

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltd:



CSA126002



1/3
PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-63358

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
REGISTRO INDUSTRIAL

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1/3

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION DIVISIONAL

TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE 5-LO

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Mayo de 2010

26-06-2010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063358-00000-0000

Fecha: 2010-05-26 17:01:32 Dep. 2020 DIR NUEVASCO
Tra 11 PATENTE IYII Lve. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000055

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017

Nacionalidad o Domicilio: E.U.A

Lugar de Constitución: E.U.A

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS P. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá, Col.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/054873 Fecha Noviembre 20, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/069044 Fecha Junio 4, 2009



Título (54) DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE 5-LO

Clasificación Internacional (51) C07D 405/12, C07D 405/14, 61P 31/4155, A61P
11/06

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

Noviembre 26, 2007

Noviembre 26, 2007

Mayo 23, 2008

(31) Número de Solicitud

61/004,261

61/004,236

61/055,497



Comprobante de pago No. 10-

Fecha Mayo de 2010



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **07-051.365**



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



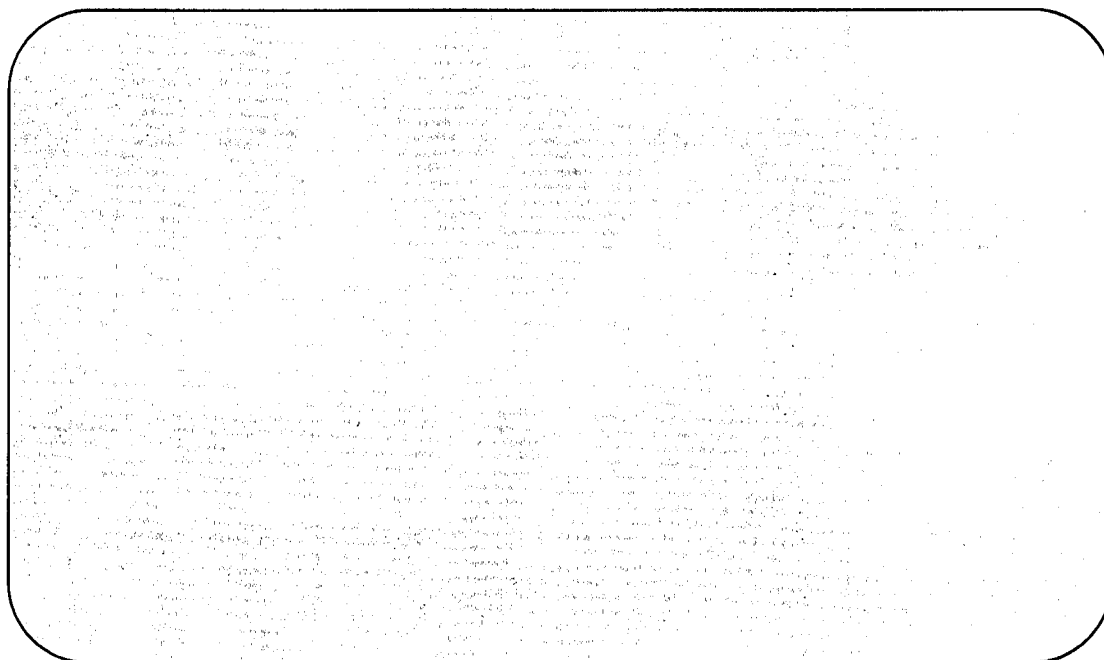
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

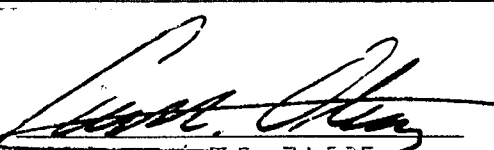


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS F. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 99.821.417 E.C. 71.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/054873

1. **Edgardo ALVIRA,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Matthew J. GRANETO,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Margaret Lanahan GRAPPERHAUS,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Kaliappan IYANAR,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: India
5. **Todd Michael MADDUX,**
Pfizer Global Research and Development,
301 Henrietta Street, Kalamazoo,
Michigan 49001
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Matthew W. MAHONEY,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
7. **Mark Alan MASSA,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
8. **Ray Kirby SAMPLE,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
9. **Michelle Ann SCHMIDT,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2

10. **Ronald Edward SEIDEL**,
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
11. **Jon Gordon SELBO**,
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
12. **Michael Brent TOLLEFSON**,
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
13. **Richard Alan VONDER EMBSE**,
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
14. **Grace Mary WAGNER**,
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
15. **Scott Santford WOODARD**,
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield Missouri 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063358- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 17:01:32 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,652
FECHA : MAYO 26 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238735	25/05/2010	3,339,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 554,000.00
TOTAL :			\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

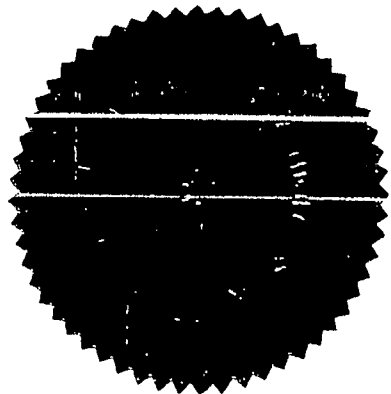
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, recibir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

8

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

New York, U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

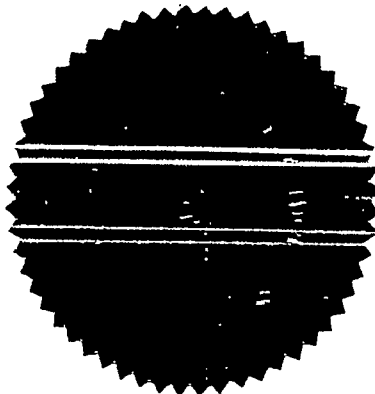
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Exham in Surrey
This *14th* Day Of *July* 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORN ENCALL AND FREEMAN



9

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/A Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G210434

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/069044 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/054873

(22) International Filing Date:

20 November 2008 (20.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

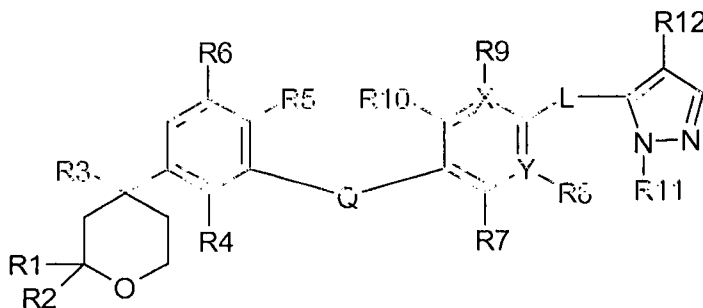
61/004,261 26 November 2007 (26.11.2007) US
61/004,236 26 November 2007 (26.11.2007) US
61/055,497 23 May 2008 (23.05.2008) US(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York
10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALVIRA, Edgardo
[US/US]; Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri
63017 (US). GRANETO, Matthew J [US/US]; Pfizer
Global Research and Development, 700 Chesterfield
Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017 (US).
GRAPPERHAUS, Margaret Lanahan [US/US]; Pfizer
Global Research and Development, 700 Chesterfield
Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017 (US). IYA-
NAR, Kaliappan [IN/US]; Pfizer Global Research and
Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chester-
field, Missouri 63017 (US). MADDUX, Todd Michael
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301
Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001 (US).
MAHONEY, Matthew William [US/US]; Pfizer Global
Research and Development 700, Chesterfield Parkway West,
Chesterfield, Missouri 63017 (US). MASSA, Mark Alan
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017
(US). SAMPLE, Ray Kirby [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, Missouri 63017 (US). SCHMIDT,
Michelle Ann [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chester-
field, Missouri 63017 (US). SEIDEL, Ronald, Edward
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700
Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017
(US). SELBO, Jon, Gordon [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, Missouri 63017 (US). TOLLEFSON,
Michael, Brent [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield,
Missouri 63017 (US). VONDER EMBSE, Richard, Alan
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700
Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017
(US). WAGNER, Grace, Mary [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, Missouri 63017 (US). WOODARD,
Scott, Sanford [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield,
Missouri 63017 (US).(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; 235 East 42nd Street,
New York, NY 10017 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HP, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
QA, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS 5-LO INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) processes for their preparation, their use as 5-lipoxygenase in-
hibitors and pharmaceutical compositions containing the same.



ZW), Eurasian (AM, AE, EY, EG, IL, MD, PU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GE, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GH, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

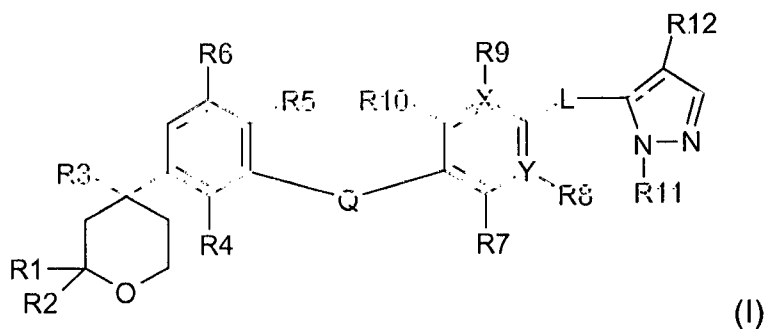
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

Pyrazole derivatives as 5-LO inhibitors

Field of the Invention

This invention relates to compounds of general formula (I):



wherein Q, X, Y, L, R¹-R¹² have the meanings indicated below, provided that the compound is not (a) 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide; or (b) 4-(3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide; as well as to processes and intermediates for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

Background of the Invention

The leukotrienes (LT) are a group of highly potent lipid mediators that play critical roles in numerous diseases, including inflammatory diseases and allergic disease states (Samuelsson, B., 1983, Leukotrienes: Science 220, 568-575). The enzyme 5-lipoxygenase (5-LO) converts arachidonic acid into the leukotriene A₄ (LTA₄) which may then be hydrolyzed into leukotriene B₄ (LTB₄) by the enzyme LTA₄ hydrolase, or may react to form leukotriene C₄ (LTC₄) by a catalytic reaction mediated by LTC₄ synthase.

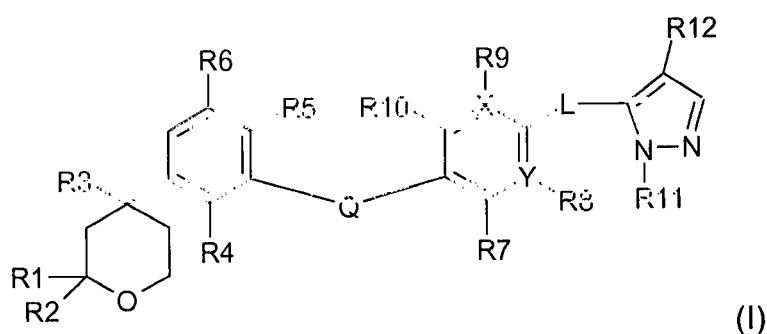
Leukotrienes B₄, C₄, D₄, and E₄ have been shown experimentally to play a role in the inflammation involved in asthma. In addition, inhaled LTC₄ and leukotriene D₄ (LTD₄) have been reported to be the most potent bronchoconstrictors yet studied in human subjects. LTC₄ and LTD₄ have also been reported to possibly cause migration of inflammatory cells into asthmatic airways (O'Byrne, Chest, Vol 111, (2):27).

Activation of the 5-lipoxygenase (5-LO) pathway leads to the biosynthesis of a

- number of proinflammatory leukotriene lipid mediators. The critical role of leukotrienes in allergic and respiratory diseases has been demonstrated using several animal models of LT deficiency, particularly 5-LO knock-out mice (Leuchron Contract No. QLG1-CT-2001-01521, Review, The Leukotrienes: Signaling Molecules in Chronic and Degenerative Diseases: Byrum, R. S., Goulet, J. L., Snouwaert, J. N., Griffiths, R. J. & Koller, B. H. (1999), J Immunol 163, 6810-6819. Bailie, M. B., Standiford, T. J., Laichalk, L. L., Coffey, M. J., Strieter, R. & Peters-Golden, M. (1996), J. Immunol. 157, 5221-5224). In addition, drugs that interfere with the biosynthesis and action of LTs have been marketed as novel medications against asthma and allergic rhinitis (Drazen, J. F., Israel, E. & O'Byrne, P. (1999), N. Engl. J. Med. 340, 197-206). For a review article on lipoxygenase inhibitors, see H. Masamune and L.S. Melvin, Sr.: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1989, 24, pp 71-80 (Adademic).
- In particular, 4-(3-(4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide was previously tested in human clinical trials (US 5,883,106 and EP 0787127).
- Accordingly, there is still a need for alternative and possibly improved 5-LO receptor antagonists, wherein improvement would desirably reside in better physicochemical properties in terms of e.g. solubility, and/or a better pharmacological profile in terms of e.g. *in vivo* activity, potency, side effects or pharmacokinetics. In this context, the present invention relates to novel 5-LO receptor antagonists.

Summary of the Invention

In one aspect, the invention relates to a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein,

Q is -S- or -S(O)-;

X and Y are each independently selected from the group consisting of C and N;

L is selected from the group consisting of

- (a) bond
- (b) -(CH₂)-
- (c) -O-
- (d) -C(O)-

R¹ and R² are each independently selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) methyl
- (c) ethyl

R³ is selected from the group consisting of

- (a) ←CN
- (b) ←C(O)NH₂
- (c) ←C(O)NH(CH₃)
- (d) ←C(O)N(CH₃)₂

R⁴ is H or halo

R⁵ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- (c) ←CN
- (d) ←OCH₃

R⁶ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- (c) ←CN

R⁷ is selected from the group consisting of

- (a) H

- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN
- (d) methyl
- (e) $\leftarrow$ OCH₃

5

R⁸ is absent when Y is N, or R⁸ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN
- (d) methyl
- (e) $\leftarrow$ OCH₃

10

R⁹ is absent when X is N, or R⁹ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN
- (d) methyl
- (e) $\leftarrow$ CF₃
- (f) $\leftarrow$ OCH₃

15

20

R¹⁰ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN

25

R¹¹ is H or (C₁-C₇)alkyl,

R¹² is H or halo

30 provided that the compound of formula (I) is not:

(a) 4-(3-{[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or

(b) 4-(3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

35

In another aspect, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and one or more

40 pharmaceutically acceptable excipients.

In another aspect, the present invention relates to a combination particularly for treating a 5-LO-mediated disease, disorder or condition, said combination comprising a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and one or more additional therapeutic agents.

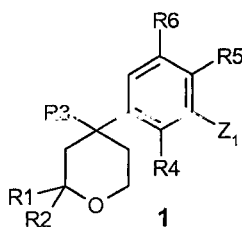
In another aspect, the present invention relates to a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined above, for use as a medicament.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a 5-LO-mediated disease, disorder or condition in a subject in need of such treatment, by administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof to said subject.

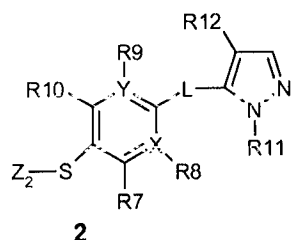
In another aspect, the present invention is directed to a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in treating a 5-LO mediated disease, disorder or condition.

In another aspect, the present invention is directed to the use of a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for treating a 5-LO mediated disease, disorder or condition.

In another aspect, the present invention is directed to a method for the manufacture of a compound of formula (I) said method comprising (i) contacting in a suitable solvent a compound of formula 1



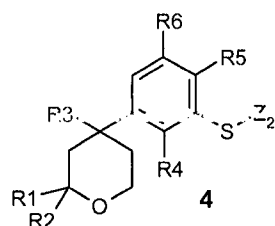
wherein R^1 to R^6 are as defined above and Z_1 is a leaving group or coupling partner, with a compound of formula **2**



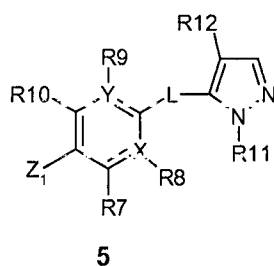
wherein X, Y, L and R^7 to R^{12} are as defined above and Z_2 is hydrogen or a protecting group;

or, in alternative to (i)

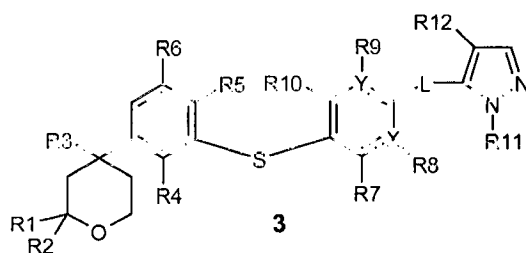
(ii) contacting a compound of formula **4**



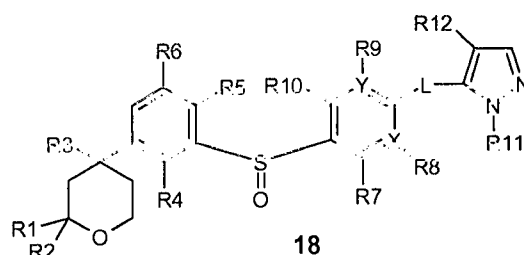
wherein R^1 to R^6 are as defined above and Z_2 is as defined in (i), with a compound of formula **5**



wherein X, Y, L and R^7 to R^{12} are as defined above and Z_1 is as defined in (i) so as to obtain a compound of formula **3**



(iii) optionally, contacting said compound of formula **3** with an oxidizing agent in a suitable solvent so as to obtain the corresponding sulfoxide of formula **18**



Description of the Figures

Fig. 1: measured PXRD pattern of a crystalline 1:1 molar ratio salt of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and para-toluenesulfonic acid (2 theta angles ± 0.1 degrees);

Fig. 2: TGA/SDTA trace for the same compound of Fig. 1. The melting point endotherm has a peak at 132.7°C (onset at 130.9°C).

Detailed Description of the Invention

Even if not explicitly indicated, it must be understood that none of the aspects of the present invention encompasses the following compounds:

- (a) 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and
- (b) 4-(3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Unless otherwise indicated, in the present invention the language "a compound of formula (I)" means compounds of formula (I) or formula (Ia) or formula (Ib) or formula (Ic), wherein formulas (Ia), (Ib) and (Ic) are as defined below.

Unless otherwise indicated, in the present invention the language "a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof" is intended to identify a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable solvate of a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable solvate of a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I). It is also

understood that the language "a compound of formula (I)" includes the compounds of formula (I) as hereinbefore defined, all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers), as well as isotopically-labeled compounds of formula (I).

5

In the above general formula (I):

- alkyl means a cyclic, straight-chained or branched fully saturated hydrocarbon group or a combination of cyclic, straight-chained or branched fully saturated hydrocarbon groups. The language (C₁-C₇)alkyl means an alkyl group as defined above containing 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 carbon atoms. The language (C₁-C₆)alkyl means an alkyl as defined above, containing 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. Examples of suitable (C₁-C₇)alkyl or (C₁-C₆)alkyl radicals include methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, n-hexyl, iso-hexyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, $\text{---}(\text{CH}_2)\text{-cyclopropyl}$, $\text{---}(\text{CH}_2)\text{-cyclopentyl}$;
- halo means a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo. Unless otherwise indicated, halo is preferably chloro or fluoro;
- the arrows clarify the side of the radicals that are linked to the chemical core of formula (I).

10
15
20

In the present invention, the phrase "therapeutically effective" is intended to qualify the amount of compound or pharmaceutical composition, or the combined amount of active ingredients in the case of combination therapy. This amount or combined amount will achieve the goal of treating the relevant condition.

25

The term "treatment," as used herein to describe the present invention and unless otherwise qualified, means administration of the compound, pharmaceutical composition or combination to effect preventative, palliative, supportive, restorative or curative treatment.

30

The term "preventive treatment," as used herein to describe the present

invention, means that the compound, pharmaceutical composition or combination is administered to a subject to inhibit or stop the relevant condition from occurring in a subject, particularly in a subject or member of a population that is significantly predisposed to the relevant condition.

5

The term "palliative treatment," as used herein to describe the present invention, means that the compound, pharmaceutical composition or combination is administered to a subject to remedy signs and/or symptoms of a condition, without necessarily modifying the progression of, or underlying etiology of, the relevant condition. Non-limiting examples include reduction in pain, discomfort, swelling or fever.

The term "supportive treatment," as used herein to describe the present invention, means that the compound, pharmaceutical composition or combination is administered to a subject as a part of a regimen of therapy, but that such therapy is not limited to administration of the compound, pharmaceutical composition or combination. Non-limiting examples include administration of the compound or combination to a subject simultaneously with, prior to, or subsequent to surgery; and administration of the compound or combination with a further combination of drugs or agents. Unless otherwise expressly stated, supportive treatment may embrace preventive, palliative, restorative or curative treatment, particularly when the compounds or pharmaceutical compositions are combined with another component of supportive therapy.

25

The term "restorative treatment," as used herein to describe the present invention, means that the compound, pharmaceutical composition or combination is administered to a subject to modify the underlying progression or etiology of a condition. Non-limiting examples include an increase in forced expiratory volume in one second (FEV₁) for lung disorders, inhibition of progressive nerve destruction, reduction of biomarkers associated and correlated with diseases or disorders, and the like.

30

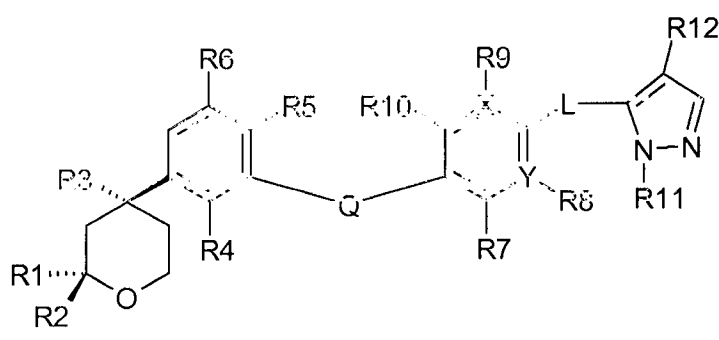
The term "curative treatment," as used herein to describe the present

invention, means that compound, pharmaceutical composition or combination is administered to a subject for the purpose of bringing the disease or disorder into complete remission, or that the disease or disorder is undetectable after such treatment.

5

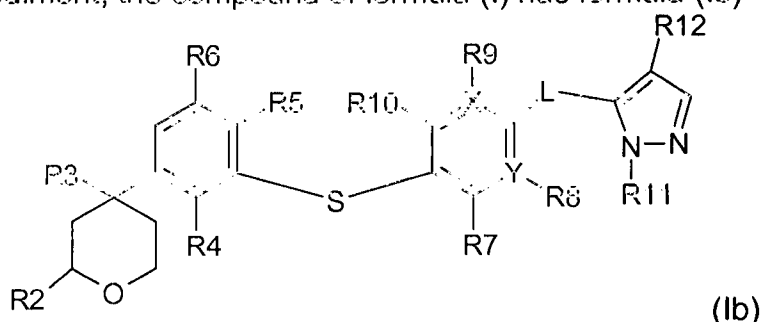
As used herein, the term "5-LO mediated disease", or "5-LO-mediated disorder" or "5-LO-mediated condition" refers to any disease, disorder, or condition (particularly any pathological conditions), respectively, in which 5-LO plays a role, either by control of 5-LO itself, or by 5-LO causing leukotrienes to be released, or other like compounds whose production or action is exacerbated or secreted in response to 5-LO.

In one embodiment, the compound of formula (I) has formula (Ia):



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Q, X, Y, L and R¹-R¹² are as defined above

In one embodiment, the compound of formula (I) has formula (Ib)



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

L is selected from the group consisting of

- (a) bond
- (b) -(CH₂)-
- (c) -O-
- (d) -C(O)-

25

X and Y are each independently selected from the group consisting of C and N

R² is selected from the group consisting of

- 5 (a) H
(b) methyl
(c) ethyl

R³ is selected from the group consisting of

- 10 (a) $\leftarrow$ CN
(b) $\leftarrow$ C(O)NH₂
(c) $\leftarrow$ C(O)NH(CH₃)

R⁴ is H or halo

15 R⁵ is selected from the group consisting of

- (a) H
(b) halo
(c) $\leftarrow$ OCH₃

20 R⁶ is H or halo

R⁷ is selected from the group consisting of

- 25 (a) H
(b) halo
(c) $\leftarrow$ CN
(d) methyl
(e) $\leftarrow$ OCH₃

30 R⁸ is absent when Y is N, or R⁸ is selected from the group consisting of

- (a) H
(b) halo
(c) $\leftarrow$ CN

35 R⁹ is absent when X is N, or R⁹ is selected from the group consisting of

- (a) H
(b) halo
(c) $\leftarrow$ CN
(d) methyl
40 (e) CF₃

R¹⁰ is selected from the group consisting of

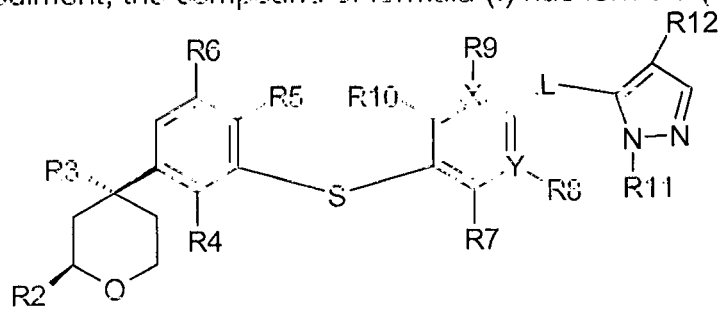
- (a) H
(b) halo
45 (c) $\leftarrow$ CN

R¹¹ is H or (C₁-C₇)alkyl

R¹² is H or halo.

50

In one embodiment, the compound of formula (I) has formula (Ic)



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein X, Y and R²-R¹² are as defined for formula (Ib).

5

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I) or (Ia), wherein Q is S.

10 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), wherein L is selected from the group consisting of a bond, -O- and -C(O)-, preferably L is a bond or -O-, more preferably L is a bond.

15 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), wherein X and Y are either both C or one is C and the other one is N. Preferably both X and Y are C.

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I) or (Ia), wherein R¹ is selected from the group consisting of H and methyl, preferably R¹ is H.

20

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R² is H or methyl, preferably R² is methyl.

25

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R³ is selected from the group consisting of -CH₃, -C(O)NH₂ and -C(O)NHCH₃, preferably R³ is -CH₃, or -C(O)NH₂.

30

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib)

or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^4 is selected from the group consisting of H, Cl and F, preferably R^4 is F.



5 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^5 is selected from the group consisting of H, —OCH_3 , Cl and F. More preferably, R^5 is H or F, even more preferably R^5 is H.

10 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^6 is H or F, preferably R^6 is H.

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^7 is selected from the group consisting of H, Cl and F. Preferably R^7 is H.

15

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^8 , if present, is selected from the group consisting of H, —CN , F and Cl. Preferably R^8 , if present, is H.

20 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^9 , if present, is selected from the group consisting of H, —CH_3 , methyl, CF_3 , F and Cl. Preferably R^9 , if present, is selected from the group consisting of H, F and Cl. More preferably R^9 , if present, is H.

25

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^{10} is H or F, preferably R^{10} is H.

30 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^{11} is H or $(C_1\text{--}C_6)\text{alkyl}$. Preferably R^{11} is selected from the group consisting of H, methyl, ethyl, iso-propyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, $\text{—methylencyclopropyl}$ and $\text{—methylencyclopentyl}$. More preferably, R^{11} is methyl.

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein R^{12} is H.

- 5 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein at least one among R^4 , R^5 , R^6 and R^9 , preferably at least one among R^4 , R^6 and R^9 , more preferably at least R^4 , is halo, preferably F.
- 10 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein L is selected from the group consisting of a bond, -O- and -C(O)-, preferably L is -O-; and one of X and Y is C and the other is N, preferably X is C and Y is N.
- 15 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein L is selected from the group consisting of a bond, -O- and -C(O)-, preferably L is -O-; one of X and Y is C and the other is N, preferably X is C and Y is N; R^8 is absent if Y is N, or R^8 is Cl, and R^9 is absent if X is N, or R^9 is Cl.
- 20 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein L is selected from the group consisting of a bond, -O- and -C(O)-, preferably L is -O-; one of X and Y is C and the other is N, preferably X is C and Y is N; R^1 , R^7 , R^{10} and R^{12} are each H; R^2 is methyl; R^3 is $-CH_3$ or $-C(O)NH_2$; R^4 is H or F, preferably R^4 is F; R^5 , R^6 are each independently H or F, preferably R^5 and R^6 are both H; R^8 is absent if Y is N, or R^8 is Cl; R^9 is absent if X is N, or R^9 is Cl; and R^{11} is methyl.
- 25 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein L is selected from the group consisting of a bond, -O- and -C(O)-, preferably L is a bond; and X and Y are each C.
- 30 In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein L is selected from the group consisting

of a bond, -O- and -C(O)-, preferably L is a bond; X and Y are each C; R⁸ is selected from the group consisting of H, F and -CH, preferably R⁸ is H or F, more preferably R⁸ is H; and R⁹ is selected from the group consisting of H, F, Cl, -CH, preferably R⁹ is selected from the group consisting of H, Cl and F, more preferably R⁹ is H.

