transferencia de células.

15

Modelo murino de enfermedades inflamatorias del intestino

El ratón con supresión génica de MDR1a, que carece del gen de P-glucoproteína, 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.

30

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 5×10^5 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 $v = \frac{\pi a b^2}{6}$, 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.

45

Modelo murino de inflamación

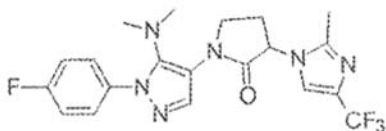
Se conoce bien en la técnica un método para inducir inflamación peritoneal mediante la introducción de tioglicolato al 3 % en el peritoneo. Después de la introducción del tioglicolato, un rápido flujo de células inmunitarias al sitio, principalmente neutrófilos que portan CCR1, da como resultado una inflamación local a las 24 horas. Pueden tomarse muestras del exudado peritoneal y determinarse el número de células y su composición para determinar las propiedades antiinflamatorias de un compuesto de interés administrado antes, durante o después de la inducción con tioglicolato. Cuando se emplea en este ensayo, el compuesto 1.042 de la invención dio como resultado una disminución drástica en el número de neutrófilos y de células totales, mostrando tanto eficacia como cobertura biológica del receptor diana.

55

En la tabla 2 (a continuación), 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 descrito anteriormente: +, $20 \mu\text{M} > \text{CI}_{50} > 100 \text{ nM}$; ++, $\text{CI}_{50} < 100 \text{ nM}$.

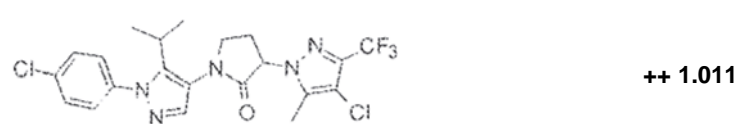
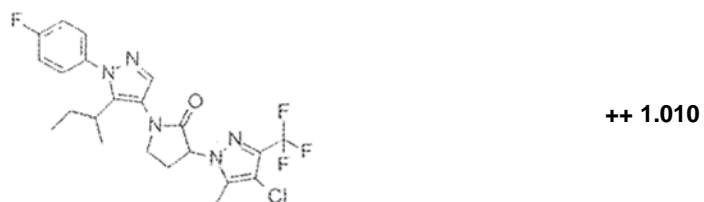
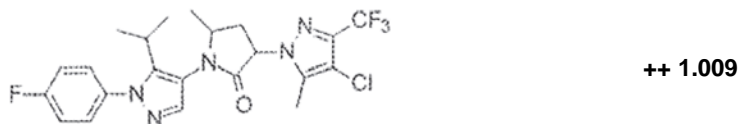
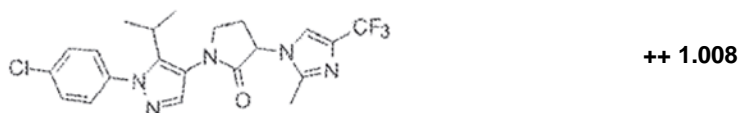
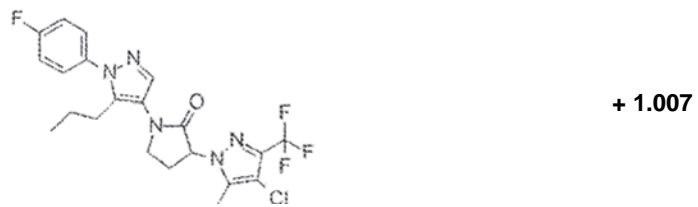
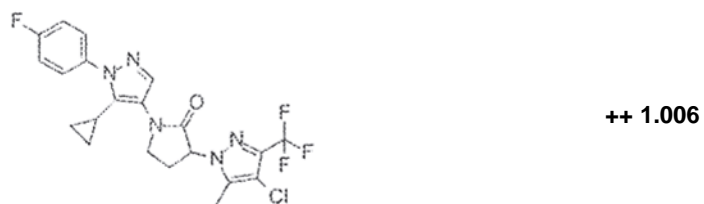
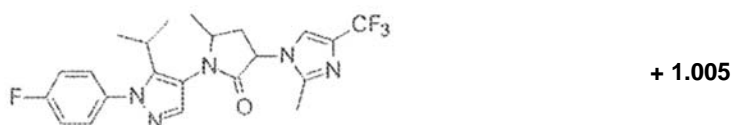
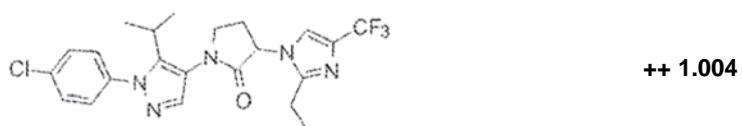
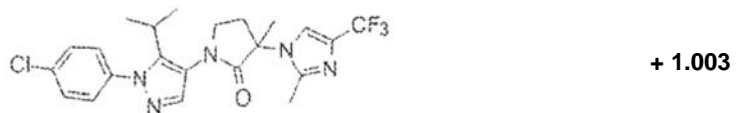
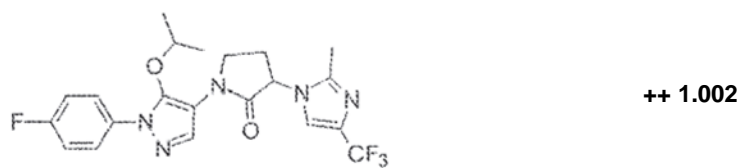
Tabla 2