In one embodiment, the compounds of the invention have formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), preferably formula (Ic), wherein L is a bond; X and Y are each C; R¹ is H; R² is H or methyl, preferably R² is methyl; R³ is selected from the group consisting of -CH, -C(O)NH₂ and -C(O)NHCH₃, preferably R³ is selected from the group consisting of -CH and -C(O)NH₂; R⁴ is H or F, preferably R⁴ is F; R⁵ and R⁶ are each independently H or F, preferably R⁵ and R⁶ are both H; R¹⁰ is H or F, preferably R¹⁰ is H; R⁷ is selected from the group consisting of H, F and Cl, preferably R⁷ is H; R⁸ is selected from the group consisting of H, F and -CH, preferably R⁸ is H or F, more preferably R⁸ is H; R⁹ is selected from the group consisting of H, F, Cl and -CN, preferably R⁹ is H, Cl or F, more preferably R⁹ is H; R¹¹ is methyl; and R¹² is H.

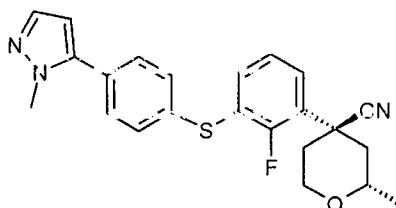
Preferred compounds of the invention are:

- 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-(2,5-difluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-(2,4-difluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-(4-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-2-methyl-4-(3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

- (2S,4R)-4-(4-fluoro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 5 (2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-
- 10 methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-(3-([3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-([3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- 15 (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-([3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- 4-[3-([3-fluoro-4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-[3-([4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl)phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-
- 20 pyran-4-carboxamide
- 4-[3-([3-cyano-4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-[2-fluoro-3-([4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl)phenyl]thio)phenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 25 (2S,4R)-4-[2-fluoro-3-([4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl)phenyl]thio)phenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- 4-[3-([5-chloro-6-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)pyridin-3-yl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-[3-([5-chloro-6-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)pyridin-3-yl]thio)-2-
- 30 fluorophenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-[3-([5-chloro-6-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)pyridin-3-yl]thio)-2-fluorophenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In one embodiment, the compound (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is preferred.

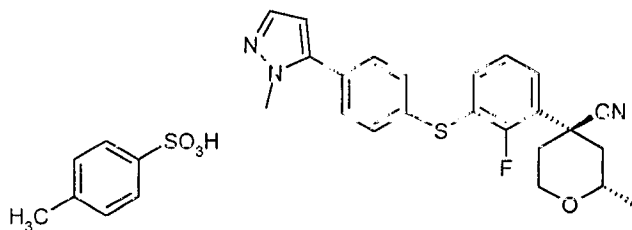
- 5 In one embodiment, the compound (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is preferred. This compound has the following formula:



10

In one embodiment, the compound (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile tosylate salt, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, is preferred.

- 15 More preferably, the compound of the invention is a 1:1 molar ratio salt of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and para-toluenesulfonic acid. Said compound has the following formula:

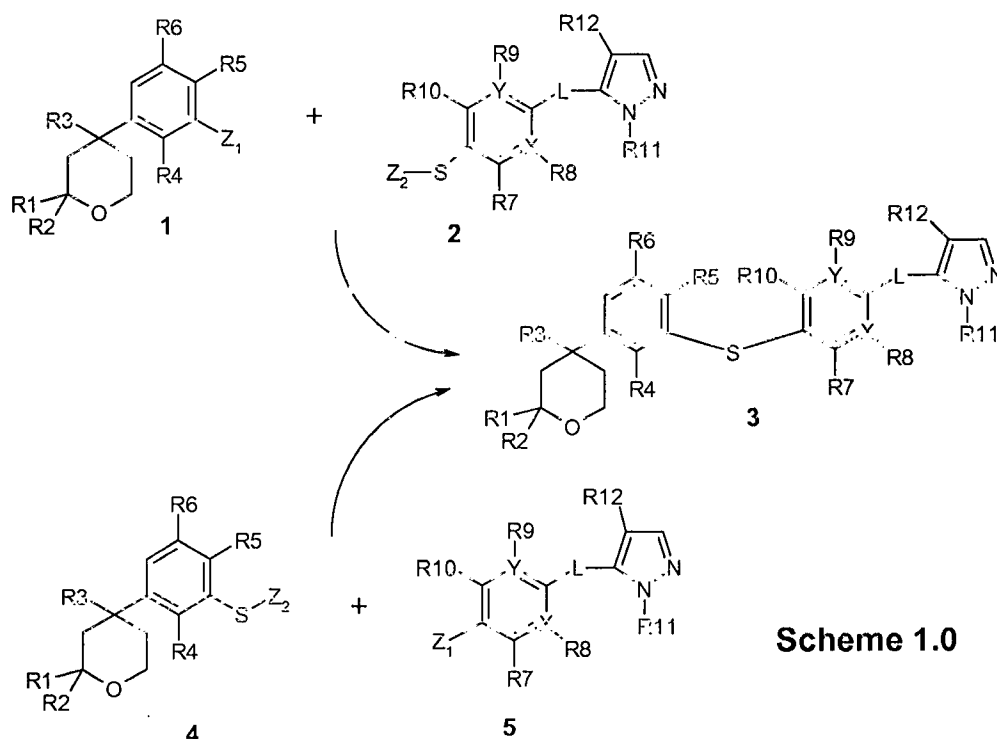


20

- The compounds of formula (I) may be prepared by employing reactions as shown in the schemes below, in addition to other standard manipulations as are known in the literature, exemplified in the experimental procedures, or using methods known in the art in combination with methods described herein. These schemes, therefore, are not limited by the compounds listed nor by any particular substituents employed for illustrative purposes. In addition, solvents, temperatures, and other reaction conditions presented herein may

vary according to those of skill in the art. In addition to methods used to make final targets, the starting materials used herein are commercially available or were prepared by methods known to those of ordinary skill in the art and can be found in standard reference books such as the Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (Wiley); March, Advanced Organic Chemistry 5th Ed. (Wiley 2001), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed Vols. A and B (2000, 2001); Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed. (Wiley 1999); Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley, 2nd Ed., 2004; Handbook of Heterocyclic Chemistry by A. R. Katritzky and A.F. Pozharskii, 2nd edition, (Pergamon, 2000) and references cited therein.

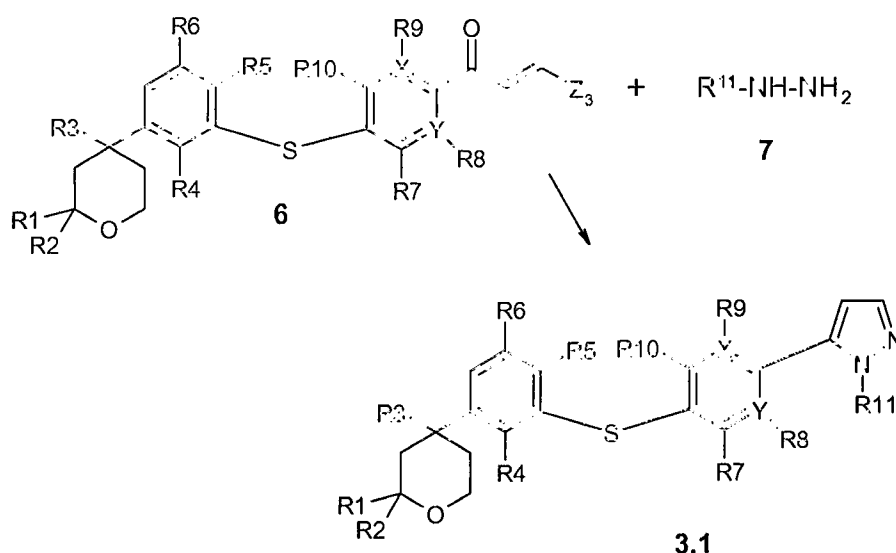
Unless otherwise indicated, all the schemes below disclose the preparation of compounds of formula (I) wherein Q is -S-. To obtain the corresponding compounds wherein Q is -S(O)- (see also compound 18, above) an oxidation step can be carried out for example by contacting the thio derivatives 3 with a conventional oxidizing agent (e.g. hydrogen peroxide) in a suitable solvent.



Scheme 1.0

In **scheme 1.0** an appropriately substituted compound 1 or 5 wherein Z₁ is a leaving group or coupling partner such as halo or triflate is reacted with a compound 2 or 4 wherein Z₂ is hydrogen or a protecting group such as acetyl

or triisopropylsilyl as described in the literature and examples enclosed in the instant application. Reaction conditions typically employ a base such as sodium tert-butoxide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, cesium carbonate, or potassium carbonate in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, or N,N'-dimethylformamide. A palladium, copper, or other metal catalyst and additional reagents and optional excipients may be added such as palladium acetate, 1,1-bis(diisopropylphosphino)ferrocene, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride dichloromethane adduct, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, bis[(2-diphenylphosphino)]phenyl ether, tetraethylammonium chloride monohydrate, cesium fluoride, tetrabutylammonium fluoride. Elevated temperatures in the range of 25-120°C may be required. Additional conditions and reagents are described in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley, 2nd Ed., 2004; Chemistry--A European Journal, 12(30), 7732-7796, 2006; Chem. Pharm. Bull., 2005, 53, p 965-973; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, p 2611-2615 and references cited therein.

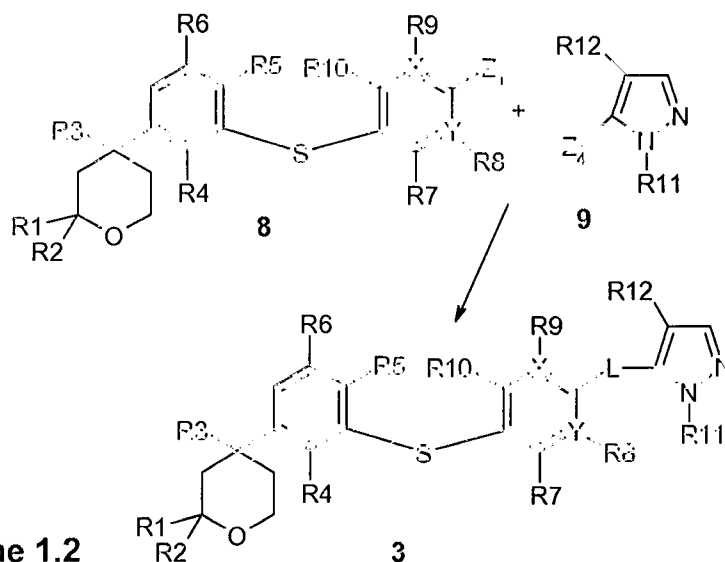


Scheme 1.1

20

Scheme 1.1 is suitable to manufacture compounds of formula (I) wherein R¹² is H. In **scheme 1.1**, compounds of the invention are produced from intermediates such as **6** and **7** wherein Z₃ is dimethylamino or alkoxy. Reaction conditions may employ a solvent such as DMF or THF and elevated

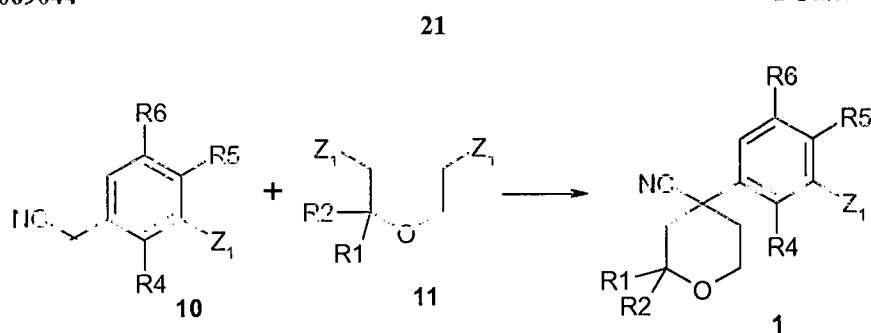
temperatures may be required. Other pyrazole forming conditions known in the literature such as those in 'Handbook of Heterocyclic Chemistry' by A. R. Katritzky and A.F. Pozharskii, 2nd edition, (Pergamon, 2000) may be used starting from the appropriate starting materials in addition to those shown in **6** and **7** and the enclosed examples. Intermediates such as **7** are commercially available or may be prepared according to methods known in the literature.



Scheme 1.2

In **scheme 1.2**, compounds of the invention are produced from intermediates such as **8** and **9** wherein Z₁ is a leaving group suitable for a nucleophilic displacement reaction as defined above. Examples of Z₁ are a halogen, mesylate, or triflate. Z₂ is a nucleophilic group. An example of Z₂ is hydroxyl in which case L will be -O-. Reaction conditions typically employ a solvent such as N-methylpyrrolidine or DMF with the addition of a base such as Potassium t-butoxide, sodium hydride, or cesium carbonate. Elevated temperatures may be required. Further examples of nucleophilic displacement conditions are known in the literature.

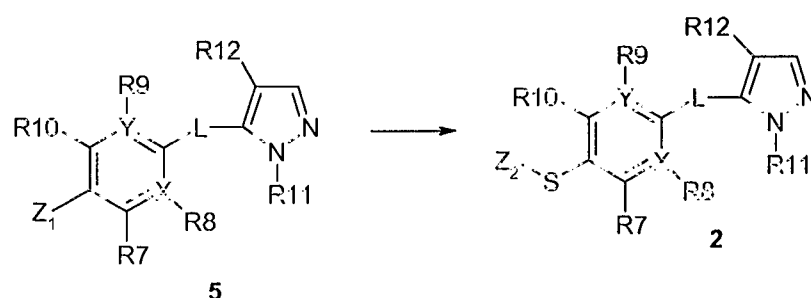
Intermediates such as **1** wherein R³ is CN may be produced by the following procedures.

**Scheme 1.3**

Hydrolysis of CN radical to obtain the corresponding amides is well within the normal knowledge of a skilled person. In **scheme 1.3** compounds such as **10** wherein Z_1 is a leaving group suitable for nucleophilic displacement as defined above (e.g. a halogen, tosylate, mesylate, or triflate) are reacted with compounds such as **11** using a solvent such as DMSO, DMF, or THF and a base such as sodium hydride, potassium carbonate, or cesium carbonate.

Reactions may be carried out at a range of temperatures from 0-110°C. Additional procedures and conditions may be found in Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 53(2), 965-973, 2005; Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 2000191654, 11 Jul 2000; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(10), 2611-2615, 2005; 1977 Journal of Organic Chemistry, 60(13), 4264-7, 1995 Journal of Medicinal Chemistry, 36(2), 295-6, 1993 and references cited therein.

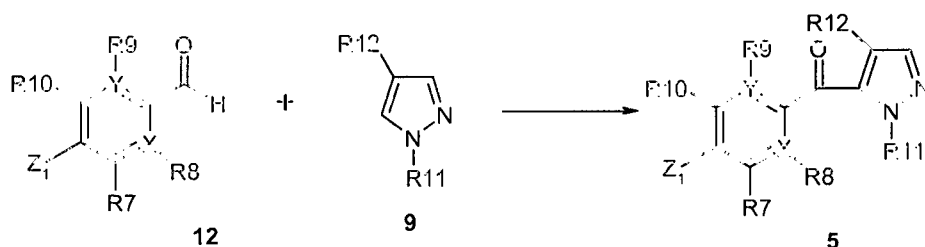
Intermediates such as **2** may be produced by the following procedures.

**Scheme 1.4**

In **Scheme 1.4** compounds such as **5** wherein Z_1 is a coupling partner as defined above, such as a halogen or triflate, is reacted with a thiol source such as triisopropylsilane thiol in a solvent such as dioxane, THF, toluene, or ether. A base, catalyst or other excipient may be added. Examples include

1,1-bis(diisopropylphosphino)ferrocene, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, palladium dichloride dichloromethane adduct, tetrakis(triphenylphosphine) palladium, PdCl₂(diphenyl-phosphino ferrocene), sodium t-butoxide or sodium hydride. Anhydrous conditions and elevated temperatures may also be employed in the reaction. Additional examples may be found in Organic Letters, 9(20), 4081-4083, 2007; Journal of Medicinal Chemistry, 50(16) 3954-3963, 2007; Advanced Synthesis & Catalysis, 347(2+3), 313-319, 2005; Tetrahedron Letters, 47(16), 2675-2678, 2006; Journal of the American Chemical Society, 128(7), 2180-2181, 2006; European Journal of Organic Chemistry, (16), 2630-2642, 2007; Tetrahedron Letters, 48(17), 3033-3037, 2007; Tetrahedron Letters, 44(35), 6699-6702, 2003 and references cited therein.

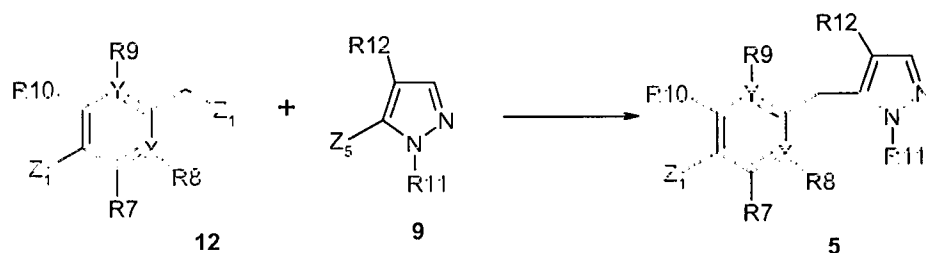
Intermediates such as **5** wherein L is -C(O)- may be produced by the following procedures.



Scheme 1.5

In **scheme 1.5** compounds such as **5** wherein Z₁ is a leaving group as defined above such as a halogen may be prepared by reacting an appropriately compound such as **12** with an appropriately substituted compound such as **9** in a suitable solvent for organolithium chemistry such as THF or ether. In particular, an organolithium base such as butyl lithium is added to the pyrazole at reduced temperature in an inert atmosphere at reduced temperature followed by addition of an aldehyde such as **12**. The resulting product is further oxidized to the ketone by oxidation conditions known in the literature such as pyridine chlorochromate in acetonitrile. Other conditions to effect this transformation are known in the literature such as Synlett, (6), 765-767, 1999; Journal of Organic Chemistry, 49(24), 4687-95, 1984; Journal of Heterocyclic Chemistry, 12(1), 49-57, 1975 and references cited therein.

Intermediates such as **5** wherein L is $-(CH_2)-$ may be produced by the following procedures

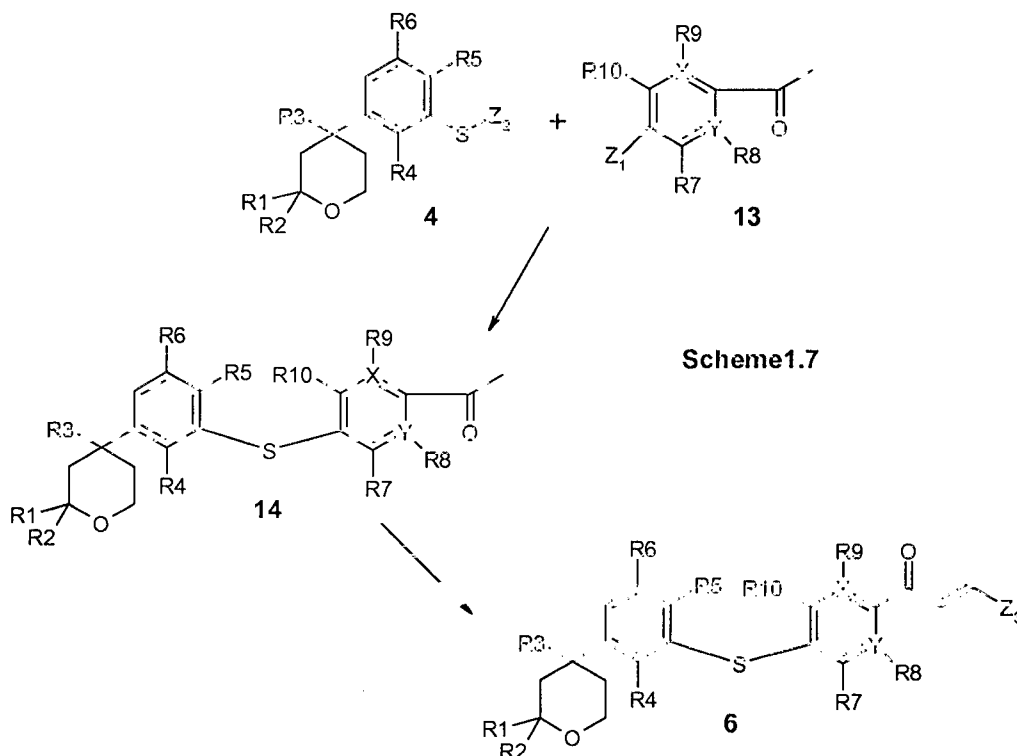


Scheme 1.6

5

In **Scheme 1.6** compounds such as **5** wherein Z_5 is a boronic acid, and Z_1 is a leaving group or coupling partner as defined above such as a halogen or triflate may be prepared by reacting a compound such as **12** with a compound such as **9** under palladium mediated coupling conditions known in the literature and described previously. Other conditions to effect this transformation are known in the literature such as *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 24(6), 1669-75, 1987 and *Tetrahedron Letters*, 46(9), 1501-1504, 2005 and references cited therein.

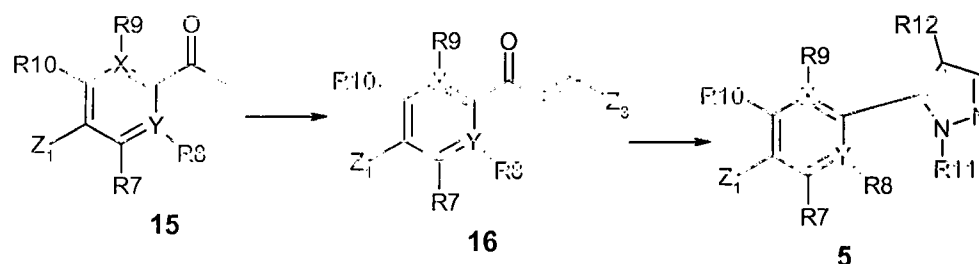
15 Intermediates such as **6** L is a bond may be produced by the following procedures.



Scheme 1.7

In **Scheme 1.7** compounds such as **4** wherein Z_2 is a protecting group as defined above, such as triisopropylsilyl, are reacted with compounds such as **13** wherein Z_1 is a leaving group as defined above, such as halo, in a solvent such as toluene, THF or DMF with the addition of a base such as potassium t-butoxide, sodium hydride, or sodium bis(trimethylsilyl)amide. Additional excipients such as tetraethylammonium chloride may also be added. Reactions may be carried out at a range of temperatures from 25-110°C to produce compounds such as **14**. Compounds such as **14** may be further elaborated to compounds such as **6** wherein Z_3 is a leaving group as defined above, such as dimethylamino or alkoxy, in a solvent such as DMF or THF with the addition of N,N-dimethyl dimethyl acetal or trialkoxy orthoformate. Reactions may be carried out at a range of temperatures from 25-110°C.

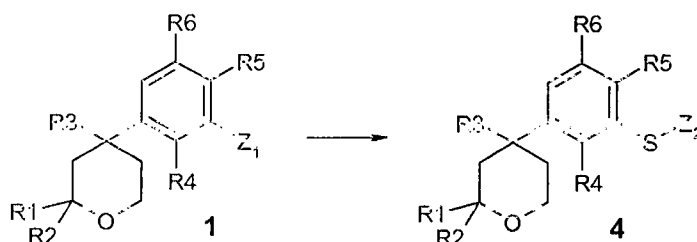
Intermediates such as **5** L is a bond may be produced by the following procedures



Scheme 1.8

In **scheme 1.8** compounds such as **5** wherein Z_1 is a leaving group or coupling partner as defined above such as a halogen or triflate may be prepared using procedures described for the preparation of intermediates **6** and products of **6** and **7**.

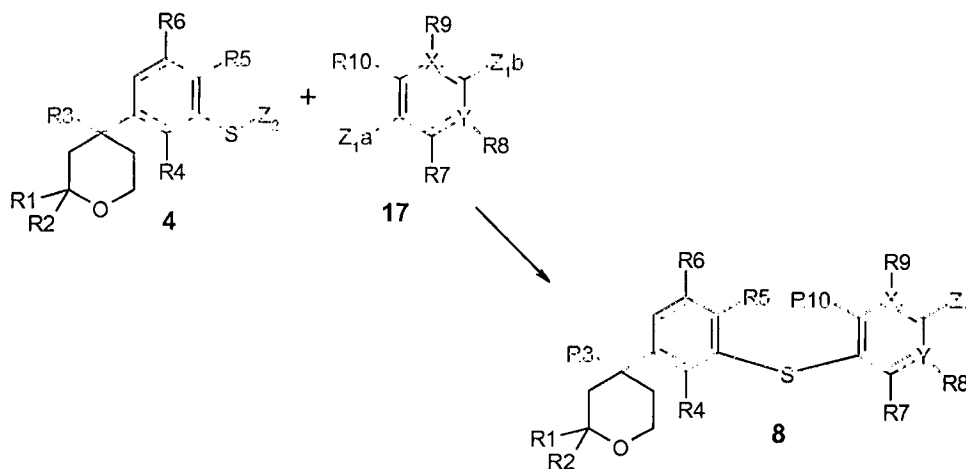
Intermediates such as **4** may be produced by the following procedures.



Scheme 1.9

In **Scheme 1.9** Compounds such as **1** wherein Z_1 is a coupling partner as defined above such as a halogen or triflate and Z_2 is a protecting group as defined above such as triisopropylsilyl, is reacted with a thiol source such as triisopropylsilane thiol in a solvent such as dioxane, THF, toluene, or ether. A base, catalyst or other excipient may be added. Examples include 1,1-bis(diisopropylphosphino)ferrocene, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride dichloromethane adduct, tetrakis(triphenylphosphine) palladium, $PdCl_2$ (diphenyl-phosphino ferrocene), sodium t-butoxide or sodium hydride. Anhydrous conditions and elevated temperatures may also be employed in the reaction. Additional examples may be found in Organic Letters, 9(20), 4081-4083, 2007; Journal of Medicinal Chemistry, 50(16) 3954-3963, 2007; Advanced Synthesis & Catalysis, 347(2+3), 313-319, 2005; Tetrahedron Letters, 47(16), 2675-2678, 2006; Journal of the American Chemical Society, 128(7), 2180-2181, 2006; European Journal of Organic Chemistry, (16), 2630-2642, 2007; Tetrahedron Letters, 48(17), 3033-3037, 2007; Tetrahedron Letters, 44(35), 6699-6702, 2003 and references cited therein.

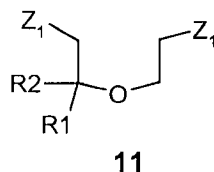
Intermediates such as **8** may be produced by the following procedures.



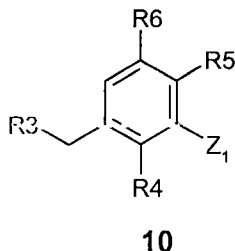
Scheme 1.10

In **Scheme 1.10** compounds such as **4** wherein Z_2 is a protecting group as defined above such as triisopropylsilyl are reacted with compounds such as **17** wherein Z_{1a} is a leaving group or coupling partner such as halo or triflate

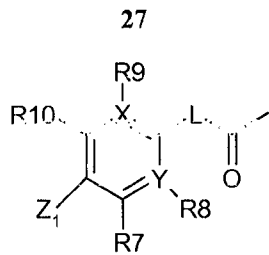
and Z₁b is a leaving group or coupling partner such as halo or triflate such that Z₁a is more reactive than Z₁b to produce compounds such as **8** using a nucleophilic displacement reaction or a palladium mediated coupling reaction as appropriate for the desired substitution pattern. Additional examples of this synthetic strategy may be found in the literature such as Angewandte Chemie, International Edition, 44(39), 6342-6354, 2005; Journal of Medicinal Chemistry, 49(10), 3012-3018, 2006; Chemistry--A European Journal, 13(28), 8051-8060, 2007; Chemistry--A European Journal, 13(18), 5100-5105, 2007; Tetrahedron Letters, 47(50), 8973-8976, 2006 and references cited therein.



In addition to the methods shown in the examples, intermediates such as **11** wherein Z₁ is a leaving group as defined above such as halo, mesyl, or tosyl and may be produced by procedures known in the literature such as Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), 323(5-6), 797-804, 1986; Journal of Organic Chemistry, 50(19), 3453-7, 1985; Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), 325(5), 719-23, 1983; Journal of Organic Chemistry, 48(20), 3412-22, 1983; Journal of Physical Organic Chemistry, 16(3), 175-182, 2003 and references cited therein.



In addition to the methods shown in the examples, intermediates such as **10** may be produced by procedures known in the literature such as Tetrahedron Letters, 44(14), 2903-2905, 2003; U.S., 4874764, 17 Oct 1989; Journal of Combinatorial Chemistry, 4(4), 329-344, 2002; Heterocycles, 51(4), 737-750, 1999; Journal of Medicinal Chemistry, 31(5), 1005-9, 1988 and references cited therein.



28
7

Intermediates such as **13** wherein Z₁ is a coupling partner as defined above such as halo or triflate are commercially available or may be produced by procedures known in the literature.

5

Schemes 1.0 to 1.10 as well as the preparation of all the intermediates involved are implemented in the examples enclosed with the present application.

10 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts. Tosylate salt is preferred.

25 In a preferred embodiment of the invention, the compound is a 1:1 molar ratio salt of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and para-toluenesulfonic acid

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts.

Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

- 5 Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

10

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- 15 (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.
- 20

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the resulting salt may vary from completely ionized to almost non-ionized.

25

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterized by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase

30

in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterized by a phase change, typically first order ('melting point').

A preferred compound of the invention is a crystalline form of a 1:1 molar ratio salt of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and para-toluenesulfonic acid, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

Preferably, such crystalline form has an X-ray diffraction pattern with the following principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2-theta angle (± 0.1 degrees) when measured using Cu K α_1 radiation (Wavelength = 1.5406Å)

Angle 2-Theta °
13.5
14.2
18.9
23.3
24.5

More preferably, such crystalline form has an X-ray diffraction pattern with the following principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2-theta angle when measured using Cu K α_1 radiation (Wavelength = 1.5406Å):

Angle 2-Theta °
8.5
13.5
14.2
18.9
23.3

24.5
26.6

A preferred compound of the invention is a crystalline form of a 1:1 molar ratio salt of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and para-toluenesulfonic acid, having any one of the two X-ray diffraction patterns above and a melting point endotherm peak at about 132.7°C in a TGA/SDTA trace, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof,

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one

other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1839-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (3), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{NN}^+(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use

of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

5

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 10 1985).

15

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include, where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality ($-NH_2$ or $-NHR$ where $R \neq H$), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C_1-C_{10}) alkanoyl.

20

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

25

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula I.

30

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$);
- (ii) where the compound of formula (I) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof ($-OR \rightarrow -OH$);
- (iii) where the compound of formula (I) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ or $-NHR^2$);

- (iv) where the compound of formula (I) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$); and
- (v) where the compound of formula (I) contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

5

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ("tautomerism") can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence

10 tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I),

15 including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

20

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

25 Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

30 Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or

115

fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

- 5 Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume
10 of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture, see, for example, *Chromatography and Separation Science* by Satinder Ahuja (Academic Press, 2003); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach*, 3rd by Ganapathy Subramanian (Wiley, 2007).

15

- When any racemate crystallizes, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or
20 conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

- While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to
25 the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

- 30 The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

46

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O ,
5 phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14,
10 *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for
15 example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining
20 substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and
25 Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically
30 substituted, *e.g.* D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The compounds of formula (I) can be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, *etc.*, in order to select the most appropriate dosage form and route of

administration for treatment of the proposed indication.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention such as for example diluents, carriers and adjuvants. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

- 10 The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 30 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium

lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

5

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

10

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavoring agents, preservatives and taste-masking agents.

15 Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

20 Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

25

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

30 Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticizer, a stabilizer or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some

components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (I) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (I) may be in the form of multiparticulate beads.

10 The film-forming polymer may be selected from the group consisting of natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 30 weight %.

15 Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavorings and flavor enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

20 Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

25 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

30 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-co-glycolic)acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments,

dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibers, bandages and micro emulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol.

5 Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free

10 (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

15

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry

20 powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurized container, pump, spray, atomizer (preferably an atomizer using electro hydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may

25 comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurized container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for

30 dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is

micronized to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenization, or spray drying.

5

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

15 A suitable solution formulation for use in an atomizer using electro hydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula I, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative
20 solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavors, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the
25 invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-,
30 targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered

dose or "puff" containing from 0.001mg to 10mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 0.001mg to 40mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

5

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

10

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

15 The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for
20 example, gelatin, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

25

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include
30 delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility,

dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

5 Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in
10 International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or
15 condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

20 Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of
25 tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate
30 compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of a compound of

sb

the invention is typically in the range of 0.01mg to 2000mg depending, of course, on the mode of administration. In another embodiment of the present invention, the total daily dose of a compound of the invention is typically in the range of 0.1 mg to 500mg. In yet another embodiment of the present invention, the total daily dose of a compound of the invention is typically in the range of 1mg to 300mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

10 These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

15 It has now been found that a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, either alone or in combination with one or more active agents, is particularly useful for the treatment of a 5-LO mediated disease, disorder, or condition.

20 According to a preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to allergic and non-allergic airway diseases, disorders, or conditions.

25 Examples of allergic and non-allergic airway diseases, disorders, or conditions include the diseases, disorders and conditions selected from the group consisting of:

30 > asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by

bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,



- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- 5 ➤ obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea
- 10 associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,
- 15 ➤ bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and
- 20 vesicular bronchitis,
- acute lung injury,
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis,
- 25 capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

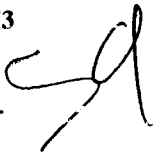
According to another embodiment, 5-LO mediated diseases further include those listed in Table I:

30

Table I

(a) inflammation, including but not limited to smoke-induced airway inflammation and inflammation enhanced cough,

- 
- (b) arthritis, such as rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, systemic lupus erythematosus arthritis, juvenile arthritis, osteoarthritis, and gouty arthritis;
- (c) neuroinflammation;
- 5 (d) pain (i.e., use of the compounds as analgesics), such as nociceptive or neuropathic pain;
- (e) fever (i.e., use of the compounds as antipyretics);
- (f) pulmonary sarcoisosis, and silicosis;
- (g) cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, myocardial infarction
- 10 (such as post-myocardial infarction indication) thrombosis, congestive heart failure, cardiac reperfusion injury, and complications associated with hypertension and/or heart failure such as vascular organ damage;
- (h) cardiomyopathy;
- (i) stroke, such as ischemic and hemorrhagic stroke;
- 15 (j) ischemia, such as brain ischemia and ischemia resulting from cardiac/coronary bypass or ischemia induced myocardial injury;
- (k) reperfusion injury including post-ischemic reperfusion injury;
- (l) renal reperfusion injury;
- (m) brain edema or brain injury;
- 20 (n) neurotrauma and brain trauma, such as closed head injury;
- (o) neurodegenerative disorders;
- (p) central nervous system disorders (these include, for example, disorders having an inflammatory or apoptotic component), such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's Disease, amyotrophic lateral
- 25 sclerosis, myasthenia gravis, spinal cord injury, and peripheral neuropathy;
- (q) liver disease;
- (r) hypercholesterolemia and dyslipidemias;
- (s) gastrointestinal conditions including gastritis, gastric varices, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome, and
- 30 ulcerative diseases including ulcerative colitis and gastric ulcer;
- (t) nephritis;
- (u) ophthalmic diseases, such as retinitis, retinopathies (such as diabetic retinopathy), uveitis, ocular photophobia, nonglaucomatous optic nerve



atrophy, and age-related macular degeneration (ARMD) (such as ARMD-atrophic form);

- 5 (v) ophthalmological conditions, such as corneal graft rejection, ocular neovascularization, retinal neovascularization (such as neovascularization following injury or infection) and retrolental fibroplasia;
- (w) glaucoma, such as primary open angle glaucoma (POAG), juvenile onset primary open-angle glaucoma, angle-closure glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, anterior ischemic optic neuropathy (AION), ocular hypertension, Reiger's syndrome, normal tension glaucoma, neovascular glaucoma, ocular
- 10 inflammation, and corticosteroid-induced glaucoma;
- (x) acute injury to the eye tissue and ocular traumas, such as post-traumatic glaucoma, traumatic optic neuropathy, and central retinal artery occlusion (CRAO);
- (y) diabetes including type I diabetes and type II diabetes;
- 15 (z) diabetic nephropathy;
- (aa) skin-related conditions, such as psoriasis, eczema, burns, dermatitis, keloid formation, scar tissue formation, scleroderma and angiogenic disorders;
- (bb) viral and bacterial infections, such as sepsis, septic shock, gram negative
- 20 sepsis, malaria, meningitis, opportunistic infections, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to acquired immune deficiency syndrome (AIDS), AIDS, ARC (AIDS related complex), pneumonia, herpes simplex infections, rhinovirus infections, and herpes virus;
- (cc) myalgias due to infection;
- 25 (dd) influenza;
- (ee) endotoxic shock;
- (ff) toxic shock syndrome;
- (gg) autoimmune disease, such as graft vs. host reaction and allograft rejections;
- 30 (hh) bone resorption diseases, such as osteoporosis;
- (ii) multiple sclerosis;
- (jj) disorders of the female reproductive system, such as endometriosis, menstrual cramps, vaginitis and candidiasis;

- 
- (kk) pathological, but non-malignant, conditions, such as haemangiomas (such as infantile haemangiomas), angiofibroma of the nasopharynx, and avascular necrosis of bone;
- (mm) benign and malignant tumors/neoplasia including cancer of any kind,
- 5 such as colorectal cancer, brain cancer, bone cancer, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small bowel cancer and stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovarian cancer, cervical
- 10 cancer, lung cancer, breast cancer, skin cancer such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, Hodgkin's disease, and other known cancers that affect epithelial cells throughout the body;
- (nn) systemic lupus erythematosus (SLE);
- (oo) angiogenesis including neoplasia;
- 15 (pp) metastasis;
- (qq) a fibrotic disease;
- (rr) hemorrhage;
- (ss) coagulation;
- (tt) acute phase responses like those seen with infections and sepsis and
- 20 during shock (e.g.,
- (uu) septic shock, hemodynamic shock, etc.);
- (vv) anorexia;
- (ww) mycobacterial infection;
- (xx) pseudorabies;
- 25 (yy) rhinotracheitis;
- (zz) HIV;
- (aaa) sarcoidosis;
- (bbb) herpes virus, including herpes simplex virus type-1 (HSV-1), herpes simplex virus type-2 (HSV-2);
- 30 (ccc) cytomegalovirus (CMV);
- (ddd) varicella-zoster virus (VZV);
- (eee) Epstein-Barr virus;
- (fff) human herpesvirus-6 (HHV-6);
- (ggg) human herpesvirus-7 (HHV-7), human herpesvirus-8 (HHV-8);

61

- (hhh) myogenesis;
- (iii) mucin overproduction, and/or mucus hypersecretion;
- (jjj) allergy, including allergic rhinitis;
- (kkk) tissue destruction;
- 5 (lll) signs and symptoms such as breathless cough;
- (mmm) disorders of the blood including aplastic anemia;
- (nnn) spondyloarthropathies including lumbar spondylarthritis and lumbar spondylarthrosis;
- (ooo) disorders of the male reproductive system;
- 10 (ppp) headache pain including migraine headache pain, sinus headache pain, and tension headache pain;
- (qqq) dental pain;
- (rrr) rheumatic fever;
- (sss) connective tissue injuries or disorders;
- 15 (ttt) obesity;
- (uuu) pulmonary disorders and diseases (e.g., hyperoxic alveolar injury);
- (vvv) a kidney stone;
- (www) wound healing;
- (xxx) a minor injury;
- 20 (yyy) radiation damage;
- (zzz) bursitis;
- (aaaa) vascular diseases;
- (bbbb) pulmonary edema;
- (cccc) conjunctivitis;
- 25 (dddd) tendinitis;
- (eeee) cortical dementias;
- (ffff) gingivitis;
- (gggg) swelling occurring after injury;
- (hhhh) periarteritis nodosa;
- 30 (iiii) thyroiditis;
- (kkkk) polymyositis;
- (llll) Behcet's syndrome;
- (mmmm) nephritic syndrome;
- (nnnn) hypersensitivity, and

(oooo) cognitive disorders, including mild cognitive impairment and cognitive deficits of schizophrenia, bipolar disorder, and ADHD.

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to pain. Pain may include nociceptive or neuropathic pain. In this embodiment, the additional active agent(s) may include a GABA analog such as gabapentin or pregabalin, an opioid such as morphine, a non-steroidal anti-inflammatory (NSAID), a COX-2 inhibitor, a steroid or a modulator of the eicosanoid pathway.

Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is activated by noxious stimuli via peripheral transducing mechanisms (see Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 for a review). These sensory fibres are known as nociceptors and are characteristically small diameter axons with slow conduction velocities. Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus. The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated). The activity generated by nociceptor input is transferred, after complex processing in the dorsal horn, either directly, or via brain stem relay nuclei, to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated.

Pain may generally be classified as acute or chronic. Acute pain begins suddenly and is short-lived (usually twelve weeks or less). It is usually associated with a specific cause such as a specific injury and is often sharp and severe. It is the kind of pain that can occur after specific injuries resulting from surgery, dental work, a strain or a sprain. Acute pain does not generally result in any persistent psychological response. In contrast, chronic pain is long-term pain, typically persisting for more than three months and leading to significant psychological and emotional problems. Common examples of chronic pain are neuropathic pain (e.g. painful diabetic neuropathy,

postherpetic neuralgia), carpal tunnel syndrome, back pain, headache, cancer pain, arthritic pain and chronic post-surgical pain.



When a substantial injury occurs to body tissue, via disease or trauma, the characteristics of nociceptor activation are altered and there is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally where the nociceptors terminate. These effects lead to a heightened sensation of pain. In acute pain these mechanisms can be useful, in promoting protective behaviours which may better enable repair processes to take place. The normal expectation would be that sensitivity returns to normal once the injury has healed. However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is often due to nervous system injury. This injury often leads to abnormalities in sensory nerve fibres associated with maladaptation and aberrant activity (Woolf & Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768).

Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms. Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms. Such symptoms include: 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing; 2) exaggerated pain responses to noxious stimuli (hyperalgesia); and 3) pain produced by normally innocuous stimuli (allodynia - Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). Although patients suffering from various forms of acute and chronic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms may be different and may, therefore, require different treatment strategies. Pain can also therefore be divided into a number of different subtypes according to differing pathophysiology, including nociceptive, inflammatory and neuropathic pain.

Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain afferents are activated by transduction of stimuli by nociceptors at the site of injury and activate neurons in the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain where pain is perceived (Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). The activation of nociceptors activates two types of afferent nerve fibres.

Myelinated A-delta fibres transmit rapidly and are responsible for sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and convey a dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of pain from central nervous system trauma, strains/sprains, burns, myocardial infarction and acute pancreatitis, post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, renal colic, cancer pain and back pain. Cancer pain may be chronic pain such as tumour related pain (e.g. bone pain, headache, facial pain or visceral pain) or pain associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndrome, chronic postsurgical pain syndrome or post radiation syndrome). Cancer pain may also occur in response to chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy or radiotherapy. Back pain may be due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament. Back pain may resolve naturally but in some patients, where it lasts over 12 weeks, it becomes a chronic condition which can be particularly debilitating.

Neuropathic pain is currently defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include, but are not limited to, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, back pain, cancer neuropathy, HIV neuropathy, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, central post-stroke pain and pain associated with chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease, epilepsy and vitamin deficiency. Neuropathic pain is pathological as it has no protective role. It is often present well after the original cause has dissipated, commonly lasting for years, significantly decreasing a patient's quality of life (Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). The symptoms of neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between patients with the same disease (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). They include spontaneous pain, which can be continuous, and paroxysmal or abnormal evoked pain, such as hyperalgesia

(increased sensitivity to a noxious stimulus) and allodynia (sensitivity to a normally innocuous stimulus).



5 The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events, activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances, which results in swelling and pain (Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). Arthritic pain is the most common inflammatory pain. Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries and rheumatoid arthritis is a common cause of disability. The exact aetiology of rheumatoid arthritis is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). It has been estimated that almost 16 million Americans have symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the population increases, making this a public health problem of enormous magnitude (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). Most patients with osteoarthritis seek medical attention because of the associated pain. Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is known to be the leading cause of disability in later life. Ankylosing spondylitis is also a rheumatic disease that causes arthritis of the spine and sacroiliac joints. It varies from intermittent episodes of back pain that occur throughout life to a severe chronic disease that attacks the spine, peripheral joints and other body organs.

Another type of inflammatory pain is visceral pain which includes pain associated with inflammatory bowel disease (IBD). Visceral pain is pain associated with the viscera, which encompass the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders that cause pain include functional bowel disorder (FBD) and inflammatory bowel disease (IBD). These GI disorders include a wide range of

disease states that are currently only moderately controlled, including, in respect of FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and, in respect of IBD, Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis, all of which regularly produce visceral pain. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, cystitis and pancreatitis and pelvic pain.

It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. back pain and cancer pain have both nociceptive and neuropathic components.

Other types of pain include:

- pain resulting from musculo-skeletal disorders, including myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis;
- heart and vascular pain, including pain caused by angina, myocardical infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredoma and skeletal muscle ischemia;
- head pain, such as migraine (including migraine with aura and migraine without aura), cluster headache, tension-type headache mixed headache and headache associated with vascular disorders; and
- orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular myofascial pain.

25

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to pathological hepatic conditions. Hepatic conditions may include, for example, cirrhosis of the liver, fatty liver, hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis, benign hepatic tumors and the like. In this embodiment, the additional active agent(s) may be antivirals, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ ligands such as thiazolidinediones, transforming growth factor β inhibitors and the like.

30

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to osteoporosis.



5 In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to a metabolic syndrome.

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to pathologically high cholesterol. In this embodiment, the additional active agent(s) may be cholesterol modifying or modulating agents.

10 Examples of cholesterol modifying or modulating agents include but are not limited to, HMG-CoA reductase inhibitors (or "statins") such as lovastatin (Mevacor), atorvastatin (Lipitor), pravastatin (Pravachol), and simvastatin (Zocor); squalene monooxygenase inhibitors; squalene synthetase inhibitors (also known as squalene synthase inhibitors), acyl-coenzyme A: cholesterol

15 acyltransferase (ACAT) inhibitors; probucol; niacin; fibrates such as clofibrate, fenofibrate, and gemfibrozil; cholesterol absorption inhibitors; bile acid sequestrants; and LDL (low density lipoprotein) receptor inducers.

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to a cardiovascular condition. In this embodiment, the additional active agent(s) may be mineralcorticoid receptor modulators, such as eplerenone or spironolactone, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor such as quinapril (Accupril) or fosinopril (Monopril); an angiotensin receptor antagonist; vitamin B-6 (also known as pyridoxine) and the

25 pharmaceutically acceptable salts thereof such as the HCl salt; vitamin B-12 (also known as cyanocobalamin); β -adrenergic receptor blockers; folic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof such as the sodium salt and the methylglucamine salt; and anti-oxidant vitamins such as vitamin C and E and beta carotene.

30

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to a neoplasia. In this embodiment, the additional active agent(s) may be lpha-difluoromethylornithine (DFMO), 5-FU-fibrinogen, acanthifolic acid, aminothiadiazone, brequinar sodium, carmofur, Ciba-Geigy

- CGP-30694, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabine, floxuridine, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, norspermidine, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanine, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, uricytin, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myf)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517, estramustine phosphate sodium, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromustine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1, Taiho C-1027, calicheomycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa

FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRII-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, 5 mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, 10 sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thiazine, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicin, alpha-carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD- 15 5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphethinile, amsacrine, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, 20 bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Yakult 25 Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, elliprabin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTc, ergotamine, etoposide, etretinate, 30 fenretinide, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63173, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofoosine, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623,

leukoregulin, lonidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo

5 MST-16, N-(retinoyl)amino acids, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95530, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, pancratistatin, pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-

10 115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone, polyhaematoporphyrin, polypreic acid, Efamol porphyrin, probimane, procarbazine, proglumide, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-700, razoxane, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptine, retinoic acid, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-

15 104864, Sumitomo SM-103, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyclopropane derivatives, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinone, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superoxide dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposide, thaliblastine, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin

20 TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastine sulfate, vincristine, vindesine, vinestramide, vinorelbine, vintriptol, vinzolidine, withanolides, Yamanouchi YM-534, uroguanylin, combretastatin, dolastatin, idarubicin, epirubicin, estramustine, cyclophosphamide, 9-amino-2-(S)-camptothecin, topotecan, irinotecan

25 (Camptosar), exemestane, decapeptyl (tryptorelin), or an omega-3 fatty acid may be administered with the compounds of the present invention.

In another preferred embodiment, the 5-LO mediated disease, disorder, or condition refers to a neurodegenerative disease, in particular Alzheimer's

30 disease.

Besides being useful for human treatment, compounds of the present invention are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals and farm animals, including mammals for the treatment of a 5-LO

mediated disease, disorder or condition disclosed in the present disclosure. As a matter of example, the compounds of the present invention are useful for the treatment of a 5-LO mediated disease, disorder, or condition in a horse, dog, or cat.

5

In another aspect, the present invention relates to a combination particularly for treating a 5-LO-mediated disease, disorder or condition, said combination comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and one or more additional therapeutic agents. The combinations of the invention may further contain one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The therapeutic agents of a combination of the invention can be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result such as the treatment of any one or more of the diseases, disorders, or conditions mentioned above, e.g. those listed in Table I.

As used herein, the terms "co-administration", "co-administered" and "in combination with", referring to the compounds of the invention and one or more other therapeutic agents, is intended to mean, and does refer to and include the following:

- simultaneous administration of such combination of compound(s) of the invention) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
- substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of the invention and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,
- sequential administration of such combination compound(s) of the invention and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage

forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and

- sequential administration of such combination of compound(s) of the invention and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient, where each part may be administered by either the same or different route.

Suitable examples of therapeutic agents which may be used in combination with a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, include those of Table II below. Among the numerous therapeutic agents that may be co-administered with the compounds of this invention, are one or more 5-LO inhibitors known in the art.

Table II

- (a) 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists;
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄;
- (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists;
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use;
- (e) muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents;
- (f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors, such as theophylline;
- (g) Sodium cromoglycate;
- (h) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (such as NSAIDs);
- (i) glucocorticosteroids or DAGR (dissociated agonists of the corticoid receptor);
- (j) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities;
- (k) β_2 agonists, including long-acting β_2 agonists;

73

- (l) Integrin antagonists;
- (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists;
- (n) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists;
- (o) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway, and
5 cyclosporin;
- (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs), e.g., MMP9, and MMP12;
- (q) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists;
- (r) Protease inhibitors, e.g., elastase;
- (s) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists;
- 10 (t) Inhibitors of urokinase;
- (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists;
- (v) Modulators of the NFκB pathway, e.g. IKK inhibitors;
- (w) modulators of cytokine signaling pathways such as syk kinase, JAK
kinase inhibitors, p38 kinase, EGF-R or MK-2;
- 15 (x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive, and
mucokinetics;
- (y) Antibiotics;
- (z) Antivirals;
- (aa) Vaccines;
- 20 (bb) Chemokines;
- (cc) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium
channel (ENaC) inhibitors;
- (dd) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists;
- (ee) Inhibitors of thromboxane;
- 25 (ff) Niacin;
- (gg) Inhibitors of PGD₂ synthesis and PGD₂ receptors (DP1 and
DP2/CRTH2);
- (hh) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM;
- (ii) Statins or other treatments for hypercholesterolemia; cholesterol and lipid
30 absorption inhibitors (e.g., nicotinic acid, niacin, cholesterol transporters)
- (jj) Diuretics;
- (kk) Calcium channel blockers.

In one embodiment, the combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and any one of the compounds listed in Table II for the treatment of a 5-LO mediated disease, disorder, or condition. According to another embodiment of the invention, said 5-LO mediated diseases, disorder or condition is selected from those listed in Table I.

In a highly preferred embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a glucocorticosteroid or a DAGR (dissociated agonist of the glucocorticoid receptor). Examples of Glucocorticosteroids include, but are not limited to, prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide and mometasone furoate. Examples of DAGR compounds useful in combination with compounds of the present invention include, but are not limited to, those described in international patent application publications WO/2000/06522 and WO/2004/005229.

In a highly preferred embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a COX inhibitor, either non-selective or selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs) such as ibuprofen or celecoxib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a highly preferred embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a β 2 agonist. Examples of β 2 agonists include, but are not limited to, salmeterol, formoterol, QAB-149 and carmoterol.

In a highly preferred embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a muscarinic M3 receptor antagonist or an anticholinergic agent. Examples of M3 receptor antagonists include, but are not limited to,

tiotropium, ipatropium, oxitropium, perenzepine, tiospium, acridinium and telenzepine.

5 In a highly preferred embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a histamine receptor antagonist, a examples of which includes an H1, H3 or H4 antagonist.

10 In a different embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a diuretic. The diuretic may be selected from several known classes, such as thiazides and related sulfonamides, potassium-sparing diuretics, loop diuretics and organo mercurial diuretics. Nonlimiting examples of thiazides are bendroflumethiazide, benzthiazide, chlorothiazide, 15 cyclothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylclothiazide, polythiazide and trichloromethiazide. Nonlimiting examples of potassium-sparing diuretics are triameterene and amiloride. Nonlimiting examples of loop diuretics, i.e. diuretics acting on the ascending limb of the loop of Henle of the kidney, are torsemide, bumetanide, furosemide and ethynacrylic acid. 20 Nonlimiting examples or organo mercurial diuretics are mercaptomerin sodium, merethoxylline, procaine and mersalyl with theophylline.

In a different embodiment, a combination of the invention comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate 25 thereof, and a calcium channel blocker. In one embodiment, the calcium channel blocker is selected from the group consisting of felodipine, amlodipine, nifedipine, verapamil HCl, nicardipine HCl, diltiazem HCl, aranidipine, atosiban, barnidipine, buflomedil, cilnidipine, docosahexaenoic acid, efonidipine HCl, fasudil, isradipine, lacidipine, lercanidipine, lomerizine, 30 manidipine, nifelan, nilvadipine, nimodipine, Teczem, verelan, plendil, nisoldipine, nitrendipine, mebepfradil and bepridil HCl. In another embodiment, the calcium channel blocker is selected from the group consisting of NS-7, NW-1015, SB-237376, SL-34.0829-08, terodiline, R-verapamil, bisaramil, CAI, ipenoxazone, JTV-519, S-312d, SD-3212, tamolarizine, TA-993, vintoperoxol,

YM-430, CHF-1521, elgodipine, furnidipine, L-651582, oxodipine, ranolazine, AE-0047, azelnidipine, dotarizine, lemdipine, pranidipine, semotiadil, temiverine HCl, tenosal, vatanidipine HCl and ziconotide.

- 5 The following examples illustrate the preparation of the intermediates and compounds of the formula (I).

PREPARATIONS

Intermediate 1

10 4-(3-bromophenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

4-(3-bromophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile made by the procedures described in EP 1081144 (1.05 kg, 3.95 mole) was stirred in 98% H₂SO₄ (3.00L) at room temperature for about 40h. The mixture was then poured onto ice and the very fine suspension was filtered and washed with H₂O thoroughly until pH of wash is neutral. The white solid was washed with hexanes and was then dried *in vacuo* at 35-40 °C to give 1119 g (99.8% yield) of product in 99.9% purity. LC/MS: 5%-100% CH₃CN:H₂O-0.01%TFA gradient over 10 minutes: 4.68 min. (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.50-7.49 (m, 1 H), 7.43-7.40 (m, 1 H), 7.36-7.30 (m, 1 H), 7.27 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H), 5.00 (brs, 1 H) 3.71 (dt, J=11.7, 3.7 Hz, 2 H), 3.42 (t, J=10.7 Hz, 2 H), 2.38 (d, J=13.6 Hz, 2 H), 1.75 (td, J=12.2, 4.3 Hz, 2 H).