Prom Mig CI_{50} (nM) Número de Compuesto

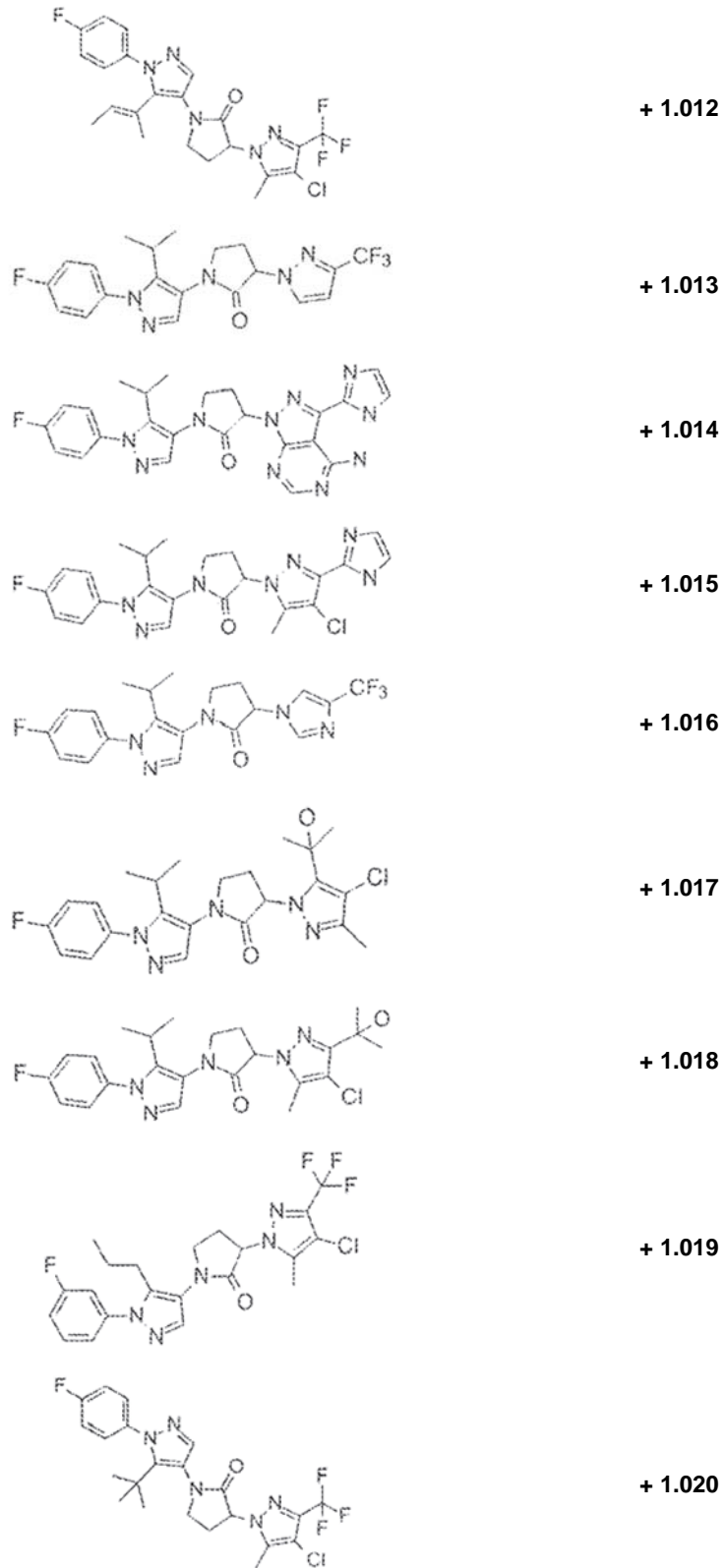


+ 1.001

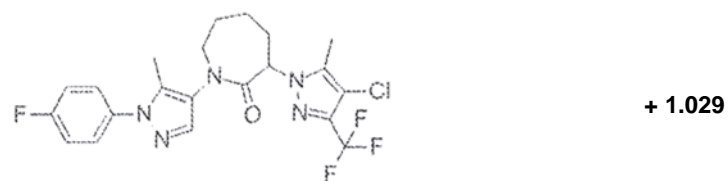
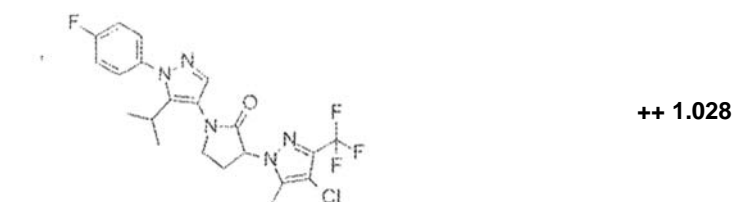
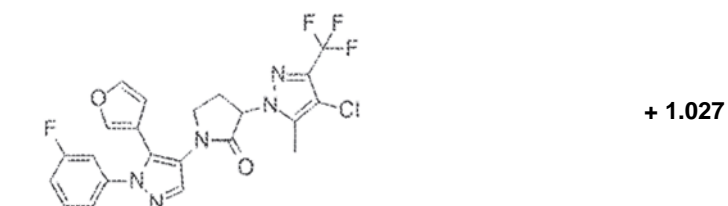
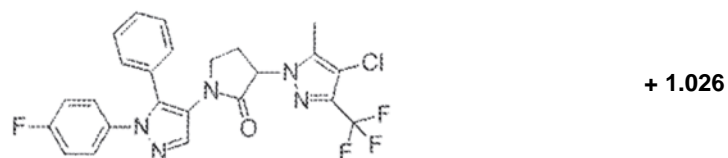