Intermediate 2

4-(3-(triisopropylsilylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

25 Alternative 1

4-(3-Bromophenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide prepared in step 1 (300 g (1.06 mole), sodium tert-butoxide (122 g, 1.27 mole), Pd(OAc)₂ (4.74 g 0.0211 mole) and DIPPF (1,1-bis(diisopropylphosphino)ferrocene) (10.6 g 0.0253 mole) were placed in a flask which was evacuated and filled with N₂ 3 times. Anhydrous dioxane (2.3 L) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1h. To the mixture was added triisopropylsilane thiol (221 g 1.16 mole) and the resulting mixture was heated to reflux. Reflux was stopped after 1h and the mixture was allowed to cool to room temperature. The mixture was then poured into ethyl acetate (7L) which was then washed

with H₂O (2X4L) and brine (2L). The combined aqueous washes were back extracted with ethyl acetate (3L) which was then washed with H₂O (2x2L) and brine (1L). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. Ethyl acetate (0.5L) was added to the solid and the mixture was stirred on the rotary evaporator to give a fine suspension. Hexanes (1.5L) was then added and the suspension was allowed to stand for 1 hour. The solid was filtered, washed with 1:1 ethyl acetate-hexanes (1L) and then hexanes. The resulting brown solid was dried *in vacuo* to give 334 g (80% yield) of the product in 99% purity. A second crop was obtained from the filtrate which was washed as before and dried to give an additional 15 g product for a total yield of 84%. LC/MS: 5%-100% CH₃CN:H₂O-0.01%TFA gradient over 10 minutes: 9.35 min. 394.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.52-7.51 (m, 1 H) 7.42-7.39 (m, 1 H), 7.22-7.21 (m, 2H), 5.35 (brs, 1 H), 5.13 (brs, 1 H) 3.78-3.75 (m, 4 H) 2.36-2.32 (m, 2 H), 2.06-2.00 (m, 2 H), 1.27-1.16 (m, 3 H), 1.05 (d, J=7.25 Hz, 18H).

Alternative 2

Purge a 3-neck flask (overhead stirrer, nitrogen inlet, serum cap) with nitrogen. Add 4-(3-Bromophenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide prepared in step 1 (10 g, 0.03519 mole). Add sodium t-butoxide (4.1 g, 0.04223 moles). Add anhydrous toluene. Toluene should be as dry as possible, < 0.01 % water by KF is sufficient. Initiate stirring. Purge the reaction mixture with 4 vacuum / nitrogen purge cycles, maintaining 60 torr vacuum for 30 seconds with each cycle. Add the thiol (9.1 g, 0.04223 moles) assuring that oxygen is not introduced into the vessel. Heat to 75°C. Add PdCl₂(diphenylphosphino ferrocene) (0.258 g, 0.00035 moles). Continue heating to reflux (reaction temperature about 107°C) for a minimum of 1 hour. The mixture should reach reflux within 30 minutes.

Cool the reaction mixture to 25°C. Add ethyl acetate (300 mL, 30 mL/g) and stir the resulting suspension for 30 min. Filter the suspension through celite (30 g). Rinse the celite with ethyl acetate for rinse (100 mL, of product to be rinsed), combining filtrates. Concentrate the filtrate via vacuum distillation at 70 torr at 30°C until 80% of the filtrate volume has been removed. Add

- hexane (200 mL, 20 mL/g of product to be crystallized) for crystallization to the slurry over 5 minutes. Stir and cool the mixture to 5°C. Maintain the mixture at 5°C for a minimum of 1 hour. Isolate product by filtration. Rinse the cake with hexane (100 mL, of product to be rinsed). Dry the cake on the filter to LOD of no more than 5%. Dry the solid at 45-50°C under vacuum to an LOD of no more than 1.5%. Yield 12 grams (85% yield). Any mL/g amount indicated above is referred to grams of bromo carboxamide.

Intermediate 3

10 5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole

Alternative 1

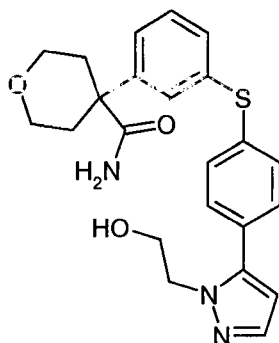
- A N,N'-dimethylformamide (15 mL) solution of 4-bromoacetophenone (10.60 g, 53.25 mmols) and N,N'-dimethylformamide dimethyl acetal (2.5 equivalents) was heated at 125 degrees Celcius for 3 hours. The dark red solution was cooled to room temperature. The volatiles were removed by rotary evaporation providing a red viscous oil. To this substance was added anhydrous N,N'-dimethylformamide (15 mL) and methyl hydrazine (7.6 g, 160 mmols, 3 equivalents). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then heated at 75 degrees Celcius for 4 hours. The volatiles were removed by rotary evaporation and the crude residue was taken up in a small volume of methylene chloride. This red solution was applied to a cartridge of silica gel. The cartridge was eluted with a 20:80 mixture of ethyl acetate and hexanes, respectively. The appropriate fractions were combined and concentrated to produce 12.5 g of a white solid.
- 25 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.87 - 3.95 (m, *J*=2.22 Hz, 3 H) 6.29 - 6.36 (m, 1 H) 7.31 (dd, *J*=8.36 Hz, 2 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.62 (dd, *J*=2.05 Hz, 2 H).

Alternative 2

- 30 4-bromoacetophenone (20.0 g; 0.10 mole) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (28.5 mL; 0.20 mole) were mixed together in DMF (12 mL) and heated to 110°C for 4 hours. The methanol and water that were generated during the reaction were distilled (6.2 mL). The mixture was cooled to 25°C. Methyl t-butyl ether (100 mL) and methylhydrazine (21.2 mL; 0.40 moles)

were added and the mixture was stirred over night. The reaction mixture was washed with 1 M aqueous ammonium chloride (3 x 40 mL) and water (40 mL). The organic phase was dried by azeotropic distillation using a Dean-Stark apparatus. As an alternative to distillation, the solution was dried through an anhydrous magnesium sulfate cartridge. The solution was filtered through a silica gel cartridge (60 g). The product was flushed from the cartridge with methyl t-butyl ether. The fraction(s) containing product were combined and concentrated to about 70 mL by distillation. Heptane (120 mL) was added and distillation was continued until the pot temperature reached 98.4 °C. About 100 mL of distillate was collected. The mixture was cooled to 40 °C. The mixture was seeded and the temperature was maintained at 40 °C for 30 minutes while crystallization was initiated. The mixture was slowly chilled to 0 °C over 90 minutes. The mixture was held at 0 °C for 30 minutes. The mixture was filtered and the solid was washed (3 x) with chilled (0°C) heptane. The solid was dried on the filter. A cream-colored, crystalline solid (16.3 g; 68% yield) was obtained. The NMR data of the title compound are as per alternative 1.

Comparative example 1



4-[3-({4-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 4-{3-[(4-acetylphenyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

4-fluoroacetophenone (3.0 g, 21.7 mmols) and 4-{3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (8.5 g, 21.7 mols) and tetraethylammonium hydrochloride (6.9 g, 42 mmols) were

suspended in anhydrous toluene (50 ml) under an atmosphere of nitrogen. To this mixture was added 1.0 M potassium t-butoxide in THF (43 ml, 43 mmols). The stirring mixture was then heated at 80 degrees Celsius for 12 hours. The heterogeneous mixture was allowed to cool to room temperature. Ethyl acetate (100 ml), and 1.0 N HCl (aq) (43 ml) and water (50 ml) were added to the mixture. The layers were vigorously mixed stirred for one hour. The insoluble product was collected by suction filtration, washed with water and ethyl ether (4 x 50 ml) and dried under vacuum to afford a beige solid that was not purified further (4.80 g, 13.5 mmols, 62 %). Reverse Phase LCMS M+H = 356.2, Retention Time 3.03 min, 5% to 95% acetonitrile over 4 min., aqueous buffer with 0.1% TFA.

Step 2: Preparation of N-[(1E)-(dimethylamino)methylene]-4-[3-[(4-[(2E)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

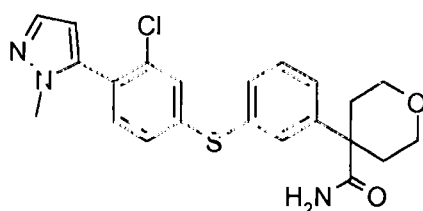
4-{3-[(4-acetylphenyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (3.5 g, 9.8 mmols) was added to anhydrous DMF (3 ml). Next, the dimethylacetal of DMF (3.5 g, 29 mmols) was added. The solution was then heated at 100 degrees Celsius for five hours. The volatiles were removed by rotary evaporation at reduced pressure to afford a dark red oil. The oil was dissolved in methylene chloride and applied to a column of silica gel. The column was eluted with a 1:1 Heptane/Ethyl acetate mixture, respectively. The fractions containing the product were combined and concentrated to provide a tan solid (2.8 g, 6.8 mmols, 69 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.69 - 1.82 (m, 2 H) 2.52 - 2.59 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.36 - 3.47 (m, 2 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 5.81 (d, *J*=12.29 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.19 Hz, 2 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.72 (d, *J*=12.29 Hz, 1 H) 7.84 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H)

Step 3: Preparation of 4-[3-[(4-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

N-[(1E)-(dimethylamino)methylene]-4-[3-[(4-[(2E)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (50 mg, 0.011 mmols) and 2-hydroxyethylhydrazine (152 mg, 1.0 mmols) were stirred in

DMF (1 ml) at 80 degrees Celsius for twelve hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the volatiles were evaporated. The residue was dissolved in a small volume of DMSO and purified using reverse phase HPLC (acetonitrile/water gradient). The fractions containing pure product were combined and concentrated to afford a white solid (21 mg, 45 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71 - 1.86 (m, 2 H) 2.38 (d, *J*=13.18 Hz, 2 H) 3.38 - 3.51 (m, 2 H) 3.63 - 3.80 (m, 4 H) 4.08 (t, *J*=5.86 Hz, 2 H) 4.84 (t, *J*=4.39 Hz, 1 H) 6.33 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.26 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.05 Hz, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.05 Hz, 2 H). HRMS calc *M*+*H*: 424.1695, found: 424.1661.

Example 1



4-(3-([3-chloro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 5-(4-bromo-2-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole.

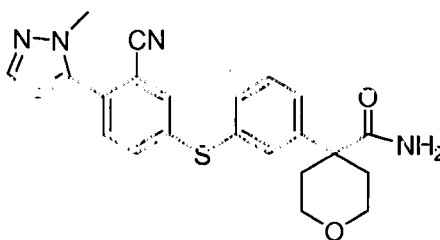
0.379 gm of 4'-bromo-2'-chloroacetophenone (~95% pure) was placed under nitrogen and dissolved in 7.5 mL of anhydrous *N,N*-dimethyl formamide. 0.80 mL of dimethylformamide dimethyl acetal was added, and the mixture was refluxed for 30 minutes. The reflux condenser was then replaced with a distillation head, and the mixture was distilled until the distillation head temperature reached 150°C. The mixture was cooled to room temperature, 0.18 mL of methylhydrazine was added, and the mixture was refluxed for 30 minutes. The reaction mixture was cooled, diluted into diethyl ether, extracted 4 times with 5% aqueous sodium chloride, dried with magnesium sulfate, filtered, and flash chromatographed on silica gel to give 0.370 gm of a colorless oil. LCMS (*M*+*H*) 271; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.64 (s,

3 H) 6.36 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.32$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J=3.32, 1.88$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H).

Step 2: Preparation of 4-(3-[[3-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

468.2 mg of 4-(3-[[triisopropylsilyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, 287.4 mg of 5-(4-bromo-2-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole, 84.4 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, 37.7 mg of bis[(2-diphenylphosphino)phenyl] ether, 180.0 mg of cesium fluoride, and 191.1 mg of tetraethylammonium chloride monohydrate were placed in a septum-sealed vial and evacuated/nitrogen filled three times. 6 mL of anhydrous isopropanol was added, followed by the addition of 1.07 mL of 1.0 M potassium *t*-butoxide in tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and then heated at 80°C for 40 minutes. The reaction mixture was cooled, diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous potassium carbonate, dried with magnesium sulfate, filtered and purified by flash chromatography to give 410.2 mg of product. HRMS ($M+H$) calc. 428.1199, found 428.1172; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 2.42 (d, $J=13.43$ Hz, 2 H) 3.41 - 3.53 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.67 - 3.77 (m, 2 H) 6.33 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.21 (dd, $J=8.19, 2.01$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.38 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 2 H) 7.49 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H).

Example 2



4-(3-[[3-Cyano-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 5-bromo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitrile.

5-Bromo-2-iodobenzonitrile (0.30 g, 1.0 mmol), (1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)boronic acid (188 mg, 1.5 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium(II) dichloromethane adduct (26 mg, 0.05 mmol) and cesium carbonate (651 mg, 2.00 mmol) were stirred together at 80 degrees Celsius in a solvent mixture of 3:1 dioxane/water (5 mL), respectively, for one hour. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and water (25 mL) and 1 N HCl (5 mL) were added. The product was extracted into methylene chloride. The organic mixture was concentrated by rotary evaporation to a small volume which was applied to a 40 g cartridge of silica gel. The cartridge was eluted with a 70:30 mixture of hexanes-acetone, respectively. The fractions containing the product were combined and concentrated to give a white solid as product. (210 mg, 80 %)

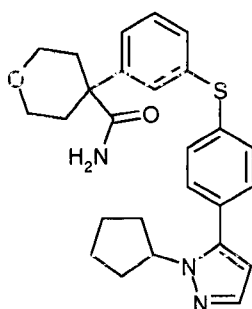
Step 2: Preparation of 4-(3-[[3-cyano-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

A mixture of 5-bromo-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzonitrile (160 mg, 0.61 mmol), 4-{3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide (264 mg, 0.67 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (70 mg, 0.061 mmol), bis[(2-diphenylphosphino)]phenyl ether (32.8 mg, 0.061 mmol), tetraethylammonium chloride monohydrate (251 mg, 1.52 mmol) and cesium carbonate (497 mg, 1.5 mmol) in anhydrous dioxane (5 mL) was heated for 4 hours at 90 degrees Celsius in an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was cooled to room temperature. 1 N HCl (4 mL) was added followed by water (20 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 15 mL). The combined extracts were dried (sodium sulfate) and concentrated to provide the crude product mixture. The residue was dissolved in a small volume of methylene chloride and applied to a 120 g cartridge of silica gel. The product was eluted using a mixture of 6:4 methylene chloride/acetone, respectively. Product fractions were combined and evaporated to give a light brown solid (70 mg, 27 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.75 - 1.91 (m, 2 H) 2.42 (d, *J*=13.54 Hz, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 3.69 - 3.80 (m, 5 H) 6.51 (s, 1 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.46 -

7.57 (m, 5 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H); HRMS calc M+H: 419.1542, found 419.1534.

Compounds of examples 3-9 were made using the method described in comparative example 1 using the appropriate hydrazine starting materials.

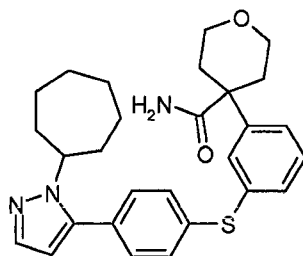
Example 3



4-(3-([4-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.63 (m, 2 H) 1.73 - 1.38 (m, 4 H) 1.89 - 2.04 (m, 4 H) 2.40 (d, *J*=13.54 Hz, 2 H) 3.47 (s, 2 H) 3.72 (d, *J*=11.35 Hz, 2 H) 4.67 (t, *J*=7.14 Hz, 1 H) 6.30 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=6.59 Hz, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 6 H) 7.50 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H); HRMS calc M+H: 448.2059, found: 448.2028.

Example 4

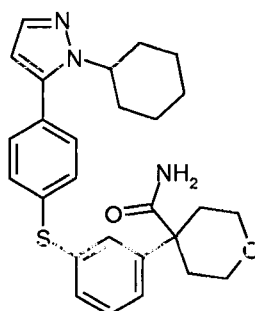


4-(3-([4-(1-cycloheptyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (br. s., 2 H) 1.53 (br. s., 5 H) 1.71 (br. s., 1 H) 1.77 (d, *J*=4.03 Hz, 1 H) 1.80 (br. s., 1 H) 1.86 (d, *J*=19.40 Hz, 1

- H) 1.85 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 2.00 (t, $J=10.25$ Hz, 2 H) 2.00 (d, $J=19.76$ Hz, 1 H) 2.40 (d, $J=13.54$ Hz, 2 H) 3.47 (s, 1 H) 3.72 (d, $J=11.71$ Hz, 2 H) 4.31 (d, $J=4.76$ Hz, 1 H) 6.28 (d, $J=1.46$ Hz, 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.30 (d, $J=6.59$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 6 H) 7.48 (d, $J=8.42$ Hz, 2 H); HRMS calc M+H: 476.2372, found: 476.2369.

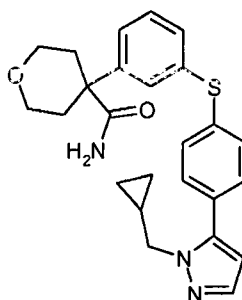
Example 5



- 10 **4-(3-([4-(1-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-yl)]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

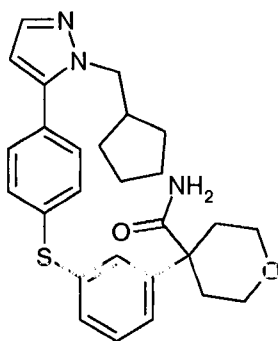
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 - 1.35 (m, 4 H) 1.59 (d, $J=11.71$ Hz, 2 H) 1.68 - 1.95 (m, 6 H) 2.38 (d, $J=13.36$ Hz, 2 H) 3.45 (t, $J=10.70$ Hz, 2 H) 3.70 (d, $J=11.71$ Hz, 2 H) 3.94 - 4.18 (m, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 7.00 (br. S., 1 H) 7.21 (br. S., 1 H) 7.25 - 7.51 (m, 9 H); HRMS calc M+H: 462.2215, found: 462.2215.

Example 6



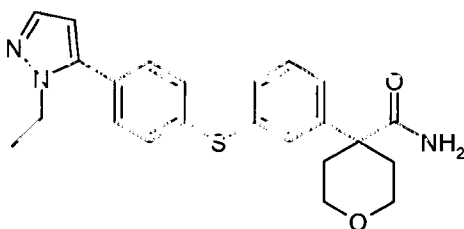
- 20 **4-[3-([4-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-5-yl]]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.14 (q, *J*=4.88 Hz, 2 H) 0.39 (d, *J*=6.59 Hz, 2 H) 1.08 (br. s., 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 2 H) 2.40 (d, *J*=13.54 Hz, 2 H) 3.47 (br. s., 2 H) 3.72 (d, *J*=11.35 Hz, 2 H) 4.00 (d, *J*=6.95 Hz, 2 H) 6.36 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.23 (br. s., 1 H) 7.28 (d, *J*=6.59 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 4 H) 7.43 - 7.49 (m, 3 H) 7.71 - 7.86 (m, 1 H); HRMS calc M+H: 434.1902, found: 434.1908.

Example 7

4-[3-({4-[1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

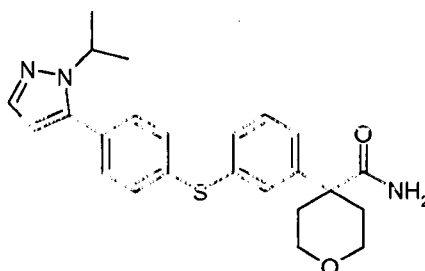
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 - 1.11 (m, 1 H) 1.06 (d, *J*=5.86 Hz, 1 H) 1.39 - 1.50 (m, 6 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.79 (t, *J*=10.25 Hz, 2 H) 2.26 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 2.40 (d, *J*=13.54 Hz, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.71 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 4.04 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 6.34 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.23 (br. s., 1 H) 7.27 (d, *J*=6.22 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 4 H) 7.48 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.42 Hz, 3 H). HRMS calc M+H: 462.2215, found: 462.2208.

Example 8

4-(3-({4-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.68 - 1.86 (m, 2 H) 2.38 (d, *J*=13.72 Hz, 2 H) 3.45 (t, *J*=10.52 Hz, 2 H) 3.70 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 4.09 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.52 (m, 11 H); HRMS
5 calc M+H: 408.1746, found: 408.1847.

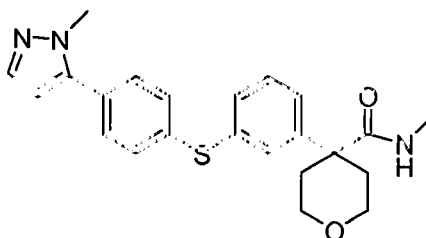
Example 9



10 **4-(3-([4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H) 1.78 (t, *J*=10.16 Hz, 2 H) 2.38 (d, *J*=13.17 Hz, 2 H) 3.45 (t, *J*=10.70 Hz, 2 H) 3.70 (d, *J*=11.89 Hz, 2 H) 4.39 - 4.55 (m, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.16 - 7.53 (m, 11 H);
15 HRMS calc M+H: 422.1902, found: 422.2011.

Example 10

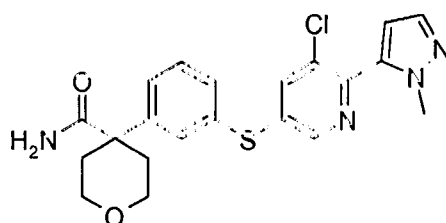


20 **N-Methyl-4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

4-(3-([4-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (100 mg, 0.25 mmol) was suspended in anhydrous THF (10 mL). To this mixture was added sodium hydride (50% dispersion in mineral
25 oil, 25 mg). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature then

iodomethane (0.14 g, 1.0 mmol) was added. The mixture was then stirred overnight at ambient temperature. Water (2 mL) was then added slowly to the reaction mixture. The pH was adjusted to approximately 5 by the addition of 1 N HCl. The product was extracted into methylene chloride and purified using
5 flash column chromatography with a mobile phase of 97:3 methylene chloride-methanol, respectively. The fractions containing the product were combined and concentrated to provide *N*-methyl-4-(3-[[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide as a white solid (82 mg, 79 %) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 - 1.89 (m, 2 H) 2.38 (d,
10 J =13.54 Hz, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 6.41 (d, J =1.83 Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 5 H) 7.46 (d, J =1.83 Hz, 1 H) 7.52 (d, J =8.42 Hz, 2 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H); HRMS calc $M+H$: 408.1746, found 408.1815.

15

Example 11**4-(3-[[5-chloro-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]thio]phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide****20 Step1: Preparation of 5-bromo-3-chloro-2-iodopyridine.**

1.11 g of 5-bromo-2,3-dichloropyridine was placed under nitrogen in a dried vial and dissolved in 12 ml of anhydrous 1,2-dichloroethane. 0.862 mL of iodotrimethylsilane was added, and the solution was heated at 80°C for 3 days. The reaction was cooled, diluted into ethyl acetate, extracted with
25 saturated aqueous potassium carbonate, extracted with aqueous ~0.5% sodium metabisulfite, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were combined, concentrated to remove most of the acetonitrile, diluted with ethyl acetate and 10% aqueous potassium carbonate, extracted, dried with
30 magnesium sulfate, filtered, concentrated, and briefly vacuum dried to give

59

0.439 gm of product. GCMS (M) 317; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).

Step 2: Preparation of 5-bromo-3-chloro-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridine.

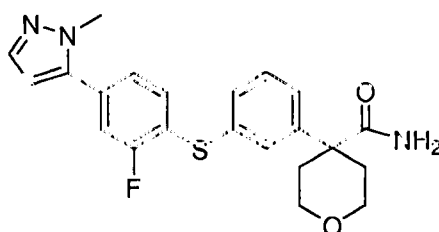
- 5 102.7 mg of 5-bromo-2,3-dichloropyridine, 52.3 mg of 1-methylpyrazole-5-boronic acid, and 24.9 mg of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride dichloromethane adduct were placed in a septum sealed vial and evacuated/nitrogen filled three times. 2.00 mL of anhydrous dioxane and 0.630 of nitrogen saturated aqueous 2M cesium carbonate were added, and
- 10 the mixture was heated at 80°C for 20 minutes. The reaction was cooled, and 43.2 mg more of 1-methylpyrazole-5-boronic acid was added before heating another 15 minutes. The reaction was cooled, diluted into ethyl acetate, extracted with water, dried with magnesium sulfate, filtered, and flash chromatographed to give 50.2 mg of product. LCMS (M+H) 27; ¹H NMR (400
- 15 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.79 - 3.88 (m, 3 H) 6.63 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 8.83 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).

Step 3: Preparation of 4-(3-{[5-chloro-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]thio}phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

- 20 90.6 mg of 4-{3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide, 48.4 mg of 5-bromo-3-chloro-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridine, 14.0 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, 6.7 mg of bis[(2-diphenylphosphino)phenyl] ether, 35.4 mg of cesium fluoride, and 34.5 mg of tetraethylammonium chloride monohydrate were placed in a septum sealed
- 25 vial and evacuated/nitrogen filled three times. 2 mL of anhydrous isopropanol were added, followed by the addition of 0.180 mL of 1.0 M potassium *t*-butoxide in tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and then heated at 80°C for 30 minutes. The reaction mixture was cooled, diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous potassium carbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified
- 30 by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and vacuum dried to give 66.5 mg

of product. HRMS (M+H) calc. 429.1152, found 429.1132; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.76 - 1.88 (m, 2 H) 2.42 (d, *J*=13.96 Hz, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.65 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 3 H) 7.53 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).

Example 12



4-(3-([2-Fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 4-{3-[(4-acetyl-2-fluorophenyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

3,4-Difluoroacetophenone (0.234 g, 1.50 mmol), 4-{3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (0.590 g, 1.50 mmol), tetrabutylammonium fluoride (0.66 g, 2.54 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.0 M in THF, 2.0 mL, 2.0 mmol) were added to anhydrous toluene (10 mL). The mixture was warmed to 90 degrees Celsius and stirred for 4 hours. After cooling to room temperature, ethyl acetate was added (100 mL) along with 1.0 N HCl (6 mL). The mixture was then stirred for 30 minutes and the beige precipitated was collected by suction filtration. The crude product was purified further on silica gel using a 70:30 mixture of methylene chloride and acetone, respectively. The product was a light brown solid and weighed 0.36 g (64 %). LC/MS: 5%-100% CH₃CN:H₂O gradient over 4.5 minutes: 3.1 minutes, 374.2 (M+H).

Step 2: Preparation of 4-[3-({4-[(2E)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]-2-fluorophenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

4-{3-[(4-Acetyl-3-fluorophenyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (600 mg, 1.60 mmol) was added to anhydrous DMF (5 mL). Then, the

91

dimethyl acetal of DMF was added (1.03 g, 8.7 mmol), and the solution was heated at 100 degrees Celsius for four hours. The volatiles were evaporated at reduced pressure to provide an orange residual solid that was used, without additional purification, for the next step.

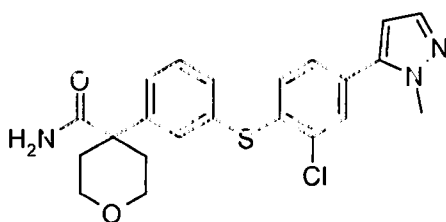
5

Step 3: Preparation of 4-(3-([2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

4-[3-([4-[(2E)-3-(Dimethylamino)prop-2-enoyl]-2-fluorophenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (52 mg, 0.121 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (5 mL). This solution was cooled to 0 degrees Celsius and methyl hydrazine (2 mL) was added. The solution was stirred at 0 degrees Celsius for one hour and then at room temperature for 10 hours. The volatiles were removed by rotary evaporation. The viscous oily residue was dissolved in a small volume of methylene chloride and applied to a cartridge of silica gel. The cartridge was eluted using a gradient going from a 7:3 ratio of methylene chloride and acetone, respectively, to a 2:8 ratio of methylene chloride and acetone, respectively. Fractions containing the product were combined and concentrated to provide the product as a white solid (15 mg, 30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.80 (t, *J*=10.06 Hz, 2 H) 2.40 (d, *J*=12.44 Hz, 2 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 3.72 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 4 H) 7.46 (d, *J*=9.52 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H); HRMS calc M+H: 412.1495, found 412.1454.

25

Example 13



4-(3-([2-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

92

Step 1: Preparation of 4-{3-[(4-bromo-2-chlorophenyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

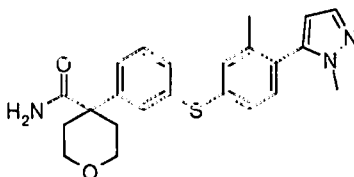
1.15 g of 4-{3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, 1.016 g of 4-bromo-2-chloriodobenzene, 0.206 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, 0.0916 g of bis[(2-diphenylphosphino)phenyl] ether, 0.525 g of cesium fluoride, and 0.631 g of tetraethylammonium chloride monohydrate were placed in a flask and evacuated/nitrogen filled three times. 22 mL of anhydrous isopropanol was added, followed by the addition of 3.50 mL of 1.0 M potassium *t*-butoxide in tetrahydrofuran. The reaction mixture was heated at reflux for 30 minutes, cooled, concentrated, and flash chromatographed on silica gel to give 0.98 g of product. HRMS (M+H) calc. 425.9930, found 425.9923; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 (ddd, *J*=13.96, 10.47, 4.03 Hz, 2 H) 2.41 (d, *J*=13.70 Hz, 2 H) 3.46 (t, *J*=10.88 Hz, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 2 H) 6.82 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.08 (br. s., 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 4 H) 7.83 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).

Step 2: Preparation of 4-{3-[(2-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl))phenyl]thio}phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

117.5 mg of 4-{3-[(4-bromo-2-chlorophenyl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, 130.1 g of (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic acid, and 38.1 mg of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride dichloromethane adduct were placed in a vial and evacuated/nitrogen filled three times. 2 mL of anhydrous dioxane and 0.55 mL of 2 M aqueous cesium carbonate were added, and the mixture was heated at 70°C for 30 minutes, cooled, diluted the dioxane phase into ethyl acetate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography to give 71.9 mg of product. HRMS (M+H) calc. 428.1199, found 428.1133; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.82 (ddd, *J*=13.70, 10.47, 3.76 Hz, 2 H) 2.43 (d, *J*=13.96 Hz, 2 H) 3.47 (t, *J*=10.20 Hz, 2 H) 3.73 (dt, *J*=11.75, 3.52 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 6.46 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.32 Hz, 1 H) 7.09 (br. s., 1 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.50 (d, *J*=5.10 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.72 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H).

93

Example 14



5 **4-(3-([3-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

Step 1: Preparation of 5-(4-bromo-2-methylphenyl)-1-methyl-1H-pyrazole.

0.1 g of 1-bromo-4-iodo-5-methylbenzene, 0.043 g of 1-methyl-1H-pyrazol-5-ylboronic acid, and 0.045 g of 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]-
10 dichloropalladium(II) were placed in a septum-sealed vial and evacuated/nitrogen filled three times. 3 mL of 1,4-dioxane was then added, followed by the addition of 0.5 mL of 1 M cesium carbonate. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and heated at 70°C for 4 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with water, and extracted with ethyl
15 acetate. The ethyl acetate was dried with sodium sulfate, filtered, concentrated, and the residue was purified by reverse phase HPLC to give 0.05 g of product. LCMS (M+H): 252.

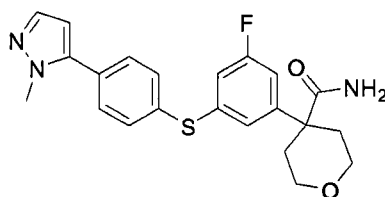
20 Step 2: Preparation of 4-(3-([3-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)-phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

0.157 g of 4-(3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, 0.068 g of tetraethylammonium chloride, 0.01 g of oxydi-2,1-phenylene bis-(diphenylphosphine), 0.024 g palladium(0)tetrakis-(triphenylphosphine), 0.1 g of 5-(4-bromo-2-methylphenyl)-1-methyl-1H-
25 pyrazole, and 0.065 g of cesium fluoride were placed in a reaction flask and evacuated and filled with nitrogen 3 times. 5 mL of nitrogen-purged isopropanol was added, followed by the addition of 0.6 mL of 1.0 M potassium *t*-butoxide in tetrahydrofuran. The mixture was then refluxed for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl
30 acetate. The ethyl acetate extract was dried with sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography to give 0.082 g

of product. HRMS (M+H) calc. 408.1746, found 408.1743; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.74 (s, 3 H) 2.09 (s, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.38 (s, 2 H) 3.47 (s, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=15.74 Hz, 2 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.62 (s, 1 H).

5

Example 15



4-(3-fluoro-5-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

10

Step 1: Preparation of 4-(3,5-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

4-(3,5-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (prepared according to the procedures in Synthesis (2004), 16, 2625-2628), (10 g) was slowly combined with 100 mL of ice cold sulfuric acid. The resulting mixture was heated at 145°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the mixture was poured over ice, and the pH was adjusted to 10 with 5 N NaOH. The solid was isolated by filtration, rinsing with water and hexanes to give 2.2 g of the product. LC/MS (M+H): 242; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 (ddd, *J*=13.83, 10.61, 3.76 Hz, 2 H) 2.39 (d, *J*=13.16 Hz, 2 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 3.73 (dt, *J*=11.61, 3.73 Hz, 2 H) 7.02 - 7.18 (m, 4 H) 7.29 (s, 1 H).

20

Step 2: Preparation of 1-methyl-5-{4-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}-1H-pyrazole.

5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole (7.84 g), sodium *tert*-butoxide (3.81 g), 1,1'-bis(di-*i*-propylphosphino)ferrocene (332 mg), and palladium acetate (148 mg) were placed under nitrogen and combined with 60 mL anhydrous 1,4-dioxane. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour before adding triisopropylsilanethiol (7.81 ml) followed by heating at reflux for 1 hour. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl

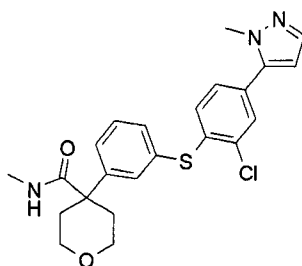
30

acetate and washed with water twice and 5% aqueous sodium chloride once. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica gel to give the title compound. LCMS (M+H): 347; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.85- 0.96 (m, 3 H) 0.96 - 1.02 (m, 18 H) 3.84 (s, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.32 Hz, 2 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H).

Step 3: Preparation of 4-(3-fluoro-5-([4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

- 1-methyl-5-{4-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl}-1*H*-pyrazole (100 mg) was placed under nitrogen and dissolved with 1.5 mL anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone. Water (5.2 μL) was added, and the solution was stirred for 40 minutes. 1.0 M potassium *tert*-butoxide in tetrahydrofuran (0.29 mL) was added, and the solution was stirred for 15 minutes. In a separate vial, 4-(3,5-difluorophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide (70 mg) was dissolved in 1 mL anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone and added to the main reaction mixture. The resulting solution was heated at 135°C for 40 hours and then purified by reverse phase chromatography to give the product (27mg). HRMS (M+H) calc. 412.1495, found 412.1550; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.72 – 1.83 (m, 2 H) 2.37 (d, *J*=12.89 Hz, 2 H) 3.39 – 3.49 (m, 2 H) 3.72 (dt, *J*=11.55, 3.63 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 6.45 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.03 (dt, *J*=8.86, 1.88 Hz, 1 H) 7.11 – 7.17 (m, 2 H) 7.23 (t, *J*=1.61 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.44 – 7.49 (m, *J*=8.59, 2.01, 2.01 Hz, 3 H) 7.58 (ddd, *J*=8.46, 2.15, 2.01 Hz, 2 H).

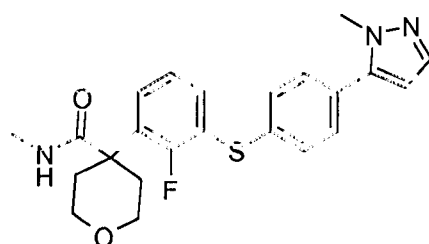
Example 16



4-(3-([2-chloro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-*N*-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide

80 mg of the compound of example 13 and 10 mL of anhydrous tetrahydrofuran were placed in an oven-dried vial. 30 mg of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 0.035 mL of methyl iodide was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. 0.042 mL of glacial acetic acid was added, and the reaction was diluted with ethyl acetate and extracted with water and 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and vacuum dried to give 41 mg of product. HRMS (M+H) calc. 442.1356, found 442.1472; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.40 (d, *J*=13.70 Hz, 2 H) 2.54 (d, *J*=4.30 Hz, 3 H) 3.43 (t, *J*=10.20 Hz, 2 H) 3.71 (dt, *J*=11.88, 3.73 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 6.46 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=8.32 Hz, 1 H) 7.38 (ddd, *J*=7.12, 1.75, 1.61 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.32, 1.88 Hz, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 4 H) 7.68 (q, *J*=4.39 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H).

Example 17



4-(2-fluoro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-N-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of (3-bromo-2-fluorophenyl)methanol.

5.0 g of 3-bromo-2-fluorobenzoic acid and 40 mL of anhydrous tetrahydrofuran were placed under nitrogen in an oven-dried flask and chilled to 0°C. 34.2 mL of 1 M boran-tetrahydrofuran complex was added from an addition funnel, and the mixture was stirred at room temperature overnight. 5 mL of water were added, and the reaction was concentrated, diluted with diethyl ether, and extracted with saturated potassium carbonate, water, and 5% sodium chloride before drying over sodium sulfate. The solution was

filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 4.26 g. GCMS (M) 204; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.57 (d, *J*=5.91 Hz, 2 H) 5.39 (t, *J*=5.77 Hz, 1 H) 7.15 (t, *J*=8.06 Hz, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H).

Step 2: Preparation of 1-bromo-3-(chloromethyl)-2-fluorobenzene.

4.26 g of (3-bromo-2-fluorophenyl)methanol and 70 mL of anhydrous methylene chloride were placed under nitrogen in an oven-dried flask. 1.64 mL thionyl chloride was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight, concentrated, and diluted with diethyl ether. 50 mL of saturated potassium carbonate were added, and the phases were allowed to separate. The organic layer was extracted two times with water and one time with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 2.72 g of product. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.11 (ddd, *J*=16.45, 12.15, 0.94 Hz, 2 H) 7.16 - 7.22 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.73 (ddd, *J*=8.19, 6.85, 1.61 Hz, 1 H).

Step 3: Preparation of (3-bromo-2-fluorophenyl)acetonitrile.

2.7 g of 1-bromo-3-(chloromethyl)-2-fluorobenzene, 0.83 g of potassium cyanide, and 25 mL of anhydrous dimethylsulfoxide were placed under nitrogen in an oven-dried flask and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was diluted into ethyl acetate and extracted four times with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 1.17 g of product. GCMS (M) 213; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.14 (s, 2 H) 7.21 (td, *J*=7.85, 0.94 Hz, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, *J*=7.32, 7.32, 0.94, 0.81 Hz, 1 H) 7.71 (ddd, *J*=8.12, 6.65, 1.61 Hz, 1 H).

Step 4: Preparation of 4-(3-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

1.17 g of (3-bromo-2-fluorophenyl)acetonitrile and 15 mL of anhydrous DMSO were placed under nitrogen in an oven-dried flask. 459 mg of sodium hydride (60% dispersion in oil) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 0.86 g of 2-chloroethyl ether dissolved with 2 mL anhydrous DMSO was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. 0.65 mL of glacial acetic acid was added, and the reaction was diluted into ethyl acetate, extracted with water and 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 730 mg of product. GCMS (M) 283; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 3.69 (td, *J*=12.08, 1.88 Hz, 2 H) 4.01 (dd, *J*=11.95, 2.82 Hz, 2 H) 7.27 (td, *J*=7.92, 1.07 Hz, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.80 (ddd, *J*=8.12, 6.65, 1.61 Hz, 1 H).

Step 5: Preparation of 4-(3-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

705 mg of 4-(3-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile, and 418 mg ground potassium hydroxide were placed in an oven-dried vial and evacuated/nitrogen filled three times. 8 mL *tertiary* butyl alcohol was added, and the mixture was heated at 80°C for two hours. The reaction was cooled, diluted with ethyl acetate, extracted two times with water and one time with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and vacuum dried to give 593 mg of product. LCMS(M+H)302. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.93 (ddd, *J*=13.56, 7.79, 5.77 Hz, 2 H) 2.32 (d, *J*=13.70 Hz, 2 H) 3.59 - 3.70 (m, 4 H) 7.01 (br. s., 1 H) 7.07 (br. s., 1 H) 7.17 (td, *J*=7.92, 0.81 Hz, 1 H) 7.45 (td, *J*=7.65, 1.61 Hz, 1 H) 7.62 (ddd, *J*=8.06, 6.44, 1.61 Hz, 1 H).

Step 6: Preparation of 4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenethiol.

Inside an argon filled glove bag, 3.41 g of sodium *t*-butoxide was placed in an oven-dried flask. 7.03 g of 5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole, 0.328 g of palladium acetate, and 0.7720 g of 1,1'-bis(di-*i*-propylphosphino)-ferrocene were added, and the mixture was evacuated/nitrogen filled three times. 50 mL of anhydrous 1,4-dioxane was added, followed by the addition of 7.00 mL of triisopropylsilanethiol. After heating at reflux for 40 minutes, the reaction mixture was cooled, and 20 mL of 2.5 N aqueous sodium hydroxide and 15 mL of DMSO were then added under nitrogen. The reaction was stirred vigorously at room temperature for 40 minutes and then diluted into ether. The addition of 125 mL of 5% aqueous sodium chloride containing ~5 mL of concentrated hydrochloric acid adjusted the pH of the aqueous phase to 4, and the mixture was extracted, separated, extracted the aqueous again with ether, combined the ether extracts, dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated to give a dark liquid. The crude product was diluted into ether, extracted twice with 100-mL portions of 0.5 N aqueous sodium hydroxide (discarded the ether), combined the aqueous extracts, extracted the aqueous solution with ether (discarded ether), carefully adjusted the pH to 3 with concentrated hydrochloric acid, extracted three times with ether, combined the ether extracts, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and flash chromatographed on silica gel to give 4.4600 gm of product. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.83 (s, 3 H) 5.65 (s, 1 H) 6.36 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.40 (s, 4 H) 7.44 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H).

Step 7: Preparation of 4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)]phenyl}thio)-phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

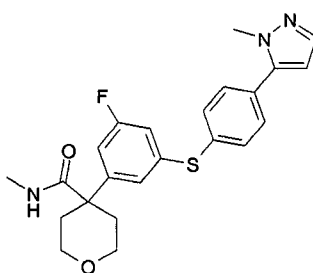
277 mg of 4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzenethiol, 400 mg of 4-(3-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide, 35.1 mg of bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether, 77.9 mg of tetrakis(triphenylphosphino)palladium (0) were placed in an oven-dried vial and evacuated/nitrogen filled three times. 15 mL of anhydrous 1,4-dioxane and 3.97 mL of 2 M cesium carbonate was added, and the mixture was heated at 80°C overnight. The mixture was cooled, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl

acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was triturated with diethyl ether, filtered, and vacuum dried to give 223 mg of product. HRMS (M+H) calc. 412.1495, found 412.1593; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm
5 1.89 - 2.00 (m, 2 H) 2.32 (d, *J*=13.43 Hz, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 6.42 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 4 H) 7.46 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 3 H).

10 Step 8: Preparation of 4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)]phenyl}thio)-phenyl)-*N*-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

198 mg of 4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)]phenyl}thio)phenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide and 20 ml anhydrous tetrahydrofuran were placed under nitrogen in an oven-dried vial. 39 mg of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were added, and the mixture was stirred at
15 room temperature for 30 minutes. 0.050 mL of methyl iodide was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 0.055 mL of glacial acetic acid was added, and the reaction was diluted with ethyl acetate, extracted with water and 5% sodium chloride, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The
20 product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and vacuum dried to give 108 mg of product. HRMS (M+H) calc. 426.1651, found 426.1750; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.96 (ddd, *J*=13.63, 8.12, 5.37 Hz, 2 H) 2.30 (d, *J*=13.43 Hz, 2 H) 2.54 (d, *J*=4.57 Hz, 3 H) 3.58 - 3.70
25 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 6.41 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 4 H) 7.41 (q, *J*=4.48 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 3 H).

Example 18

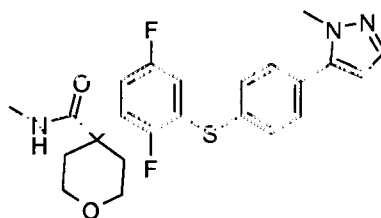


4-(3-fluoro-5-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

The title compound was made using the method described in example 16 using the compound of example 15 as starting material.

HRMS (M+H) calc. 426.1651, found 426.1796; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.81 (ddd, *J*=13.90, 10.41, 3.89 Hz, 2 H) 2.35 (d, *J*=13.70 Hz, 2 H) 2.54 (d, *J*=4.57 Hz, 3 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.70 (ddd, *J*=11.55, 3.76, 3.49 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 6.45 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.03 (ddd, *J*=8.39, 2.28, 1.95 Hz, 1 H) 7.11 (dt, *J*=10.54, 1.98 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=1.48 Hz, 1 H) 7.46 (dt, *J*=8.86, 2.15 Hz, 3 H) 7.53 (ddd, *J*=8.46, 2.15, 2.01 Hz, 2 H) 7.69 (q, *J*=4.21 Hz, 1 H).

Example 19



4-(2,5-difluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 4-amino-2,5-difluorobenzonitrile.

10 g of 4-bromo-2,5-difluoroaniline, 4.48 g of copper (I) cyanide, and 110 mL of anhydrous dimethyl formamide were placed under nitrogen in an oven-dried flask and heated at reflux overnight. The reaction was cooled, and 110 mL of 10% aqueous sodium cyanide was added and stirred for 30 minutes. The reaction was diluted with 200 mL water and extracted three times with methylene chloride. The combined organic layers were extracted with 5% sodium carbonate and water, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 5 g of product. GCMS (M) 154; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.58 - 6.68 (m, 3 H) 7.57 (dd, *J*=11.14, 6.04 Hz, 1 H).

102

Step 2: Preparation of 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzonitrile.

5.0 g of 4-amino-2,5-difluorobenzonitrile, 5.13 g bromine, 2 mL water, and 50 mL glacial acetic acid were placed under nitrogen in an oven-dried flask and stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated, diluted with methylene chloride, extracted with water and 5% sodium carbonate, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 6.9 g of product. GCMS (M) 232; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.89 (s, 2 H) 7.71 (dd, *J*=11.14, 6.04 Hz, 1 H).

Step 3: Preparation of 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzaldehyde.

6.70 g of 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzonitrile and 0.754 g of platinum (IV) oxide were placed in a Fischer-Porter pressure bottle and evacuated/nitrogen filled three times. Under a nitrogen atmosphere, 36 mL of formic acid and 9 mL of nitrogen-saturated water were added, and the mixture was heated at 60°C for 4 hours. The reaction was cooled, filtered over a Celite bed, concentrated, diluted with ethyl acetate, extracted with saturated sodium carbonate, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 4.61 g of product. GCMS (M) 235; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.94 (br. s., 2 H) 7.44 (dd, *J*=11.01, 6.18 Hz, 1 H) 9.90 (d, *J*=2.95 Hz, 1 H).

Step 4: Preparation of 3-bromo-2,5-difluorobenzaldehyde.

4.6 g of 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzaldehyde, 110 mL glacial acetic acid, and 54 mL of hypophosphorous acid were placed under nitrogen in an oven-dried flask and chilled to 0°C. 1.96 g of sodium nitrite dissolved with 11 mL water was added to the reaction mixture from an addition funnel maintaining reaction temperature below 15°C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour, diluted into 300 mL of ice water and extracted 3 times with methylene chloride. The combined organic layers were extracted with water, 2 times with 10% sodium hydroxide, 2 times with water,

dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and dried under vacuum to give 2.79 g of product. GCMS (M) 222; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.66 (ddd, *J*=8.06, 4.83, 3.22 Hz, 1 H) 8.12 (ddd, *J*=7.52, 5.37, 3.22 Hz, 1 H) 10.13 (d, *J*=2.42 Hz, 1 H).

Step 5: Preparation of (3-bromo-2,5-difluorophenyl)methanol.

2.69 g of 3-bromo-2,5-difluorobenzaldehyde, and 30 mL of anhydrous tetrahydrofuran were placed under nitrogen in an oven-dried flask and chilled to 0°C. 18.3 mL of boran-tetrahydrofuran complex was added slowly from an addition funnel, and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. 5 mL of water were added, and the reaction was concentrated, diluted with diethyl ether, and extracted with saturated potassium carbonate. The aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether, and the combined organic layers were extracted with water and 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Crystals formed upon sitting overnight and were dried under vacuum to give 2.7 g of product. GCMS (M) 222.; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.57 (d, *J*=5.91 Hz, 2 H) 5.53 (t, *J*=5.91 Hz, 1 H) 7.29 (ddd, *J*=8.73, 5.24, 3.22 Hz, 1 H) 7.58 (ddd, *J*=7.99, 5.17, 3.22 Hz, 1 H).

Step 6: Preparation of 1-bromo-3-(chloromethyl)-2,5-difluorobenzene.

590 mg of (3-bromo-2,5-difluorophenyl)methanol, and 5 mL anhydrous methylene chloride were placed under nitrogen in an oven dried vial and chilled to 0°C. 0.42 mL thionyl chloride was added and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was concentrated, diluted with diethyl ether and 5 mL saturated potassium carbonate and additional water was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The organic layers were combined and extracted with water, 5% sodium chloride, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 275 mg of product. GCMS (M-Cl) 220.

104

Step 7: Preparation of (3-bromo-2,5-difluorophenyl)acetonitrile.

775 mg of 1-bromo-3-(chloromethyl)-2,5-difluorobenzene, 251 mg of potassium cyanide, and 7 ml anhydrous dimethyl sulfoxide were placed under nitrogen in an oven dried vial and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and extracted four times with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 277 mg of product. GCMS (M)231; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.13 - 4.17 (m, 2 H) 7.40 (ddd, *J*=8.59, 5.37, 3.22 Hz, 1 H) 7.76 (ddd, *J*=8.06, 5.10, 2.95 Hz, 1 H).

Step 8: Preparation of 4-(3-bromo-2,5-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

930 mg of (3-bromo-2,5-difluorophenyl)acetonitrile, 373 mg sodium hydride (60% dispersion in oil), and 10 ml anhydrous dimethyl sulfoxide were placed under nitrogen in an oven dried flask and stirred at room temperature for 45 minutes. 0.71 ml 2-chloroethyl ether was added and the mixture was stirred overnight. 0.53 ml glacial acetic acid was added and the reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was extracted two times with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 748 mg of product. GCMS (M)301; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 2.16 - 2.25 (m, 2 H) 3.68 (td, *J*=12.15, 1.75 Hz, 2 H) 4.01 (dd, *J*=12.35, 2.42 Hz, 2 H) 7.41 (ddd, *J*=9.33, 5.84, 3.09 Hz, 1 H) 7.85 (ddd, *J*=7.85, 5.03, 2.95 Hz, 1 H).

Step 9: Preparation of 4-(3-bromo-2,5-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

748 mg of 4-(3-bromo-2,5-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile, and 417 mg of ground potassium hydroxide were placed in an oven dried vial and evacuated/nitrogen filled three times. 20 ml anhydrous *tertiary* butyl

alcohol was added and the mixture was heated at 80°C for 1 hour. The reaction was cooled, concentrated, diluted with ethyl acetate, extracted one time with water, and three times with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was triturated with 50% diethyl ether in hexanes, filtered and dried under vacuum to give 631 mg of product. LCMS (M+H) 320; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.91 (dt, *J*=13.63, 6.75 Hz, 2 H) 2.28 (d, *J*=13.43 Hz, 2 H) 3.65 (dd, *J*=6.44, 3.76 Hz, 4 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.09 (br. s., 1 H) 7.30 (ddd, *J*=10.07, 5.77, 3.22 Hz, 1 H) 7.65 (ddd, *J*=7.59, 4.90, 3.09 Hz, 1 H).

10

Step 10: Preparation of 4-(2,5-difluoro-3-{[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-thio}phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

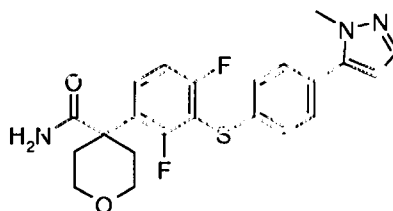
405 mg of 4-(3-bromo-2,5-difluorophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide, 265 mg of 4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzenethiol, 33.5 mg of bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether, 74.5 mg of tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) were placed in an oven-dried vial and evacuated/nitrogen filled three times. 6 ml of anhydrous 1,4-dioxane and 3.8 ml 2 M cesium carbonate were added and the mixture was heated at 80°C overnight. The reaction was cooled, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated. It was purified a second time by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 137 mg of product. HRMS (M+H) calc. 430.1401, found 430.1459; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.93 (dt, *J*=13.90, 6.88 Hz, 2 H) 2.29 (d, *J*=13.70 Hz, 2 H) 3.66 (dd, *J*=6.44, 3.76 Hz, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 6.46 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.01 - 7.07 (m, 2 H) 7.09 (br. s., 1 H) 7.28 (ddd, *J*=9.87, 6.11, 3.09 Hz, 1 H) 7.44 (ddd, *J*=3.53, 2.28, 2.08 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.57 (dt, *J*=8.59, 2.15 Hz, 2 H).

30

Step 11: Preparation of 4-(2,5-difluoro-3-{[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-thio}phenyl)-*N*-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

106 mg of 4-(2,5-difluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, 48.6 mg of sodium hydride (60% dispersion in oil), and 10 ml anhydrous tetrahydrofuran were placed under nitrogen in an oven dried vial and stirred at room temperature for 1 hour. 129 mg of iodomethane was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 0.07 ml glacial acetic acid was added and the reaction was diluted with water and extracted two times with ethyl acetate. The combined organic layers were extracted with 5% sodium chloride, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated and vacuum dried to give 28 mg of product. HRMS (M+H) calc. 444.1557, found 444.1658; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.89 - 1.99 (m, 2 H) 2.22 - 2.31 (m, 2 H) 2.54 (d, *J*=4.57 Hz, 3 H) 3.60 - 3.68 (m, *J*=5.91, 4.03 Hz, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 6.44 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.09 (ddd, *J*=7.85, 5.03, 2.95 Hz, 1 H) 7.30 (ddd, *J*=9.67, 6.04, 3.09 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 3 H) 7.47 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.56 (dt, *J*=8.66, 2.11 Hz, 2 H).

Example 20



4-(2,4-difluoro-3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 4-(2,3,4-trifluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

1 g of 2,3,4-trifluorophenylacetonitrile, 0.52 g sodium hydride (60% dispersion in oil), and 10 mL of anhydrous dimethyl sulfoxide were placed under nitrogen in an oven-dried vial and stirred at room temperature for 30 minutes. 0.733 mL of 2-chloroethyl ether was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted

three times with ethyl acetate. The combined organic layers were extracted with 1N hydrogen chloride and 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography on silica. The product fractions were concentrated and vacuum dried to give 175 mg of product. GCMS (M) 241; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.10 (ddd, *J*=13.43, 11.95, 4.43 Hz, 2 H) 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 3.68 (td, *J*=12.15, 1.75 Hz, 2 H) 4.01 (ddd, *J*=12.49, 3.89, 1.34 Hz, 2 H) 7.31 - 7.50 (m, 2 H).

Step 2: Preparation of S-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl] ethanethioate.

1.60 g of 4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzenethiol was placed under nitrogen and dissolved in 20 mL of anhydrous tetrahydrofuran. 0.200 g of 4-dimethylaminopyridine and 0.70 mL of anhydrous pyridine were added followed by the addition of 0.960 mL of acetic anhydride. The reaction was stirred for 10 minutes, then diluted with ether, extracted with water, extracted with 0.1N aqueous hydrochloric acid, extracted with 1% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated and flash chromatographed to give 1.57 g of product. LCMS (M+H) 233; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.47 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 6.49 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H) 7.52 - 7.55 (m, 2 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H).

Step 3: Preparation of 4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)-phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile.

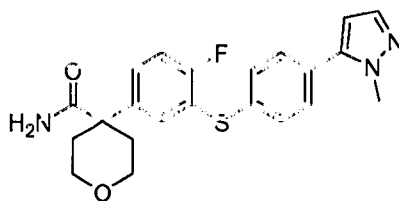
169 mg of S-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl] ethanethioate and 5 mL of anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone were placed under nitrogen in an oven-dried vial and chilled to 0°C. 0.726 mL of 1 M potassium *t*-butoxide in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. 175 mg of 4-(2,3,4-trifluorophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile dissolved in 2 mL of anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone was added, and the mixture was stirred at 45°C overnight. The reaction was cooled and 0.041 mL of glacial acetic acid was added, diluted into ethyl acetate, extracted three times with 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with

108
magnesium sulfate, filtered, and concentrated, and vacuum dried to give 48.1 mg of product. LC/MS (M+H)+12; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.11 (td, *J*=12.76, 4.30 Hz, 2 H) 2.19 - 2.26 (m, 2 H) 3.63 (td, *J*=12.03, 1.61 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.97 - 4.05 (m, 2 H) 6.40 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.27 (ddd, *J*=3.59, 2.42, 2.15 Hz, 2 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.50 (ddd, *J*=8.73, 2.28, 2.15 Hz, 2 H) 7.72 (td, *J*=8.86, 6.18 Hz, 1 H).

Step 4: Preparation of 4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)-phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

10 45 mg of 4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile was placed under nitrogen in an oven-dried vial. 1.5 mL of a 4:1 (v/v) solution of trifluoroacetic acid-sulfuric acid was added, and the mixture was stirred at room temperature for four days. The reaction was diluted into ethyl acetate and extracted with 10% sodium carbonate, water, and 5% sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated and dried under vacuum to give 32 mg of product.
15 HRMS (M+H) calc. 430.1401, found 430.1503; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.89 - 2.00 (m, 2 H) 2.30 (d, *J*=13.96 Hz, 2 H) 3.66 (dd, *J*=6.71, 3.76 Hz, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 6.39 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.20 (ddd, *J*=8.53, 2.15, 1.95 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.46 (dt, *J*=9.06, 2.18 Hz, 3 H) 7.67 (td, *J*=8.79, 6.04 Hz, 1 H).