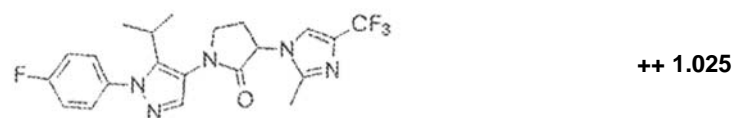
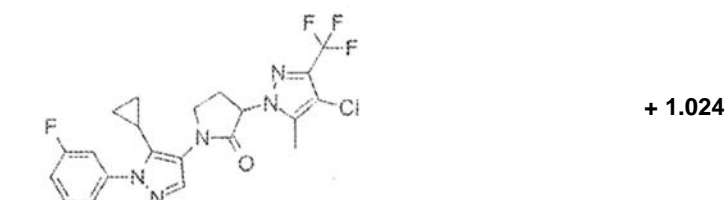
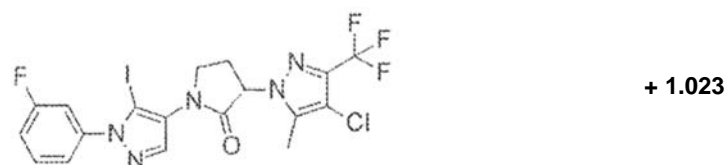
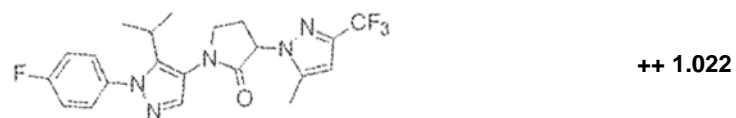
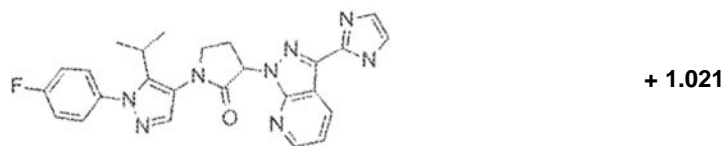
Prom Mig C150 (nM) Número de Compuesto



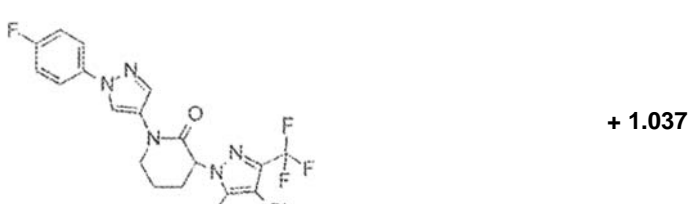
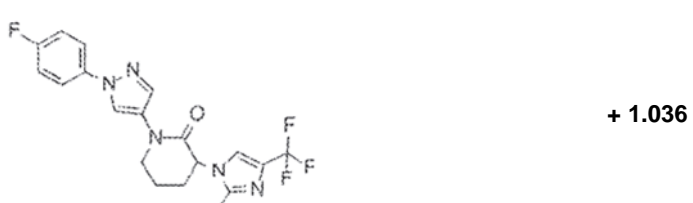
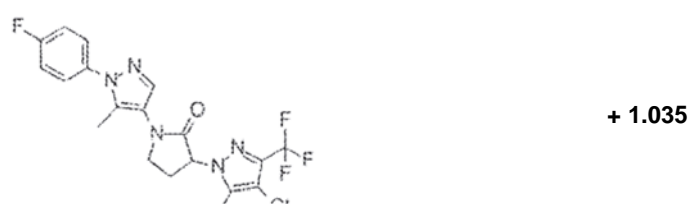
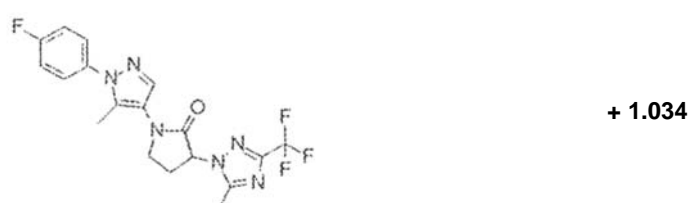
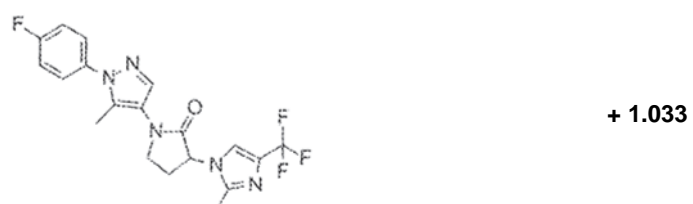
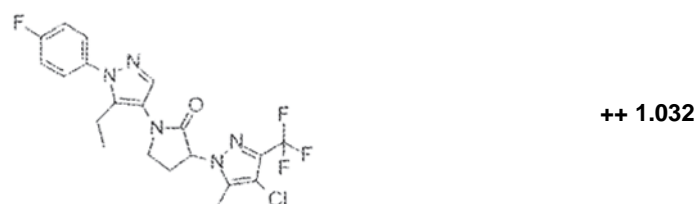
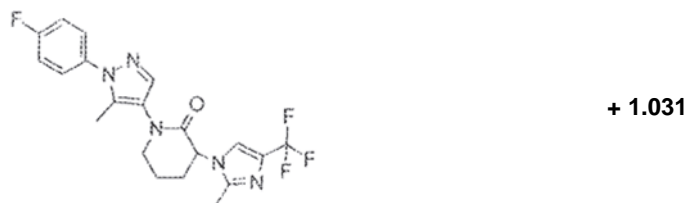
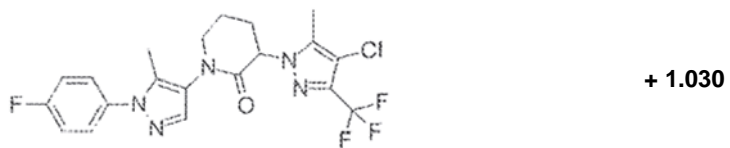
Prom Mig C150 (nM) Número de Compuesto