Example 21



4-(4-fluoro-3-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 2-(3-bromo-4-fluorophenyl)acetonitrile.

30 A solution of 2-bromo-4-(bromomethyl)-1-fluorobenzene (5.0 g, 18.7 mmol) in DMSO (80 mL) was treated with sodium cyanide (1.16 g, 22.4 mmol) and

stirred for 18 hours. The reaction was poured into ethyl acetate and washed 4x with 5% sodium chloride. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to an oil. Purification by silica gel column chromatography provided the title compound as a light amber oil (3.6 g, 75%).

- 5 LC/MS: 10% - 90% CH₃CN:H₂O gradient over 5 minutes: 2.57 min. ,214, 216 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.73 (s, 2 H) 7.15 (t, *J*=8.40 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 1 H) 7.56 (dd, *J*=6.25, 2.35 Hz, 1 H).

10 Step 2: Preparation 4-(3-bromo-4-fluorophenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile.

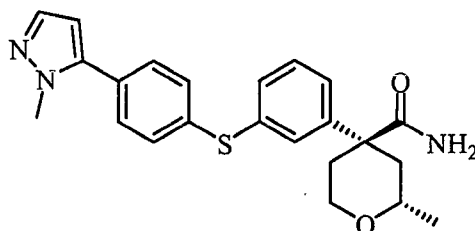
- A solution of 2-(3-bromo-4-fluorophenyl)acetonitrile (300 mg, 1.40 mmol) in DMSO (5 mL) was treated with sodium hydride (120 mg, 3.0 mmol) and stirred for 1 hour. The reaction was then treated with 2-chloroethyl ether (409 mg, 0.335 mL, 2.8 mmol) and stirred for 2 hours. The reaction was quenched
15 with acetic acid, poured into water, and extracted 3x with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to an oil. Purification by silica gel column chromatography provided the title compound as a light amber oil (240 mg, 30%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 4 H) 3.86 - 3.94 (m, 2 H) 4.07
20 - 4.11 (m, 1 H) 4.10 - 4.15 (m, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.70, 8.11 Hz, 1 H) 7.43 (ddd, *J*=8.60, 4.30, 2.54 Hz, 1 H) 7.68 (dd, *J*=6.25, 2.54 Hz, 1 H).

Step 3: Preparation of 4-(4-fluoro-3-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

- 25 A solution of 4-(3-bromo-4-fluorophenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile (100 mg, 0.352 mmol) in *t*-butanol (1 mL) was treated with powdered potassium hydroxide (59.2 mg, 1.06 mmol) and heated to 80°C for 1.5 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water, and the resulting solid was filtered off and dried (93 mg). The solid was combined with
30 *S*-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (71.5 mg, 0.31 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium (57.8 mg, 0.05 mmol) and bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (32.3 mg, 0.06 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL). The mixture was degassed and purged with Ar(g), aqueous sodium carbonate

(1.21 mL, 2M) was added, and the resulting mixture heated to 85°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in DMSO (1 mL) and purified by reverse phase chromatography to give the title compound (38mg, 39%). LC/MS: 10% - 90% CH₃CN:H₂O gradient over 5 minutes: 2.72 min., 412 (M+H).

Example 22



(2S,4R)-2-methyl-4-(3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of (S)-ethyl 2-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)propanoate.

Ethyl (S)-(-)-lactate (738 g, 6247 mmol, 1eq.) and potassium carbonate (856 g, 6,193 mmol, 1eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (7.0 L) and stirred at room temperature for 20 min. Ethyl bromoacetate (1049 g, 6,200 mmol, 0.98 eq.) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 24 h. The reaction was diluted with water (25 L) and extracted with dichloromethane (3 x 3L). The combined organic phases were washed with water (1x 3L) and concentrated to an oil. The oil was distilled under vacuum (1 mmHg) to afford 418 g (33%) of the desired intermediate. LC/MS (M+H) = 205.

Step 2: Preparation of (S)-2-(2-hydroxyethoxy)propan-1-ol.

(S)-ethyl 2-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)propanoate (418 g, 2050 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (3.0 L). While stirring, lithium aluminum hydride (2.52 L, 2520 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture, keeping the temperature below 60°C. The reaction mixture was stirred for 24 h. The reaction was quenched by dropwise addition of water (47 mL). A solution of sodium hydroxide (94 mL, 2.5 N) was added to the mixture followed by the addition of water (141 mL). The mixture was stirred for 30 min., and the solids

were filtered and rinsed with acetone. The filtrate was concentrated to a neat oil. The oil was distilled under vacuum (<1 mmHg, 90 - 105°C) to afford 146 g (59%) of the desired alcohol. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.93 - 1.08 (m, 3 H) 3.20 - 3.81 (m, 7 H) 4.10 - 4.33 (m, 1 H) 4.50 (d, J=17.59 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 121.

Step 3: Preparation of (S)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane.

Triphenyl phosphine (45.0 g, 166 mmol, 4 eq.) and imidazole (11.7 g, 166 mmol, 4 eq.) were dissolved in acetonitrile (100 mL) and diethyl ether (300 mL). Iodine (52.4 g, 206 mmol, 5 eq.) was added slowly to the reaction mixture and stirred for 30 min. (S)-2-(2-hydroxyethoxy)propan-1-ol (5.0 g, 42 mmol, 1 eq.) was added dropwise to the reaction mixture and stirred for 24 h avoiding light exposure. The resulting solids were filtered and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to an oily residue. The residue was filtered through a silica column using 5% ethyl acetate/heptane to afford an oil. The resulting oil was purified further by chiral chromatography to remove any remains (5%) of (R)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane. GC/MS *m/z* = 340; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.28 (d, J=6.25 Hz, 3 H) 3.14 - 3.29 (m, 4 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 3.67 - 3.82 (m, 2 H).

Procedure for enhancement of chiral purity of (S)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane

Separations performed with a Berger MultiGram II SFC chromatograph using a Chiralpak AS-H 30 x 250 mm column from Chiral Technologies, Inc. Isocratic elution with 5% MeOH/95% CO₂ at 70 ml/min. Samples were dissolved at 50 mg/ml in MeOH, 2 ml/injection. Peak one is the minor enantiomer, peak 2 is the major enantiomer and peak 3 is an unknown impurity. Analytical analysis was performed with a Chiralpak AD-H 4.6 x 250 mm column from Chiral Technologies, Inc. Isocratic elution using 20% MeOH/80% CO₂ at 3 ml/min. Peak 1 eluted at 1.86 minutes, Peak 2 eluted at 1.99 minutes, and the impurity peak eluted at 2.26 minutes.

12

Step 4: Preparation of (2S,4R)-4-(3-bromophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

3-Bromophenyl acetonitrile (1.04 g, 5.3 mmol, 1 eq.) and (S)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane (2.13 g, 6.25 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dimethyl sulfoxide (20 mL). Sodium hydride (405 mg, 10.1 mmol, 1.9 eq.) was added to the reaction mixture and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL), and the layers were separated. The organic phase was washed with 1 M HCl (1x10 mL), water (1x10 mL), and brine (1x10 mL). The organic phase was concentrated under vacuum to afford a yellow liquid. The mixture of diastereomers (1:1) formed, were separated by reverse phase chromatography (40 - 90% acetonitrile-water) to obtain the title compound (350 mg, 24%) as a single isomer. Stereochemistry confirmed by NMR. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.29 (d, J=6.14 Hz, 3 H) 1.71 (dd, J=13.31, 11.26 Hz, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 3 H) 3.91 - 4.00 (m, 2H) 4.10 - 4.16 (m, 1 H) 7.31 (t, J=8.02 Hz, 1 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.63 (t, J=1.88 Hz, 1 H). LCMS (M+H) = 280 (100%), 282 (98.5%).

Step 5: Preparation of (2S,4R)-2-methyl-4-(3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (296 mg, 1.27 mmol, 1 eq.), (2S,4R)-4-(3-bromophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (350 mg, 1.20 mmol, 1 eq.), palladium tetrakis (80 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.) and DPEphos (37 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.), potassium *tert*-butoxide (3.75 mL of 1 M in THF, 3.75 mmol, 3 eq.) were mixed in isopropanol (5 mL) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes. The solution was heated to 65°C for 24 hours. The solution was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (5 mL) and water (5 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, and the solvent was removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40 - 90% acetonitrile-water) to give the desired product (49.4 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ

ppm 1.19 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.62 - 1.74 (m, 1 H) 1.98 (td, J=12.81, 4.39 Hz, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.18 (d J=13.18 Hz, 1 H) 3.64 - 3.80 (m, 2 H) 3.72 (d, J=12.45 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.03 (dd, J=12.03, 4.03 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.36 - 7.59 (m, 9 H); ES-HRMS m/z 390.1696 (M+H calc.: 390.1640).

5

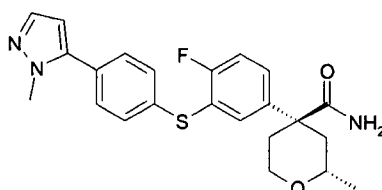
Step 6: Preparation of (2S,4R)-2-methyl-4-(3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

(2S,4R)-2-methyl-4-(3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (443 mg, 1.14 mmol, 1 eq.) and potassium hydroxide (300 mg, 5.4 mmol, 4.7 eq.) were dissolved in *tert*-butyl alcohol (10.0 mL). The mixture stirred at 60°C for 24 h. The mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2x10 mL). The organic phase was concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse phase chromatography (40 - 90% acetonitrile-water) to afford the title product (143 mg, 31%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.20 - 1.31 (m, 1 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 2.45- 2.62 (m, 3 H) 3.40 - 3.51 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.40 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.23 - 7.55 (m, 9 H) 8.12 (s, 1 H); ES-HRMS m/z 408.1816 (M+H calc.: 408.1746).

20

Example 23

Chiral



(2S,4R)-4-(4-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

The title compound was made using the methods described in example 15 using 2-(3-bromo-4-fluorophenyl)acetonitrile as starting material.

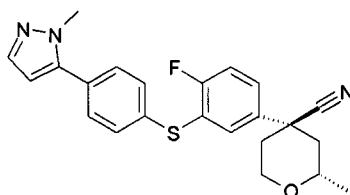
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.22 (d, J=6.25 Hz, 3 H) 1.53 (dd, J=13.29, 11.14 Hz, 1 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 2.27 - 2.41 (m, 2 H) 3.67 - 3.77 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 5.60 (br. s., 1H) 6.02 (br. s., 1

H) 6.34 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.15 (t, J=3.50 Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 4 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.49 (dd, J=6.64, 2.35 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.95 Hz, 1 H); ES-HRMS m/z 426.1662 (M+H calc.: 426.1651).

5

Example 24

Chiral

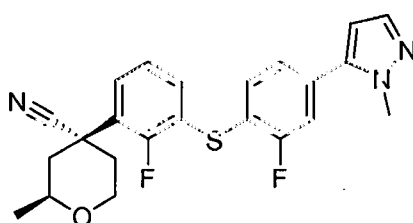


(2S,4R)-4-(4-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

- 10 Procedures used in the preparation of the compound of example 27, below, was used to prepare the following compound using 2-(3-bromo-4-fluorophenyl)acetonitrile as starting material:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16-1.18 (d, 3 H), 1.64-1.7 (m, 1 H),
15 1.92-1.99 (m, 1 H), 2.07-2.11 (m, 1 H), 2.17-2.2 (m, 1 H), 3.64-3.73 (m, 2 H),
3.84 (s, 3H), 4.0-4.04 (m, 1 H), 6.41 (m, 1H), 7.35-7.38 (d, 2H), 7.45-7.49 (m,
2H), 7.53-7.55 (d, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H); HRMS M+H calc.:
408.1546, found 408.1619.

20

Example 25

(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

25

Step 1: Preparation of (4-bromo-3-fluorophenyl)(morpholino)methanone

To a solution of 4-bromo-3-fluorobenzoic acid (3.0g, 14mmol) in methylene chloride (50mL) was added 1-ethyl-3(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (3.41g, 1.3mmol), dimethylaminopyridine (502mg, 4.11mmol), and morpholine (1.22g, 14mmol). After stirring for 3 hours at ambient temperature the reaction was poured into water (300mL), washed with water (2x 100mL), and the organic dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure, to provide the title compound (3.68g) as an oil. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.31 - 3.92 (m, 8 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.40, 1.95 Hz, 1 H) 7.62 (dd, *J*=8.20, 6.64 Hz, 1 H).
LCMS : *m/z* [MH⁺] 288.0, 290.0.

Step 2: Preparation of 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)ethanone.

To an ice-bath cooled solution of (4-bromo-3-fluorophenyl)(morpholino)methanone (3.14mg, 10.9mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (45mL), under argon, was added methylmagnesium chloride (1.22g, 16.4mmol). The reaction was stirred at ice bath temperature for 1 hour then allowed to warm to ambient temperature. The reaction was poured into water (350mL), extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure, to provide the title compound (2.8g) as a liquid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 7.52 - 7.77 (m, 3 H).

Step 3: Preparation of 5-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole.

To a solution of 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)ethanone (2.8g, 12mmol) in N,N-dimethylformamide (10mL) was added N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (3.45mL, 26mmol). The reaction was heated to reflux for three hours, cooled to room temperature, treated with methyl hydrazine (2.5mL, 46mmol), and heated to 75°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash

chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (20:80, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (60:40 by volume), to provide the title compound (1.66g) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.91 (s, 3 H) 6.34 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=8.01, 1.76 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.99, 1.95 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.65 (dd, *J*=8.20, 7.03 Hz, 1 H).
LCMS : *m/z* [MH⁺] 255.0, 257.0.

10 Step 4: Preparation of S-2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate.

To a solution of 5-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole (120mg, 0.470mmol) in degassed, anhydrous 1,4-dioxane (13mL), under argon, was added palladium acetate (8.1mg, 0.036mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (9.7mg, 0.018mmol), cesium carbonate (234mg, 0.719mmol), and triisopropylsilane thiol (205mg, 0.231mL, 1.08mmol). The reaction was heated to 95°C for 45 minutes, cooled to room temperature, and treated with acetic anhydride (1.5mL). After 18 hours the reaction was filtered, and the filtrate was extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (5:95, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (40:60 by volume), to provide the title compound (50mg) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.50 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.38 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.51 (dd, *J*=8.30, 6.93 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).
LCMS : *m/z* [MH⁺] 251.1

30 Step 5: Preparation of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

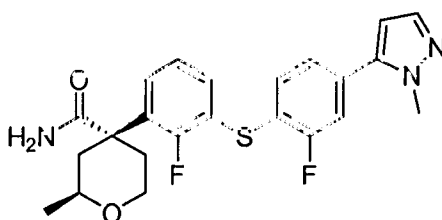
To a solution of S-2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (100mg, 0.400mmol) in degassed, anhydrous 1,4-dioxane (3mL), under argon, was added, ((2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-

2H-pyran-4-carbonitrile) (119mg, .0400mmol), palladium acetate (13.7mg, 0.060mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (21.5mg, 0.040mmol), and solid cesium carbonate (391mg, 1.20mmol). After heating to 85°C for 18 hours the reaction was cooled to room temperature, filtered and purified by reverse phase HPLC, to provide the title compound (44mg) as a glassy solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.22 Hz, 3 H) 1.72 (dd, *J*=13.18, 10.98 Hz, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.19 (dt, *J*=13.36, 1.19 Hz, 1 H) 2.28 (dt, *J*=13.45, 2.24 Hz, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.00 - 4.06 (m, 1 H) 6.52 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.38 - 7.51 (m, 4 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H).

LCMS : *m/z* [MH⁺] 425.1.

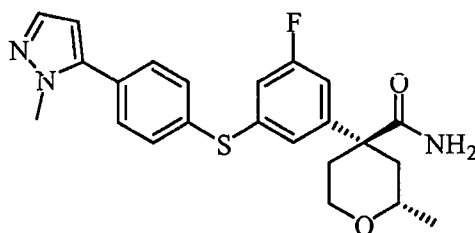
Example 26



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

A solution of compound of example 25 (98mg, 0.23mmol) in *t*-butanol (2mL) was treated with powdered potassium hydroxide (41.6mg, 0.741mmol) and heated to 70°C for 18 hours. The reaction was cooled to ambient temperature, filtered and purified by reverse phase HPLC to provide the title compound (38mg) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 1 H) 2.33 - 2.49 (m, 2 H) 3.57 - 3.73 (m, 2 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 6.51 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.12 (s, 2 H) 7.25 (t, *J*=6.59 Hz, 3 H) 7.33 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H). LCMS : *m/z* [MH⁺] 444.2.

Example 27



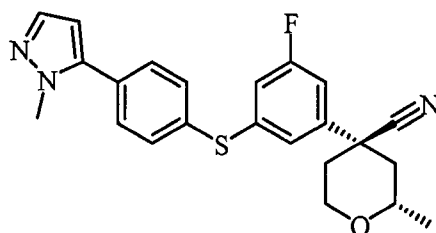
(2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

5 Step 1: Preparation of (2S,4R)-4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

2-(3-bromo-5-fluorophenyl)acetonitrile (1.40 g, 4.6 mmol, 1 eq.) and (S)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane (2.30 g, 6.87 mmol, 1.5eq) were dissolved in dimethyl sulfoxide (10 ml). Sodium hydride (450 mg, 11 mmol, 2.5 eq.) was
 10 added to the reaction mixture and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (10 ml) and ethyl acetate (10 ml), and the layers separated. The organic phase was washed with 1 M HCl (1x10 ml), water (1x10ml) and brine (1x10 ml). The organic phase was concentrated under vacuum to afford a diastereomeric mixture of (2S,4R)-4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and (2S,4S)-4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (1:1). The
 15 diastereomeric mixture was separated by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to obtain the title compound (522 mg, 38%) as a single isomer. LCMS (M+1) = 298 (100%), 300 (98%).

20

Step 2: Preparation of (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile



4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (407 mg, 1.75 mmol, 1 eq.),
 25 (2S,4R)-4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (522 mg, 1.75 mmol, 1 eq.), palladium tetrakis (111 mg, 0.096

mmol, 0.05 eq.) and DPEphos (51.7 mg, 0.096 mmol, 0.05 eq.), potassium *tert*-butoxide (5.25 ml of 1 M in THF, 5.25 mmol, 3 eq.) were mixed in isopropanol (10 ml) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes. The solution was heated to 65 °C for 24 hours.

5 The solution was cooled to room temp and diluted with ethyl acetate (5 ml) and water (5 ml). The layers separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate and solvent removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to

10 give the desired product (520 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.04-2.11 (m, 1 H) 2.17 (d, J=13.91 Hz, 1 H) 3.61 - 3.74 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.01 (dd, J=12.08, 3.29 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.12 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.46 - 7.49 (m, 1 H) 7.51 - 7.63 (m, 4 H); ES-HRMS *m/z*

15 408.1611 (M+H calcd: 408.1546).

Step 3: Preparation of (2*S*,4*R*)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

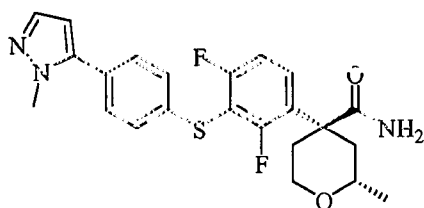
(2*S*,4*R*)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-

20 methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile (370 mg, 0.91 mmol, 1 eq.) and potassium hydroxide (428 mg, 7.6 mmol 8.7 eq.) was dissolved in *tert*-butyl alcohol (5.0 ml). The mixture stirred at 60 °C for 24 h. The mixture was diluted with water (10 ml) and extracted with ethyl acetate (2x10 ml). The organic phase was concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse

25 phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to afford the title product (126 mg, 33%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.21 - 1.30 (m, 1 H) 1.51 - 1.62 (m, 2 H) 2.41- 2.56 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.81 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.35 (br. s., 1 H) 7.42 -

30 7.48 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.05 Hz, 2 H); ES-HRMS *m/z* 426.1656 (M+H calc.: 426.1651).

Example 28



(2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

5 Step1: Preparation of (2S,4R)-4-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

2-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)acetonitrile (1.60 g, 9.4 mmol, 1 eq.) and (S)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane (3.40g, 10 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in dimethyl sulfoxide (10 ml). Sodium hydride (828 mg, 21 mmol, 2.2 eq.) was added to the reaction mixture and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (10 ml) and ethyl acetate (10 ml) and the layers separated. The organic phase was washed with 1M HCl (1x10 ml), water (1x10ml) and brine (1x10 ml). The organic phase was concentrated under vacuum to afford a diastereomeric mixture of (2S,4R)-4-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and (2S,4S)-4-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (1:1). The diastereomeric mixture was separated by reverse phase chromatography (30-85% acetonitrile-water) to obtain the title compound (251 mg, 11%) as a single isomer. LC/MS (M+1) = 316 (100%), 318 (98%).

20

Step 2: Preparation of (2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (233 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10 mL) and potassium *tert*-butoxide (1.0 ml of 1 M in THF, 1.0 mmol, 1 eq.) was added. The reaction mixture was followed by LCMS until complete conversion to the free thiol was observed. (2S,4R)-4-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (251 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq.) was added to the reaction mixture and stirred at 45 °C for 24 hrs. The solution was cooled to room temp and diluted with ethyl acetate (5 ml) and water (5 ml). The layers separated

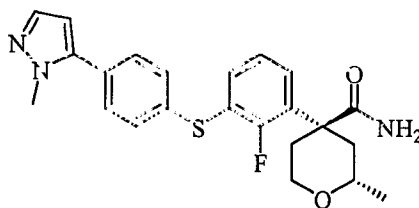
30

and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 ml). The combined organic phases were washed with brine (2x10mL), dried over sodium sulfate and solvent removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to give the desired product (110 mg, 26%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 2.20(d, J=13.18 Hz, 1 H) 2.29 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 3.68 - 3.79 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 (dd, J=12.45, 2.93 Hz, 2H) 6.39 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.05 Hz, 2 H) 7.37 - 7.53 (m, 3 H) 7.65 - 7.75 (m, 1 H); ES-HRMS *m/z* 426.1515 (M+H calc.: 426.1451).

Step 3: Preparation of (2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide.

(2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile (100 mg, 0.23 mmol, 1eq) was dissolved in 3 mL of a trifluoroacetic and sulfuric acid mixture (4:1). The reaction mixture stirred for 72 h at room temperature. The solution was poured into water (5 mL) and extracted with ethyl acetate (2x10 ml). The organic phase was washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (1x10mL) and concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to afford the title product (37mg, 36%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.37 - 1.46 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 1 H) 2.39(dd, J=32.21, 13.91 Hz, 2 H) 3.57 - 3.73 (m, 2 H) 3.78 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 6.38 (s, 1 H) 7.11 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=8.05 Hz, 2 H) 7.32 (t, J=8.05 Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 3 H) 7.53 - 7.68 (m, 1 H); ES-HRMS *m/z* 444.1592 (M+H calc.: 444.1557).

Example 29



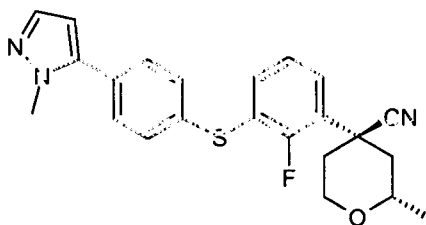


(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

2-(3-bromo-2-fluorophenyl)acetonitrile (800 mg, 3.7 mmol, 1 eq.) and (S)-1-iodo-2-(2-iodoethoxy)propane (1.27 g, 3.74 mmol, 1 eq.) were dissolved in dimethyl sulfoxide (10 mL). Sodium hydride (331 mg, 8.3 mmol, 2.2 eq.) was added to the reaction mixture and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL), and the layers were separated. The organic phase was washed with 1 M HCl (1x10 mL), water (1x10 mL) and brine (1x10 mL). The organic phase was concentrated under vacuum to afford a diastereomeric mixture of (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and (2S,4S)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (1:1). The diastereomeric mixture was separated by reverse phase chromatography (40 - 90% acetonitrile-water) to obtain the title compound (252 mg, 23%) as a single isomer. Stereochemistry confirmed by NMR. **(2S,4R):** ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.81 (dd, J=13.2, 11.0 Hz, 1 H) 2.08 - 2.26 (m, 3 H) 3.89 - 4.02 (m, 2H) 4.04 - 4.16 (m, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.32-7.44 (m, 1H) (s, 1 H) 7.51-7.63 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 298 (100%), 300 (98.5%). **(2S,4S):** ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.22 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 2.05 (dd, J=14.5, 10.7 Hz, 1 H) 2.25-2.44 (m, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 2 H) 3.44 - 3.59 (m, 2H) 3.86 - 3.99 (m, 1 H) 7.02 - 7.13 (m, 1 H) 7.19-7.31 (m, 1H) (s, 1 H) 7.53-7.64 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 298 (100%), 300 (98.5%).

Step 2: Preparation of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile



Alternative 1

4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (156 mg, 0.67 mmol, 1 eq.), (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (200 mg, 0.67 mmol, 1 eq.), palladium tetrakis (42.8 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.) and DPEphos (19.9 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.), potassium *tert*-butoxide (2.01 mL of 1 M in THF, 2.01 mmol, 3 eq.) were mixed in isopropanol (5 mL) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes. The solution was heated to 65°C for 24 hours. The solution was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (5 mL) and water (5 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, and the solvent was removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40 - 90% acetonitrile-water) to give the desired product (220 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 2.22(dd, J=35.87, 13.18 Hz, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.02 (dd, J=12.44, 2.93 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.27 - 7.53 (m, 8 H); ES-
HRMS *m/z* 408.1634 (M+H calc.: 408.1516).

Alternative 2

(2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (80g, 268 mmol), 4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (62 g, 268 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (17 g, 15 mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (8 g, 15 mmol) and tetrabutylammonium bromide (4 g, 13 mmol) were mixed together in toluene (800 mL) under a nitrogen atmosphere. 2.5 M sodium hydroxide (365 mL, 912 mmol) was added to the mixture and the mixture was heated to reflux. The reaction was usually done within three hours. The mixture was cooled to 25°C and the phases were separated. The organic phase was dried with

anhydrous magnesium sulfate and the solvent was stripped at reduced pressure. The crude product was purified by normal phase chromatography. The product (89 g) was obtained as an amorphous, hard glassy material.

5 Step 3: Preparation of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

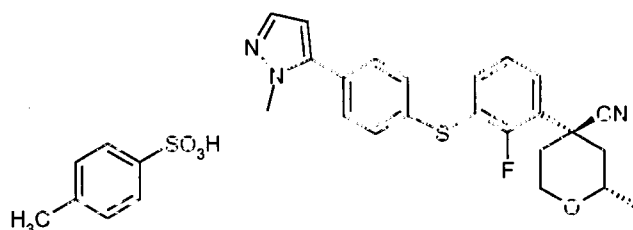
(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (200 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) and potassium hydroxide (428 mg, 7.6 mmol, 15 eq.) were dissolved in *tert*-butyl alcohol (5.0 mL). The mixture was stirred at 60°C for 24 h. The mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2x10 mL). The organic phase was concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse phase chromatography (40 - 90% acetonitrile-water) to afford the title product (100 mg, 48%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.22 (d, J=6.13 Hz, 3 H) 1.61 (dd, J=13.43, 11.28 Hz, 1 H) 1.94 - 2.03 (m, 2 H) 2.37 - 2.51 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.91 - 3.98 (m, 2 H) 5.38 (br. s., 2 H) 6.31 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 5 H) 7.52 (d, J=1.88 Hz, 1 H); ES-HRMS *m/z* 426.1645 (M+H calc.: 426.1651).

20

Procedure for enhancement of chiral purity of final compounds

Separations performed with a Berger MultiGram II SFC chromatograph using a Chiralpak AS-H 30 x 250 mm column from Chiral Technologies, Inc. Isocratic elution using 30% MeOH/70% CO₂ at 70 ml/min. Samples were injected in MeOH @ 3 mg/ml, 5 ml/injection. In the case of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile, obtained two peaks, peak 1, the minor enantiomer and peak 2, the major enantiomer. Analytical analysis was performed with a Chiralpak AS-H 4.6 x 250 mm column, 20% MeOH/80% CO₂; Peak 1 eluted at RT = 4.446 minutes and peak 2 eluted at RT = 6.345 minutes.