Prom Mig C150 (nM) Número de Compuesto

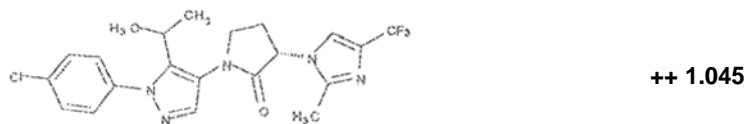
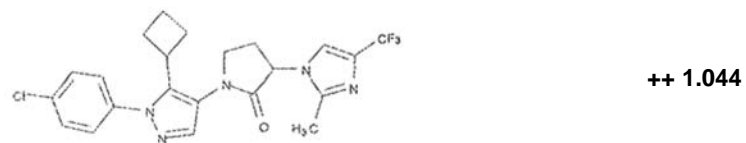
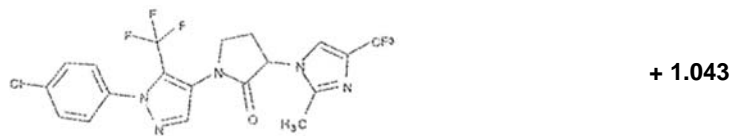
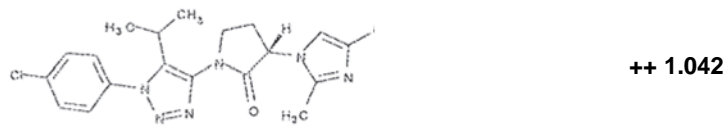
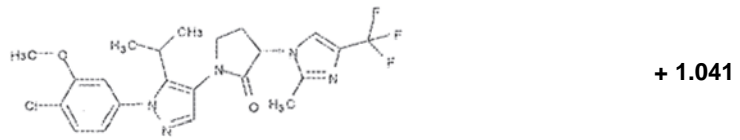
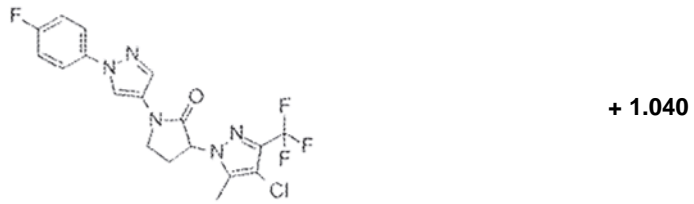
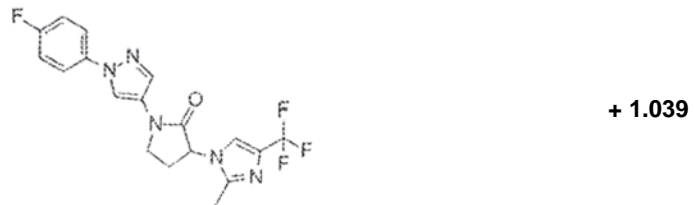
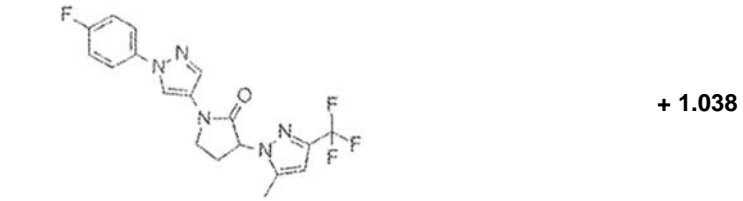


Prom Mig Cl50 (nM) Número de Compuesto



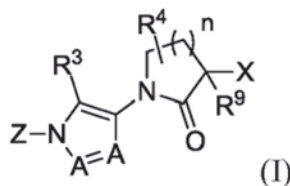
ES 2 707 323 T3

Prom Mig C150 (nM) Número de Compuesto



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura (I):



donde n es un número entero de 0 a 3;

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH;

X y Z se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en

(i) arilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico-condensado, donde el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre N, O y S;