Example 29bis



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile, tosylate salt, 1:1 molar ratio

- 5 (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile – i.e. the compound prepared in step 2 of Example 29 - (4.5 g, 11.0 mmol) and para-toluenesulfonic acid (2.3 g, 12.1 mmol) were mixed together in ethyl acetate (68 mL). The mixture was heated to reflux and held until homogeneous. The mixture was cooled to 65°C
- 10 and held until crystallization started. The mixture was cooled to 60°C and held for 30 minutes. The mixture was cooled to 25°C and held for 60 minutes. The mixture was filtered and the solid was washed with ethyl acetate. A white solid (5.81 g, 90%) was obtained.
- 15 **TGA/SDTA analysis**
- A Mettler TGA/SDTA851e thermogravimetric analyzer simultaneous differential thermal analyzer was used to collect the weight loss and sample temperature versus temperature data. Samples were sealed in 40 µL pierceable aluminium capsules. Samples were heated at 5°C/min from 20°C
- 20 up to a maximum of 400°C. The temperature and simulated heat flow axis were calibrated using indium. The TGA/SDTA trace is shown in Figure 2.

Powder X-Ray Diffraction Method

- The powder X-ray diffraction pattern was measured using a Bruker D-8
- 25 Advance diffractometer. The system used a copper X-ray source maintained at 40 kV and 40 mA to provide Cu K α_1 (1.5406 Å) and Cu K α_2 (1.54439 Å) radiation with an intensity weighted average of (K α_{ave}) 1.54184 Å. A scintillation counter was used for detection. Data were collected using a step scan of 0.02° per point with a 1 second/point counting time over a range of 3
- 30 to 35° two-theta. Fabricated aluminium inserts held in Bruker plastic sample

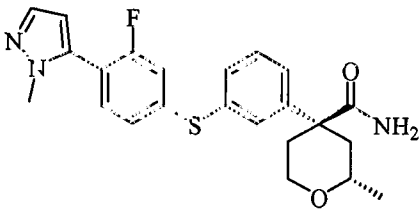
26

cup holders were utilized for all analyses. Samples were run as is and were rotated during analysis to minimize preferred orientation. The measured pattern is shown below (peak positions derived from PXRD pattern of Figure 1; 2 theta angles $\pm$ 0.1. degrees):

5

Angle 2 theta	Intensity %	Angle 2 theta	Intensity %
5.6	10	22.8	15.4
7.8	5.3	23.3	33.1
8.5	15.2	23.7	12
10.5	13.1	24.2	14.1
11.4	8.8	24.5	37
12.6	9.2	25.3	10.6
13.2	13.4	25.9	6.7
13.5	28	26.3	15.1
14.3	56.2	26.6	17
15.0	10.5	27.1	8
15.5	14.5	27.4	5.7
15.8	6.1	28.3	5.1
16.5	10.4	28.8	14.2
17.1	13	29.2	8.7
17.7	8.8	30.5	6.1
18.9	100	31.4	7.1
19.3	10.6	31.9	5.1
19.6	6.5	32.1	6.2
20.1	12.1	32.6	4.3
21.4	24.1	33.4	6.6
21.7	15.5	34.2	4
22.0	8.9	34.6	6.1

Example 30



10 (2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step1: preparation of S-3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate

S-3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (2.00 g, 7.8 mmol, 1eq), sodium tert-butoxide (753 mg, 7.8 mmol, 1eq), palladium acetate (35.2 mg, 0.157 mmol) and (1,1'-Bis(Diphenylphosphine)ferrocene-dichloropalladium (115 mg, 0.157 mmol) were dissolved in 1,4 dioxane (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1h. Triisopropylsilane thiol (1.49 g, 7.80 mmol) was added. The resulting mixture was heated to reflux for 1h, then it was poured into ethyl acetate (30 mL). The organics were washed with water (1 x 20 mL) and Brine (1 x 30 mL) then dried over sodium sulfate. The organics were evaporated to obtain a crude oil. The oil was dissolved in 16 mL of a solution of tetrabutyl ammonium fluoride in THF (1M) and stirred at room temperature for 10 min. Acetic anhydride (7.42 mL) was added to the reaction mixture and stirred for 20 min. The reaction mixture was poured into water (25 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The organic phase was washed with Brine (1 x 20 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. The resulting oil was purified by chromatography (Heptane/Ethyl acetate) (0-100%) to afford an amber oil. No further purification was made. LCMS (M+1)= 251.

Step2: preparation of (2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

S-3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (692 mg, 2.76 mmol, 1.1eq), (2S,4R)-4-(3-bromophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (700 mg, 2.50 mmol, 1eq), palladium tetrakis(triphenyl phosphine) (150 mg, 0.130mmol, 0.05eq) and DPEphos (70.0 mg, 0.130 mmol, 0.05eq), potassium tert-butoxide (7.50 ml of 1 M in THF, 7.49 mmol, 3eq) were mixed in isopropanol (10 ml) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes. The solution was heated to 65 °C for 24 hours. The solution was cooled to room temp and diluted with ethyl acetate (5 ml) and water (5 ml). The layers separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate and solvent removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to give the desired product (620 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.66 - 1.74 (m, 1 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 2.07 -

2.14 (m, 1 H) 2.20 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 2.47 - 2.50 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.03 (dd, J=12.45, 2.93 Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.15 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=10.25 Hz, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 7.55 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.65 - 7.68 (m, 1 H). ES-HRMS m/z 408.1584(M+H calcd: 408.1546).

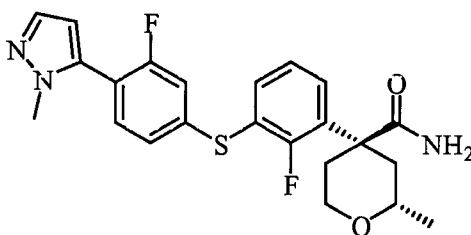
5

Step3: preparation of (2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

(2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (380 mg, 0.93mmol, 1eq) and
10 potassium hydroxide (812 mg, 14.5 mmol 15.5eq) dissolved in tert-butyl alcohol (5.0 ml). The mixture stirred at 60 °C for 24 h. The mixture was diluted with water (10 ml) and extracted with ethyl acetate (2x10 ml). The organic phase was concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to afford the title product
15 (210mg, 53%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.23 - 1.33 (m, 1 H) 1.59 (td, J=12.81, 4.39 Hz, 2 H) 2.58 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 3.39 - 3.51 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.84 (dd, J=11.71, 2.93 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.04 - 7.17 (m, 3 H) 7.30 - 7.54 (m, 7 H). ES-HRMS m/z 426.1589(M+H calcd: 408.1651).

20

Example 31



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

25

Step1: preparation of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

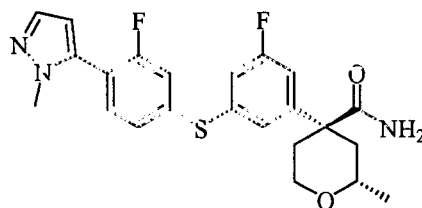
S-3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (539 mg, 2.15 mmol, 1.1eq), (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (580 mg, 1.94 mmol, 1eq), palladium tetrakis(triphenyl
30

phosphine) (117 mg, 0.101 mmol, 0.05eq) and DPEphos (54.4 mg, 0.101 mmol, 0.05eq), potassium tert-butoxide (5.84 ml of 1 M in THF, 5.84 mmol, 3eq) were mixed in isopropanol (10 ml) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes. The solution was heated to 65 °C for 24 hours. The solution was cooled to room temp and diluted with ethyl acetate (5 ml) and water (5 ml). The layers separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate and solvent removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to give the desired product (274 mg, 33%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 2.02 (td, J=12.81, 4.39 Hz, 1 H) 2.20 (d, J=13.91 Hz, 1 H) 2.29 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 5 H) 4.03 (dd, J=12.45, 2.93 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.15 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=10.25 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=8.05 Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.57 (q, J=7.57 Hz, 2 H). ES-HRMS m/z 426.1445(M+H calcd: 426.1451).

Step2: preparation of (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (160 mg, 0.376 mmol, 1eq) and potassium hydroxide (812 mg, 14.5 mmol 15.5eq) dissolved in tert-butyl alcohol (5.0 ml). The mixture stirred at 60 °C for 24 h. The mixture was diluted with water (10 ml) and extracted with ethyl acetate (2x10 ml). The organic phase was concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to afford the title product (115, 69%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.37 - 1.45 (m, 1 H) 1.77 (td, J=13.00, 4.76 Hz, 1 H) 2.36 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 2.44 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 3.57 - 3.70 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.79 (dd, J=11.71, 2.93 Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.04 - 7.17 (m, 4 H) 7.30 (t, J=8.05 Hz, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 2 H) 7.49 - 7.51 (m, 1 H) 7.54 (t, J=7.32 Hz, 1 H). ES-HRMS m/z 444.1521(M+H calcd: 444.1557).

Example 32



(2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

5 Step1: preparation of (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

S-3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (349 mg, 1.39 mmol, 1.1eq), (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (375 mg, 1.26 mmol, 1eq), palladium tetrakis(triphenyl phosphine) (75 mg, 0.065 mmol, 0.05eq) and DPEphos (35 mg, 0.065 mmol, 0.05eq), potassium tert-butoxide (3.77 ml of 1 M in THF, 3eq) were mixed in isopropanol (10 ml) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes. The solution was heated to 65 °C for 24 hours. The solution was cooled to room temp and diluted with ethyl acetate (5 ml) and water (5 ml). The layers separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x5 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate and solvent removed at reduced pressure. The resulting oil was isolated by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to give the desired product (300 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.66 - 1.74 (m, 1 H) 1.98 (td, J=13.00, 4.76 Hz, 1 H) 2.08 - 2.14 (m, 1 H) 2.21 (d, J=13.91 Hz, 1 H) 3.62 - 3.71 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.02 (dd, J=12.45, 2.93 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H). ES-HRMS m/z 426.1565(M+H calcd: 426.1451).

25

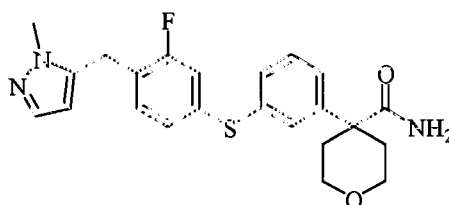
Step2: preparation of (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

(2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (169 mg, 0.397 mmol, 1eq) was dissolved in dimethyl sulfoxide (6.0 mL). Sodium

30

hydroxide (0.476 mL, 2.5 N) was added to the reaction mixture followed by hydrogen peroxide (0.476, 35%). The mixture stirred at room temperature for 10 min. The mixture was diluted with ethyl acetate (10 ml) and washed with water (1 x 10 mL) Brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to a solid. The crude solid was purified by reverse phase chromatography (40-90% acetonitrile-water) to afford the title product (117, 66%) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 1 H) 1.53 (td, J=12.81, 4.39 Hz, 1 H) 2.46 (br. s., 1 H) 2.57 (br. s., 1 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.84 (dd, J=11.71, 2.93 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 4 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H). ES-HRMS m/z 444.1606(M+H calcd: 444.1557).

Example 33



15 4-{3-[3-Fluoro-4-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)]-phenylsulfanyl]-phenyl}-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid amide

Step1: preparation of 5-(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-1-methyl pyrazole

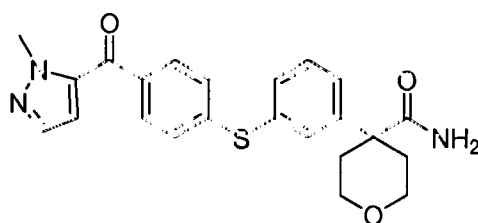
1-methyl-1H-pyrazol-5-ylboronic acid (224 mg, 1.78 mmol, 1 eq.), 4-bromo-1-(bromomethyl)-2-fluorobenzene (500 mg, 1.87 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq.) and 2N aq. Sodium carbonate solution (2.4 eq) were taken up in toluene:ethanol (4:3) and purged with nitrogen. The reaction mixture was heated at 50 °C for 2-20 h. The reaction mixture was concentrated. The residue was extracted with ether, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography eluting with gradient of 0-100% dichloromethane in hexanes to obtain 0.60 g of the intermediate as a crude oil. APCI(+) = 269, 271

Step2: preparation of 4-{3-[3-Fluoro-4-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)]-phenylsulfanyl]-phenyl}-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid amide.

132

To a solution of 4-(3-(triisopropylsilylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (630 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq) in anhydrous isopropanol was added 5-(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-1-methyl pyrazole (430 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq), tetraethylammonium chloride (1 eq), cesium fluoride (1.0 eq), DPEPhos (0.066 eq), and Pd(PPh₃)₄ (0.22 eq). This mixture was degassed and filled with nitrogen. Potassium tert-butoxide solution (1M in THF, 2 eq) was then added and the resulting reaction mixture was heated at 70 °C with stirring for 15h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was slurried with silica gel and purified by flash chromatography using 1-5% methanol / chloroform as eluent to isolate 17mg (4%) of the title product as a white solid. ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz) δ ppm: 7.43-7.36 (m, 3H), 7.42-7.24 (m, 6H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.10-7.04 (m, 3H), 5.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (dm, J = 11.6 Hz, 2H), 3.41 (bt, J = 10.2 Hz, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.39 (bd, J = 13.8 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H). APCI(+) m/z = 426 amu.

Example 34



4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of (4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-5-yl)methanol.

1-methyl-1H-pyrazole (1.32 g, 16.1 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 ml). The solution was cooled to -78 degrees Celsius and a 1.6 M solution of nBuLi (1.2 equiv) was added via syringe. The solution was allowed to stir at -78 degrees Celsius for 5 minutes before the 4-fluorobenzaldehyde (2.0 g, 16.1 mmol) was added. The ice bath was then removed and the mixture was allowed to equilibrate to room temperature where it was allowed to stir for 1 hour. The reaction was then quenched by the addition of 1N ammonium chloride (25 ml). The reaction was diluted with ethyl acetate (50 ml) and water

(33)

(25 ml). The layers were mixed and the organic phase was collected and washed again with water. The organic layer was dried (sodium sulfate) and concentrated to give (4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-5-yl)methanol as a viscous oil. Yield = 3.1 g, 93%.

5

Step 2: Preparation of (4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone.

(4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-5-yl)methanol (3.1 g, 15.1 mmol) was suspended in acetonitrile (20 ml). Pyridinium chlorochromate (6.4 g, 30.2 mmol) was added and the reaction was heated at 50 degrees Celsius for 4
10 hours. Water (20 ml) was added to the reaction mixture causing a precipitate to form. The precipitate was collected using suction filtration. It was washed thoroughly with water and dried under vacuum to provide the product, (4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone, as a beige colored solid. Yield = 1.65 g, 53%. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 4.23 (s, 3
15 H) 6.66 (s, 1 H) 7.20 (t, *J*=8.45 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.95 (dd, *J*=8.19, 5.63 Hz, 2 H).

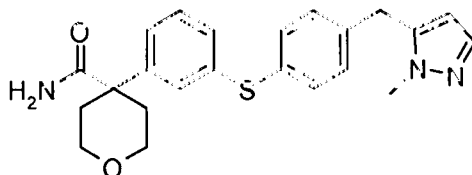
Step 3: Preparation of 4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide:

(4-fluorophenyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone (250 mg, 1.2 mmol) and 4-[3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (482 mg, 1.2 mmol) were added to a 1:1 solution of toluene/THF (20 ml). The mixture was heated to 80 degrees Celsius and it became homogenous. Tetra-
25 n-butylammonium fluoride (1.5 equiv, as a 1 M solution in THF) was added and stirring was continued at 80 degrees Celsius for 12 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature. A fine light brown precipitate formed over 5 hours. The precipitate, 4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, was collected by suction filtration and washed with water and ethyl ether. Yield =
30 265 mg, 51%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 2.42 (d, *J*=13.18 Hz, 2 H) 3.48 (t, *J*=10.61 Hz, 2 H) 3.74 (d, *J*=11.35 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 6.75 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.42 Hz, 2 H) 7.41 (d, *J*=4.03 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=4.76 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H)

7.57 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=8.42$ Hz, 2 H). HRMS calc $M+H$: 422.1538, found 422.1651.

134

Example 35



5

4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 5-(4-bromobenzyl)-1-methyl-1H-pyrazole.

10 0.25 gm of 4-bromobenzyl bromide, 0.208 gm of 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole and 0.022 gm of palladium (0) tetrakis-(triphenylphosphine) were placed in a septum sealed vial and evacuated/nitrogen filled three times. 8 ml of 1,4-dioxane was then added, followed by the addition of 2 ml of 1M cesium carbonate. The mixture was

15 stirred at room temperature for 30 minutes and heated at 70°C for 4 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was dried with sodium sulfate, filtered, concentrated and the residue purified by reverse phase HPLC to give 0.13 g of product. LCMS ($M+H$): 252.

20

Step 2: Preparation of 4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]phenyl}thio)-phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

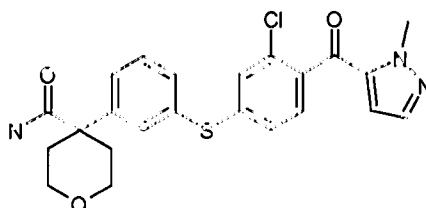
0.59 gm of 4-(3-(triisopropylsilylthio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, 0.253 gm of tetraethylammonium chloride, 0.04 gm of oxydi-

25 2,1-phenylene bis-(diphenylphosphine), 0.89 gm palladium(0)tetrakis-(triphenylphosphine), 0.377 gm 5-(4-bromobenzyl)-1-methyl-1H-pyrazole and 0.228 gm of cesium fluoride were placed in a reaction flask and evacuated and filled with nitrogen 3 times. 10 ml of nitrogen purged isopropanol was added, followed by the addition of 1.5 ml of 1.0M potassium t-butoxide in

30 tetrahydrofuran. The mixture was then refluxed for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The

ethyl acetate extract was dried with sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by reverse phase chromatography to give 0.202 gm of product. HRMS(M+H) calc. 408.1746 obsd. 408.2033 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71 - 1.31 (m, 2 H) 2.36 (d, *J*=13.54 Hz, 2 H) 3.45 (t, *J*=10.80 Hz, 2 H) 3.71 (br. s., 1 H) 3.68 (s, 4 H) 4.03 (s, 2 H) 5.98 (s, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.11 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.42 Hz, 3 H) 7.26 - 7.36 (m, 2 H) 7.30 (d, *J*=8.78 Hz, 4 H).

Example 36



4-[3-({3-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step1: Preparation of (2-chloro-4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanol.

To a solution of N-methylpyrazole (1.0 g, 12.18 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (35 mL) chilled to -78°C, was added via syringe 1.6 M solution of n-butyllithium (9.1 mL). The reaction was stirred at -78°C for 5 minutes before 2-chloro-4-fluorobenzaldehyde (1.93 g, 12.2 mmol) was added. The ice bath was then removed and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. 1 M ammonium chloride (12 mL) was added and the reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with water (20 mL) and saturated sodium chloride (20 mL) before drying over anhydrous sodium sulfate. Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure afforded a crude yellow oil. Purification by normal phase chromatography provided the title compound as a clear oil (0.94 g).

LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (4 min gradient) 2.87 min [(M+H)⁺ = 241].

36

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.72 (1 H, dd, *J*=8.8, 6.4 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J*=8.9, 2.6 Hz), 7.27 - 7.38 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 6.30 (1 H, d, *J*=5.5 Hz), 6.01 (1 H, d, *J*=5.5 Hz), 5.59 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 3.86 (3 H, s)

5 Step 2: Preparation of (2-chloro-4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone.

To a suspension of (2-chloro-4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanol (0.94 g, 3.91 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added pyridinium chlorochromate (1.26 g, 5.86 mmol). The reaction was heated at 50 °C for 18
10 h. Water (13 mL) was added to the reaction mixture causing a precipitate to form. The precipitate was collected by suction filtration and washed thoroughly with water (100 mL). The precipitate was then washed with ethyl ether (100 mL) and the two filtrates were combined. The layers were separated and the organic layer was washed with water (50 mL) and
15 saturated sodium chloride (50 mL) before drying over anhydrous sodium sulfate. Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the title compound as an off-white solid (0.86 g).

LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (4 min gradient) 3.47 min [(M+H)⁺ = 239]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.60 - 7.74 (2 H, m), 7.56 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 7.33 - 7.43 (1H, m), 6.53 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 4.17 (3 H, s)
20

Step 3: Preparation of 4-[3-({3-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

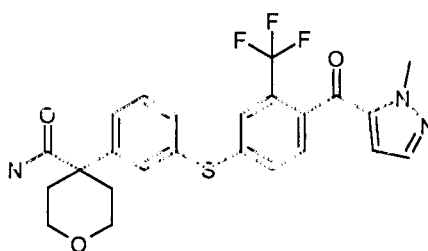
To a solution of (2-chloro-4-fluorophenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone (500 mg, 2.10 mmol) and 4-[3-
25 .[(triisopropylsilyl)thio]phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (825 mg, 2.10 mmol) in dimethylformamide (14 mL) was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (2.72 mL, 2.72 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. Water (50 mL) was added
30 to the reaction mixture to precipitate the product. The precipitated product was collected by suction filtration and washed with water and ethyl ether. The

137

precipitate was vacuum desiccated to afford the title compound as a yellow solid (0.82 g).

LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (4 min gradient) 3.53 min [(M+H)⁺ = 456]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.37 - 7.61 (6 H, m), 7.31 (2 H, s), 7.21 (1 H, dd, *J*=8.0, 1.7 Hz), 7.10 (1 H, s), 6.55 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 4.15 (3 H, s), 3.66 - 3.79 (2 H, m), 3.47 (2 H, t, *J*=10.6 Hz), 2.42 (2 H, d, *J*=13.7 Hz), 1.73 - 1.89 (2 H, m)

Example 37



4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanol.

To a solution of *N*-methylpyrazole (1.0 g, 12.18 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (35 mL) chilled to -78°C, was added via syringe 1.6 M solution of *n*-butyllithium (9.1 mL). The reaction was stirred at -78°C for 5 minutes before 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzaldehyde (2.34 g, 12.2 mmol) was added. The ice bath was then removed, and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. 1 M ammonium chloride (12 mL) was added and the reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with water (20 mL) and saturated sodium chloride (20 mL) before drying over anhydrous sodium sulfate. Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure afforded a crude yellow oil. Purification by normal phase chromatography provided the title compound as a yellow solid (1.39 g).

LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (4 min gradient) 3.11 min [(M+H)⁺ = 275]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.92 (1 H, dd, *J*=8.6, 5.6 Hz), 7.57

- 7.72 (2 H, m), 7.22 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 6.42 (1 H, d, $J=5.6$ Hz), 6.03 (1 H, d, $J=5.4$ Hz), 5.49 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 3.84 (3 H, s)

5 Step 2: Preparation of (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone.

To a suspension of (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanol (1.37 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added pyridinium chlorochromate (1.62 g, 7.49 mmol). The reaction was heated at 50 °C for 18 h. Water (13 mL) was added to the reaction mixture causing a precipitate to form. The precipitate was collected by suction filtration and washed thoroughly with water (100 mL). The precipitate was then washed with ethyl ether (100 mL) and the two filtrates were combined. The layers were separated and the organic layer was washed with water (50 mL) and saturated sodium chloride (50 mL) before drying over anhydrous sodium sulfate. Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the title compound as a yellow oil (1.23 g).

LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (4 min gradient) 3.54 min $[(M+H)^+ = 273]$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.77 - 7.92 (2 H, m), 7.65 - 7.75 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 6.51 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 4.17 (3 H, s)

20

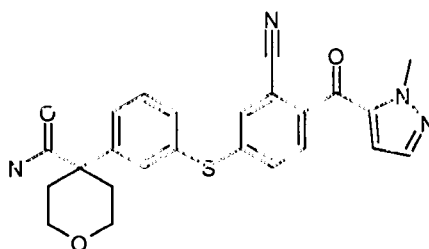
Step 3: Preparation of 4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

To a solution of (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone (510 mg, 1.87 mmol) and 4-{3-[[triisopropylsilyl]thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (885 mg, 2.25 mmol) in dimethylformamide (14 mL) was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (2.44 mL, 2.44 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. Water (50 mL) was added to the reaction mixture to precipitate the product. The precipitated product was collected by suction filtration and washed with water and ethyl ether. The precipitate was vacuum desiccated to afford the title compound as a tan solid (0.83 g). LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (4 min gradient) 3.57 min $[(M+H)^+ = 490]$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.23 - 7.74 (9 H, m),

30

7.09 (1 H, s), 6.54 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 4.16 (3 H, s), 3.64 - 3.83 (2 H, m), 3.47 (2 H, t, $J=10.5$ Hz), 2.42 (2 H, d, $J=13.5$ Hz), 1.68 - 1.92 (2 H, m)

Example 38

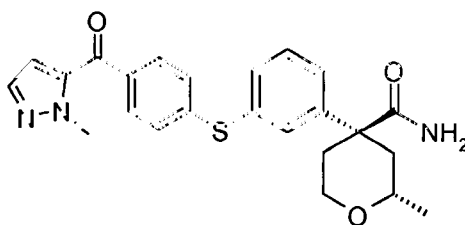


4-[3-({3-cyano-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

To a microwave vessel containing the compound of example 36, sodium cyanide (103 mg, 2.10 mmol), and nickel (II) bromide (230 mg, 1.05 mmol) was added 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 mL). The reaction was placed in the microwave apparatus at 200 °C, 120 W for 1min. The reaction mix was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to afford a crude solid. Purification by reverse phase chromatography provided the title compound as an off-white solid (6 mg).

LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (5 min gradient) 4.62 min [(M+H)⁺ = 447]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 - 7.89 (2 H, m), 7.41 - 7.66 (6 H, m), 7.31 (1 H, br. s.), 7.10 (1 H, br. s.), 6.74 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 4.13 (3 H, s), 3.73 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 3.47 (2 H, t, $J=10.4$ Hz), 2.42 (2 H, d, $J=13.7$ Hz), 1.72 - 1.90 (2 H, m)

Example 39

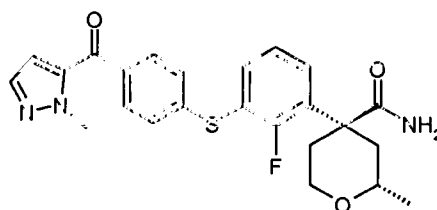


(2S,4R)-2-methyl-4-(3-(4-(1-methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

100

The compound of example 55, below, (77 mg, 0.18 mmol) was dissolved in a 5 mL solution of 4:1 TFA:T₂SO₄. The mixture was heated to 60 °C for 2h. The reaction was cooled, neutralized with 2.5N NaOH, extracted into ethyl acetate (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to 173 mg oil. The product was isolated by reverse phase chiral chromatography and obtained as a light-yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.79 (2 H, m, *J*=8.4 Hz), 7.57 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.31 - 7.50 (4 H, m), 7.27 (2 H, m, *J*=3.4 Hz), 7.12 (1 H, s), 6.75 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 4.06 (3 H, s), 3.81 - 3.88 (1 H, m), 3.39 - 3.51 (2 H, m), 2.55 - 2.61 (2 H, m), 1.54 - 1.64 (1 H, m), 1.24 - 1.33 (1 H, m), 1.10 (3 H, d, *J*=6.2 Hz).

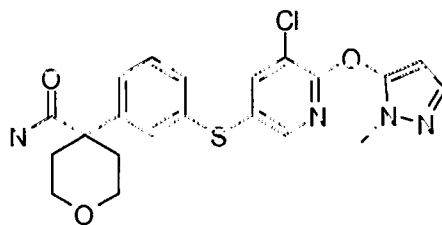
Example 40



15 (2*S*,4*R*)-2-methyl-4-(3-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazole-5-carbonyl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide

(2*S*,4*R*)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazole-5-carbonyl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitrile (150 mg, 0.36 mmol) was dissolved in a 5 mL solution of 4:1 TFA:H₂SO₄. The mixture was heated to 60 °C for 2h. The reaction was cooled, neutralized with 2.5N NaOH, extracted into ethyl acetate (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to 173 mg oil. The product was isolated by reverse phase chiral chromatography and obtained as a light-yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.83 (2 H, m, *J*=8.4 Hz), 7.59 - 7.65 (2 H, m), 7.51 - 7.57 (1 H, m), 7.36 (1 H, t, *J*=7.9 Hz), 7.29 (2 H, m, *J*=8.4 Hz), 7.09 - 7.18 (2 H, m), 6.81 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 4.11 (3 H, s), 3.80 - 3.88 (1 H, m), 3.63 - 3.78 (2 H, m), 2.44 (2 H, d, *J*=19.0 Hz), 1.73 - 1.87 (1 H, m), 1.43 - 1.52 (1 H, m), 1.13 (3 H, d, *J*=6.2 Hz). HRMS calc *M*+*H*: 454.1601, found 454.1603.

Example 41



**4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-ylthio)phenyl)-
tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

5

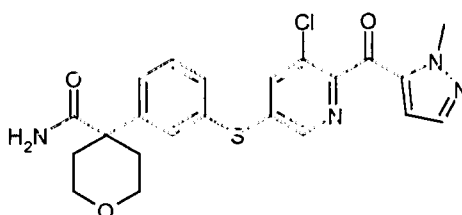
Step 1: Preparation of 1-methyl-1H-pyrazol-5-ol.