(ii) anillo monocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalcano y heterocicloalcano, donde los anillos de heterocicloalcano tienen de 1 a 3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre N, O y S;

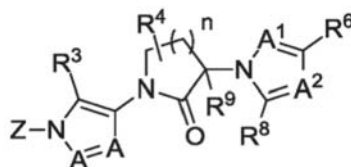
donde cada uno de los anillos en (i) y (ii) están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -SO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de los sustituyentes están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a; y opcionalmente, dos sustituyentes en vértices de anillo adyacentes están conectados para formar un anillo de 5 o 6 miembros adicional que es saturado, insaturado o aromático, que tiene vértices de anillo seleccionados entre C, O, N y S;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de R³ están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a;

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, -OR^a y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con -OR^a;

R⁹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con -OR^a; cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, carboxamida, carboxi éster de alquilo C₁₋₄, ácido carboxílico y -SO₂-alquilo C₁₋₈, o cualquier sal, solvato, hidrato, N-óxido o rotámero del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la estructura:



donde

A¹ es N o C(R⁵);

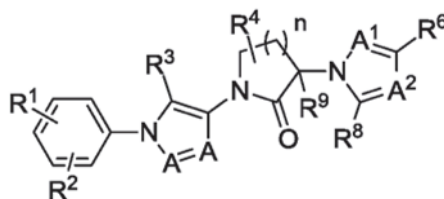
A² es N o C(R⁷);

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a; y opcionalmente, miembros adyacentes de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están conectados para formar un anillo de 5 o 6 miembros adicional que es saturado, insaturado o aromático, que tiene vértices de anillo seleccionados entre C, O, N y S;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, rotámero o N-óxido del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, donde R⁸ es distinto de H.

4. Un compuesto de la reivindicación 2, representado por la estructura:



5

donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroalquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -SO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo del anillo heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo y heterocicloalcano de R¹ y R² están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a.

10

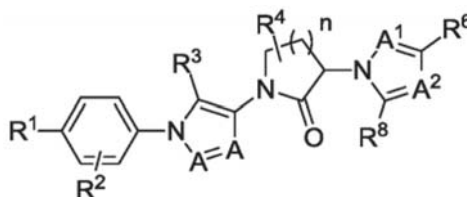
5. Un compuesto de la reivindicación 4, donde cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -CO₂R^a y -SO₂R^a.

15

6. Un compuesto de la reivindicación 4, donde R⁹ es H o CH₃.

7. Un compuesto de la reivindicación 4, representado por la estructura:

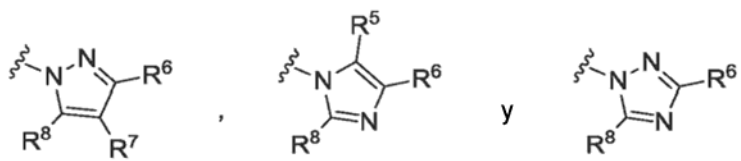
20



donde n es 1, 2 o 3, opcionalmente donde n es 1.

8. Un compuesto de la reivindicación 4, donde la porción de anillo que tiene N, A¹ y A² como vértices de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en:

25

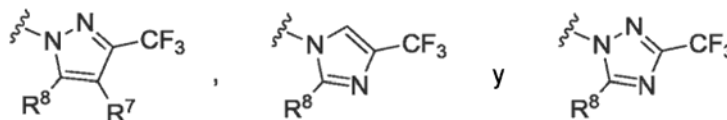


donde la línea ondulada indica el punto de unión al resto del compuesto.

30

9. Un compuesto de la reivindicación 4, donde la porción de anillo que tiene N, A¹ y A² como vértices de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en:

35

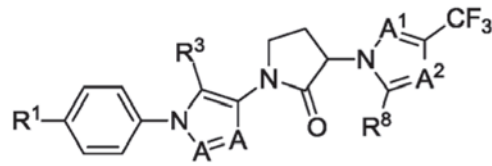


donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroalquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -SO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros donde los heteroátomos presentes como vértices de anillo del anillo heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y donde las porciones alquilo, cicloalquilo y heterocicloalcano de R¹ y R² están opcionalmente adicionalmente sustituidas con 1-3 R^a; y R⁷ es H o Cl, y R⁸ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^a; y donde la línea ondulada indica el punto de unión al resto del compuesto.

45

10. Un compuesto de la reivindicación 7, donde n es 1, representado por la estructura:

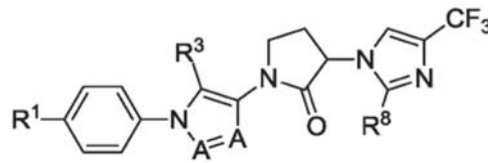


5 donde R¹ es Cl o F;
y opcionalmente donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alqueno C₂₋₈.

11. Un compuesto de la reivindicación 10, representado por la estructura:

10

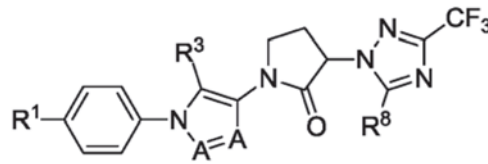
(i)



opcionalmente donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alqueno C₂₋₈

15

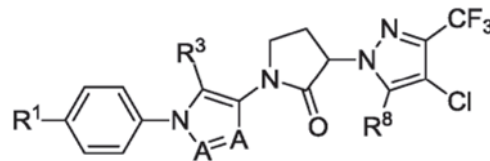
(ii)



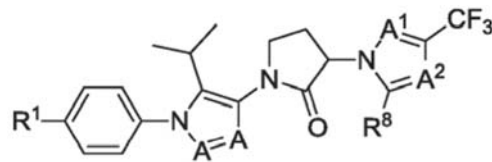
opcionalmente donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alqueno C₂₋₈

20

(iii)



12. Un compuesto de la reivindicación 7, donde n es 1, representado por la estructura:



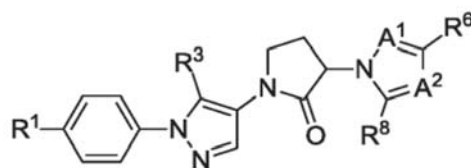
25

donde R¹ es Cl o F.

13. Un compuesto de la reivindicación 7, donde n es 1, representado por la estructura:

30

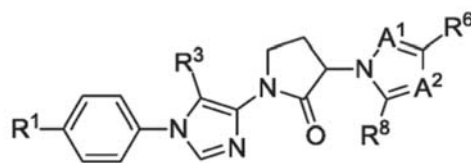
(i)



opcionalmente donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alquenilo C₂₋₈

5

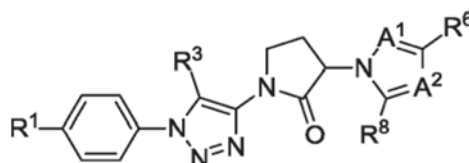
(ii)



opcionalmente donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alquenilo C₂₋₈

10

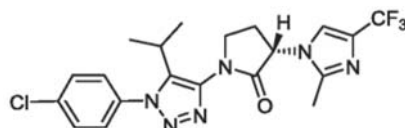
(iii)



14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **9**, **10**, **11**, estructura (i) o (ii), o **13**, donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y alquenilo C₂₋₈.

15

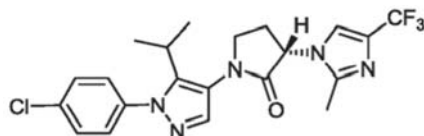
15. Un compuesto de la reivindicación **1**, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

20

16. Un compuesto de la reivindicación **1**, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

25

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

30

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-16** para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por CCR1, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto; donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es una afección inflamatoria, un trastorno de regulación inmunitaria o un cáncer.

35

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-16** para su uso en un método para tratar una

5 enfermedad o afección mediada por CCR1, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto; donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona entre el grupo que consiste en rechazo de trasplantes, dermatitis, eccema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia alimentaria, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, psoriasis, lupus eritematoso, apoplejía, reestenosis y encefalomielitis.

10 20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-16** para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por CCR1, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto; donde dicha enfermedad se selecciona entre el grupo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis, mieloma múltiple y osteoporosis.

15 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-16** para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por CCR1 de las reivindicaciones **18-20**, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto junto con un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antiproliferativo, un inhibidor metabólico, un inhibidor de la migración de leucocitos o un inmunomodulador.