To a MeOH (6 mL) solution of methyl trans-3-methoxyacrylate (2.32 g, 20.0 mmol) was added methylhydrazine (0.92 g, 20.0 mmol). The reaction was stirred at 90 °C 18h. The mixture was cooled and concentrated to a semi-solid that was used without further purification. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.02 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 5.23 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 2.44 (dt, J=3.71, 1.86 Hz, 1 H).

Step 2: Preparation of 4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-ylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

A solution of 4-{3-[(5,6-dichloropyridin-3-yl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (310 mg, 0.809 mmol) and 1-methyl-1H-pyrazol-5-ol (120 mg, 0.41 mmol) in 12 mL of NMP was treated with cesium carbonate (255 mg, 0.783 mmol) and stirred at 110 °C for 1 hour. The reaction was cooled and the product isolated by reverse phase chromatography to a light-yellow solid (21 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (dd, J=8.42, 2.20 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.09 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 3.70 (dt, J=11.81, 3.98 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 2 H), 2.31 - 2.43 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H). HRMS calc M+H: 445.1101, found 445.1106.

Example 42

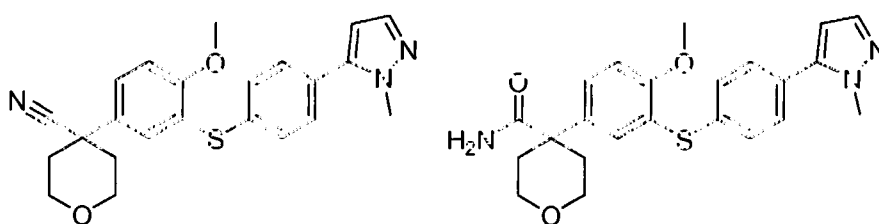


4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)pyridin-3-ylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

- 5 Under a nitrogen atmosphere, sodium hydride (27.2 mg, 0.679 mmol) was added to a mixture of 4-{3-[(5,6-dichloropyridin-3-yl)thio]phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (200 mg, 0.522 mmol), 1-methyl-1H-pyrazole-5-carbaldehyde (57.5 mg, 0.522 mmol), and 1,3-dimethylimidazolium chloride (20.8 mg, 0.157 mmol) in anhydrous DMF (6 mL). The reaction was heated at
- 10 65°C overnight. The reaction mixture was poured into ice water, and the pH was adjusted with acetic acid. The product was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and saturated sodium sulfate before drying over anhydrous sodium sulfate. Filtration and evaporation of the solvent under reduced a solid that was purified by reverse phase
- 15 chromatography to provide the desired product (4.4 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.93 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 3.42 - 3.58 (m, 2 H) 3.72 (dt, *J* = 11.44, 3.98 Hz, 2 H) 4.17 (s, 3 H) 6.71 (d, *J* = 2.20 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.41 - 7.51 (m, 3 H) 7.54 - 7.65 (m, 2 H) 7.84 (d, *J* = 2.20 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J* = 1.83 Hz, 1 H).

20

Examples 43 and 44



- 25 **4-(4-methoxy-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile**
- and

**4-(4-methoxy-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-
tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

143

Step 1: Preparation of 2-bromo-4-(bromomethyl)-1-methoxybenzene.

5 To a solution of 2-bromo-1-methoxy-4-methylbenzene (2.5g, 12mmol) in carbon tetrachloride (40mL) was added N-bromosuccinimide (2.77g, 15.5mmol) and benzoylperoxide (0.331g, 1.37mmol). After refluxing for 18hours, the reaction was cooled to ambient temperature, poured into water
10 (200mL) and extracted with methylene chloride (3 x 75mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (5:95, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (50:50, by volume), to provide the title
15 compound (2.71g) as an oil. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.91 (s, 3 H) 4.45 (s, 2 H) 6.86 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J*=8.40, 2.15 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).
LCMS : *m/z* [M-Br] 198.9, 200.9.

20 Step 2: Preparation of 2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)acetonitrile.

To a solution of 2-bromo-4-(bromomethyl)-1-methoxybenzene (2.71g, 9.68mmol) in anhydrous dimethylsulfoxide (30mL), under nitrogen, was added sodium cyanide (549mg, 10.6mmol). After 2 hours the reaction was poured
25 into 5% sodium chloride (200mL), extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (5:95, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (50:50, by volume), to provide the title compound (1.45g) as an oil. ¹H NMR
30 (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.69 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.90 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.51 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).
LCMS : *m/z* [M-CN] 198.9, 200.9.

35 Step 3: Preparation of 4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

To a solution of 2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)acetonitrile (500mg, 2.21mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (5mL), under argon, was added sodium hydride (186mg, 4.64mmol). After stirring for one hour 2-chloroethyl ether (0.556mL, 4.64mmol) was added and stirring was continued for 18 hours.

- 5 After which time the reaction was poured into water (150mL), extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure, to provide the title compound (662mg) as an oil. LCMS : m/z [MH+] 295.2, 297.2

10

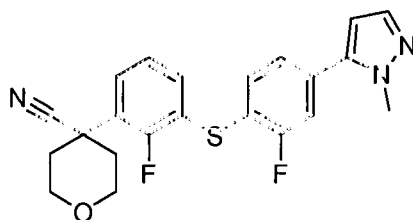
Step 4: Preparation of 4-(4-methoxy-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

- To a solution of 2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (635mg, 2.14mmol), under argon, in degassed 1,4-dioxane (10mL), was added S-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (498mg, 2.14mmol), palladium acetate (48mg, 0.214mmol), and bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (57.6mg, 0.107mmol) and sodium tert-butoxide (412mg, 4.29mmol). After heating to 100°C for 20min the reaction was cooled to room temperature and poured into water (200mL), and filtered.
- 15 The filtrate was extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (50:50, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (100:0, by volume), to provide the title compound (610mg) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.91 - 2.08 (m, 4 H) 3.34 (s, 3 H) 3.54 - 3.65 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.92 - 3.96 (m, 1 H) 3.96 - 4.00 (m, 1 H) 6.41 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.05 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=3.79 Hz, 2 H) 7.55 (dd, *J*=8.79, 2.93 Hz, 1 H).
- 25 30 LCMS : m/z [MH+] 406.2.

Step 5: Preparation of 4-(4-methoxy-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide.

To a solution of 4-(4-methoxy-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (100mg, 0.247mmol) in tert-butanol (3mL) was added potassium hydroxide. After heating to 70°C for 18 hours, the reaction was cooled to ambient temperature, poured into water (200mL), extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure, to provide the title compound (100mg) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.94 - 2.07 (m, 2 H) 2.27 - 2.31 (m, 1 H) 2.31 - 2.37 (m, 1 H) 3.70 - 3.79 (m, 4 H) 3.88 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 5.26 (br. s., 2 H) 6.31 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 6 H) 7.51 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H). LCMS : *m/z* [MH⁺] 424.2

Example 45



15

Step 1: Preparation of (4-bromo-3-fluorophenyl)(morpholino)methanone

To a solution of 4-bromo-3-fluorobenzoic acid (3.0g, 14mmol) in methylene chloride (50mL) was added 1-ethyl-3(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (3.41g, 1.3mmol), dimethylaminopyridine (502mg, 4.11mmol), and morpholine (1.22g, 14mmol). After stirring for 3 hours at ambient temperature the reaction was poured into water (300mL), washed with water (2x 100mL), and the organic dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure, to provide the title compound (3.68g) as an oil. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.31 - 3.92 (m, 3 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.40, 1.95 Hz, 1 H) 7.62 (dd, *J*=8.20, 6.64 Hz, 1 H). LCMS : *m/z* [MH⁺] 288.0, 290.0.

25

Step 2: Preparation of 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)ethanone.

To an ice-bath cooled solution of (4-bromo-3-fluorophenyl)(morpholino)methanone (3.14mg, 10.9mmol) in anhydrous

30

46
tetrahydrofuran (45mL), under argon, was added methylmagnesium chloride (1.22g, 16.4mmol). The reaction was stirred at ice bath temperature for 1 hour then allowed to warm to ambient temperature. The reaction was poured into water (350mL), extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure, to provide the title compound (2.8g) as a liquid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 7.52 - 7.77 (m, 3 H).

10 Step 3: Preparation of 5-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole.

To a solution of 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)ethanone (2.8g, 12mmol) in N,N-dimethylformamide (10mL) was added N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (3.45mL, 26mmol). The reaction was heated to reflux for three hours, cooled to room temperature, treated with methyl hydrazine (2.5mL, 46mmol), and heated to 75°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (20:80, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (60:40 by volume), to provide the title compound (1.66g) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.91 (s, 3 H) 6.34 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=8.01, 1.76 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.99, 1.95 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.65 (dd, *J*=8.20, 7.03 Hz, 1 H). LCMS : *m/z* [MH⁺] 255.0, 257.0.

25

Step 4: Preparation of S-2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate.

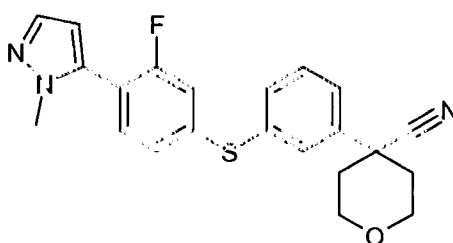
To a solution of 5-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole (120mg, 0.470mmol) in degassed, anhydrous 1,4-dioxane (13mL), under argon, was added palladium acetate (8.1mg, 0.036mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (9.7mg, 0.018mmol), cesium carbonate (234mg, 0.719mmol), and triisopropylsilane thiol (205mg, 0.231mL, 1.08mmol). The reaction was heated to 95°C for 45 minutes, cooled to room

temperature, and treated with acetic anhydride (1.5mL) and stirred for 18 hours. The reaction was filtered, and the filtrate was extracted with ethyl acetate (3 x 75mL), washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate:heptane (5:95, by volume) changing to ethyl acetate:heptane (40:60 by volume), to provide the title compound (50mg) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.50 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.38 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.51 (dd, *J*=8.30, 6.93 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H). LCMS : *m/z* [MH⁺] 251.1

Step 5: Preparation of 4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile.

To a solution of S-2-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl ethanethioate (100mg, 0.400mmol) in degassed, anhydrous 1,4-dioxane (3mL), under argon, was added, ((2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile) (119mg, .0400mmol), palladium acetate (13.7mg, 0.060mmol), and bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (21.5mg, 0.040mmol), and cesium carbonate (391mg, 1.20mmol). After heating to 85°C for 18hours the reaction was cooled to room temperature, filtered and purified by reverse phase HPLC, to provide the title compound (44mg) as a glassy solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.22 Hz, 3 H) 1.72 (dd, *J*=13.18, 10.98 Hz, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.19 (dt, *J*=13.36, 1.19 Hz, 1 H) 2.28 (dt, *J*=13.45, 2.24 Hz, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 4.00 - 4.06 (m, 1 H) 6.52 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.33 - 7.51 (m, 4 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H). LCMS : *m/z* [MH⁺] 425.1.

Example 46

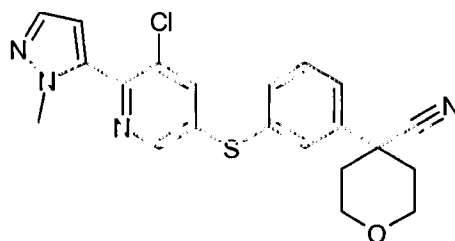


108

4-(3-[[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

To a solution of 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (50 mg, 0.12 mmol) in 3 mL dichloromethane was added pyridine (0.099 mL, 1.22 mmol) followed by trifluoroacetic anhydride (0.119 mL, 0.854 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature and evaporated to a residue. Purification by reverse phase chromatography provided the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.42- 7.75 (6 H, m), 7.27 (1 H, dd, *J*=10.6, 1.6 Hz), 7.16 (1H, dd, *J*=8.1, 1.6 Hz), 6.39 (1 H, d, *J*=1.5 Hz), 3.95 - 4.09 (2 H, m), 3.58 - 3.78 (5 H, m), 2.01 - 2.20 (4 H, m)

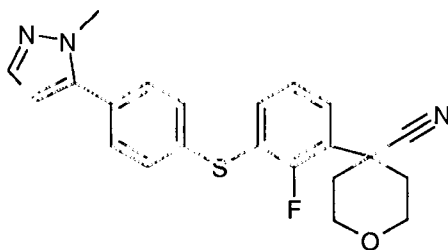
Example 47



4-(3-[[5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

To a solution of 4-(3-[[5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (35 mg, 0.082 mmol) in 3 mL dichloromethane was added pyridine (0.066 mL, 0.82 mmol) followed by trifluoroacetic anhydride (0.08 mL, 0.574 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature and evaporated to a residue. Purification by reverse phase chromatography provided the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.53 (1 H, d, *J*=1.8 Hz), 8.01 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 7.73 (1 H, br. s.), 7.47 - 7.68 (4 H, m), 6.66 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 3.95 - 4.08 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.57 - 3.73 (2H, m), 2.00 - 2.21 (4 H, m)

Example 48



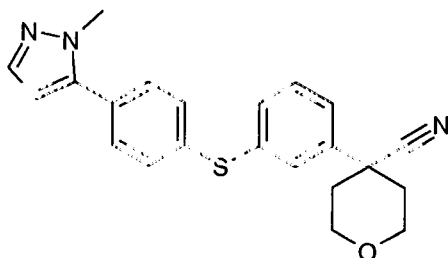
149

4-(2-fluoro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

- 5 To a solution of 4-(2-fluoro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (30 mg, 0.073 mmol) in 3 mL dichloromethane was added pyridine (0.059 mL, 0.73 mmol) followed by trifluoroacetic anhydride (0.071 mL, 0.511 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature and evaporated to a residue.
- 10 Purification by reverse phase chromatography provided the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.27 - 7.64 (8 H, m), 6.44 (1 H, d, *J*=1.8 Hz), 4.01 (2 H, dd, *J*=12.1, 2.6 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.69 (2 H, t, *J*=11.4 Hz), 2.03 - 2.29 (4 H, m)

15

Example 49

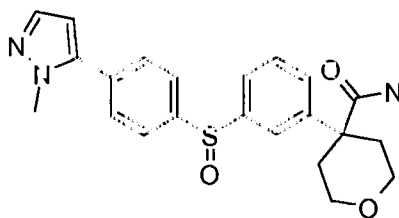


4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

- 20 To a solution of 4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (50 mg, 0.13 mmol) in 3 mL dichloromethane was added pyridine (0.103 mL, 1.27 mmol) followed by trifluoroacetic anhydride (0.124 mL, 0.889 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature and evaporated to a residue. Purification
- 25 by reverse phase chromatography provided the title compound. ¹H NMR (400

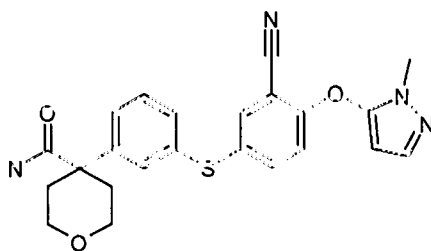
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.28- 7.65 (9 H, m), 6.43 (1 H, d, $J=1.8$ Hz), 3.93 - 4.10 (2H, m), 3.85 (3 H, s), 3.53 - 3.74 (2 H, m), 1.96 - 2.19 (4 H, m)

150

Example 50**4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]sulfinyl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide**

187.2 mg of 4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide and 2 mls of 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol were placed in an oven dried vial. 40 ul of hydrogen peroxide was added and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with the addition of 8 mls methylene chloride and 2 mls of 5% aqueous sodium thiosulfate. The reaction mixture was stirred for 10 minutes then washed with water, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated and purified by reverse phase chromatography. The product fractions were diluted into ethyl acetate, extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated and vacuum dried to give 175 mg of product. HRMS(M+H) calc 410.1538, found 410.1511. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74 - 1.85 (m, 2 H) 2.45 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H) 3.47 (t, $J=11.01$ Hz, 2 H) 3.73 (dt, $J=11.55, 3.49$ Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 6.47 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=5.10$ Hz, 2 H) 7.61 (td, $J=4.43, 1.61$ Hz, 1 H) 7.70 (ddd, $J=8.46, 2.15, 2.01$ Hz, 2 H) 7.83 (dt, $J=8.39, 1.98$ Hz, 3 H).

Example 51



(S)

4-[3-({3-cyano-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

5 Step 1: preparation of 5-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)benzonitrile

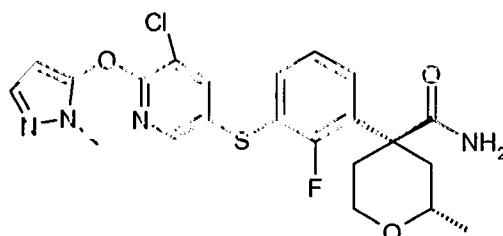
A solution of 2-fluoro-5-iodobenzonitrile (100 mg, 0.405 mmol) and 2-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (63.6 mg, 0.648 mmol) in 5 mL of 1-methyl-2-pyrrolidinone was treated with cesium carbonate (396 mg, 1.22 mmol) and stirred at 110 °C for 2 hour. The reaction was diluted with 50 mL water and
10 extracted with 2 x 50mL ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 50 mL water, 50mL brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to afford crude material. Purification by normal phase chromatography provided the title compound as a white solid (93 mg). LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (6 min gradient) 4.74 min [(M+H)⁺ = 326]. ¹H
15 NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.33 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 8.04 (1 H, dd, *J*=8.9, 2.2 Hz), 7.45 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=8.9 Hz), 5.99 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 3.67 (3 H, s)

20 Step 2: preparation of 4-[3-({3-cyano-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

4-[3-[(triisopropylsilyl)thio]phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (131 mg, 0.332 mmol), 5-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)benzonitrile (90 mg, 0.28 mmol), bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether (7.5 mg, 0.014 mmol), and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (19.6 mg, 0.017 mmol) were placed in
25 a flask and evacuated/argon filled three times. Anhydrous 1,4-dioxane (2 mL) was then added, followed by the addition of 0.554 mL of 2 M aqueous cesium carbonate (argon saturated). The reaction was heated at 80 °C for four hours and cooled to room temperature. The reaction mix was diluted with 50 mL water and washed with 2 x 50 mL ethyl acetate. The combined organic layers
30 were washed with 50 mL water, 50 mL brine, dried over magnesium sulfate,

filtered, and evaporated to afford crude material. Purification by normal phase chromatography provided the title compound as a white solid (41 mg). LC/MS 5-100% acetonitrile/tfa-water/tfa (6 min gradient) 4.46 min [(M+H)⁺ = 435]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.92 (1 H, d, *J*=2.4 Hz), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.9, 2.2 Hz), 7.31 - 7.51 (4 H, m), 7.12 - 7.31 (3 H, m), 7.07 (1 H, br. s.), 5.98 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 3.61 - 3.82 (5 H, m), 3.45 (2 H, t, *J*=10.5 Hz), 2.39 (2 H, d, *J*=13.7 Hz), 1.68 - 1.87 (2 H, m).

Example 52



(2S,4R)-4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-ylthio)-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

Step 1: Preparation of 1-methyl-1H-pyrazol-5-ol

To a solution of 3-methoxyacrylic acid methyl ester (2.44 g, 20 mmol) in methanol (6 ml) was added methylhydrazine (921 mg, 20 mmol). The reaction was stirred at 90 °C for 12 hours then cooled to room temperature and concentrated to give the crude product as an off-white semi-solid (2.97 g, 96.8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H), 5.31 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H).

Step 2: Preparation of 5-bromo-3-chloro-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridine

To a solution of 5-bromo-2,3-dichloropyridine (3.22 g, 14 mmol) and 1-methyl-1H-pyrazol-5-ol (1.4 g, 14 mmol) in DMF (4 ml) was added cesium carbonate (13.9 g, 42 mmol). The reaction was stirred 3 hours at 100 °C, then diluted with ethyl acetate (50 ml) and washed with water (1 x 50 ml) and brine (1 x 50 ml). The organic phase was dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was evaporated to give the crude product as an oil that solidified upon

standing (3.2 g, 79%). LC/MS (5%-95% CH₃CN:H₂O) gradient over 5 minutes: 2.89 min. 289 M+H.

Step 3: Preparation of S-5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-yl ethanethioate

- Placed 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride (202 mg, 0.276 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (77.1 mg, 0.139 mmol) in flask under nitrogen followed by addition of 5-bromo-3-chloro-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridine (1.60 g, 5.5 mmol) in 20 mL 1,4-dioxane.
- The reaction was degassed for 15min. followed by the addition of triisopropylsilanethiol (1.17 mg, 6.16 mmol) and 1.0 M potassium t-butoxide in THF (6.10 mL, 684 mg, 6.10 mmol). The mixture was heated at 92 °C for 3h. Added 1.0 M potassium-t-butoxide (6.0 mL, 6.0 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride (202 mg, 0.276 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (77.1 mg, 0.139 mmol). Heated reaction to reflux for 4 h. The mixture was cooled to room temperature. Sat. NH₄Cl (30 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (30mL). The organic layer was collected. A solution of TBAF (1.0M in THF) (7.65 mL, 2.00 g, 7.65 mmol) was added and stirred for 10 min. Acetic anhydride was added and the reaction was stirred at room temperature for 10 min. The mixture was poured into water and extracted with diethyl ether (2x30mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Purification over silica afforded the title compound as a light yellow solid (210 mg, 13%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.27 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.05 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=2.39 Hz), 6.14 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 3.64 (s, 5 H).

Step 4: Preparation of (2S,4R)-4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-ylthio)-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

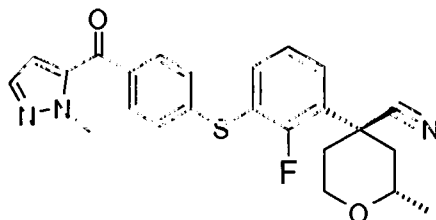
- To a degassed dioxane (3mL) solution of (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (231 mg, 0.775 mmol) and S-5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-yl ethanethioate (220 mg,

0.775 mmol) was added DPEphos (42 mg, 0.078 mmol) and palladium (II) acetate (27 mg, 0.116 mmol). To this was added degassed 2N Cs₂CO₃. The vial was sealed under N₂ and heated to 90 °C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, quenched with 25 mL water, extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL), combined extracts, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to a tan oil. The product was isolated by reverse phase chromatography. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.31 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 6.11 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J=12.08, 2.93 Hz, 1 H), 3.68 - 3.80 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.26 (d, J=13.54 Hz, 1 H), 2.16 (br. s., 1 H), 1.99 (td, J=12.90, 4.58 Hz, 1 H), 1.70 (dd, J=13.18, 10.98 Hz, 1 H), 1.18 (d, J=6.22 Hz, 3 H)

Step 5: Preparation of (2S,4R)-4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-ylthio)-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

(2S,4R)-4-(3-(5-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yloxy)pyridin-3-ylthio)-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (77 mg, 0.17 mmol) was dissolved in a 5 mL solution of 4:1 TFA:T₂SO₄. The mixture was heated to 90 °C for 2h. The reaction was cooled, neutralized with 2.5N NaOH, extracted into ethyl acetate (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to 100 mg oil. The product was isolated by reverse phase chiral chromatography. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 - 8.22 (m, 1 H), 8.11 - 8.15 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.06 - 7.23 (m, 3 H), 6.08 - 6.12 (m, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 1.34 - 1.45 (m, 1 H), 1.19 - 1.25 (m, 1 H), 1.03 - 1.10 (m, 3 H).

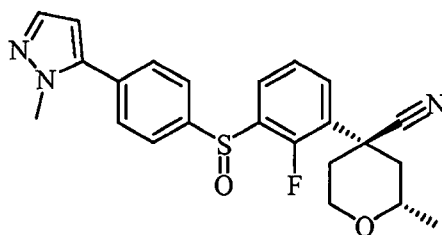
Example 53



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

To a degassed dioxane (3mL) solution of (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorophenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (286 mg, 0.959 mmol) and S-4-(1-methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)phenyl ethanethioate (250 mg, 0.959 mmol) was added DPEphos (51.7 mg, 0.096 mmol) and Pd(II)(OAc)₂ (33 mg, 0.144 mmol). To this was added degassed 2N Cs₂CO₃ (2 mL). The vial was capped under N₂ and heated to 90 °C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, quenched with 25 mL water, extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL), combined extracts, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to a tan oil (620 mg). The product was isolated by reverse phase chiral chromatography and obtained as a light-yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.81 (d, *J*=8.42 Hz, 3 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.37 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.42 Hz, 2 H), 6.75 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 3.68 - 3.81 (m, 2 H), 2.28 (dt, *J*=13.18, 2.20 Hz, 1 H), 2.19 (dt, *J*=13.54, 1.10 Hz, 1 H), 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 1.73 (dd, *J*=13.18, 10.98 Hz, 1 H), 1.14 - 1.22 (m, 3 H). HRMS calc M+H: 436.1495, found 436.1494.

Example 54



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylsulfinyl)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-2-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (70 mg, 0.17 mmol, 1eq) was dissolved in hexafluoroisopropanol (10.0 mL). Hydrogen peroxide 30% (4.0 mL, 40 mmol) was added to the solution and stirred for 24hrs. The reaction mixture was diluted with brine (10 mL) and ethyl acetate (15 mL) and the layers separated. The organic phase was concentrated under vacuum to an oil. The oil was purified by reverse phase chromatography to obtain the desired

product (70.0mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16 (dd, J=6.22, 3.29 Hz, 3 H) 1.60 - 1.77 (m, 2 H) 1.92 - 2.03 (m, 2H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.00 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.56 (t, J=8.05 Hz, 1H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.73 - 7.84 (m, 4 H) 7.89 (t, J=6.22 Hz, 1 H). ES-HRMS *m/z* 424.1504 (M+H calcd: 424.1495).

56

Using the procedures and the general schemes disclosed above, the following compounds were also prepared:

Ex #	IUPAC NAME	NMR data
55	4-(2-chloro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.96 - 2.07 (m, 2 H) 2.33 (ddd, J=13.29, 5.64, 2.55 Hz, 2 H) 2.53 (d, J=4.57 Hz, 3 H) 3.54 - 3.63 (m, 2 H) 3.81 (ddd, J=11.23, 8.19, 2.82 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 6.48 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=7.79, 1.34 Hz, 1 H) 7.04 (q, J=4.39 Hz, 1 H) 7.35 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 4 H) 7.61 (ddd, J=8.46, 2.15, 2.01 Hz, 2 H).
56	4-(3-([4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluorophenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.04 - 2.13 (m, 2 H) 2.34 - 2.41 (m, 2 H) 3.75 (d, J=1.37 Hz, 3 H) 3.76 - 3.87 (m, 4 H) 5.28 (br. s., 2 H) 6.97 (dd, J=10.16, 1.76 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.01, 1.76 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.45 (d, J=1.17 Hz, 3 H) 7.51 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H); ES-HRMS <i>m/z</i> 446.1202 (M+H calc.: 446.1105).
57	4-(3-([4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.03 - 2.12 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 7 H) 5.24 (br. s., 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 7 H) 7.48 - 7.49 (m, 1 H) 7.50 (s, 1 H); ES-HRMS <i>m/z</i> 428.1299 (M+H calc.: 428.1199).
58	4-[3-({3-fluoro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.74 - 1.87 (m, 2 H), 2.36 - 2.45 (m, 2 H), 3.46 (br. s., 2 H), 3.65 - 3.77 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 6.63 - 6.69 (m, 1 H), 7.04 (d, J=9.52 Hz, 3 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.51 (dd, J=19.76, 5.12 Hz, 6 H)
59	4-(3-([4-(4-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 2.38 (d, J=13.13 Hz, 2 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 3.43 (t, J=10.62 Hz, 2 H) 3.71 (d, J=11.71 Hz, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 1 H) 7.25 - 7.45 (m, 7 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 2 H)

60	4-(3-([4-(4-bromo-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1.71 - 1.83 (m, 2 H) 2.39 (d, J=13.18 Hz, 2 H) 3.44 (t, J=11.71 Hz, 2H) 3.72 (d, J=11.71 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.18 - 7.30 (m, 2 H) 7.33 - 7.48 (m, 4 H) 7.65 - 7.73 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)
61	4-[3-([5-chloro-6-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]pyridin-3-yl]thio)-2-fluorophenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1.86 - 2.06 (m, 2 H) 2.16 (s, 1 H) 2.30 (d, J=13.91 Hz, 2 H) 3.60 - 3.74 (m, 5 H) 3.96 (s, 1 H) 6.91 - 7.03 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.50 - 7.66 (m, 7 H) 8.08 - 8.19 (m, 1 H).
62	4-[3-([4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile	1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 3.24 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.18 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.38 - 7.60 (5 H, m), 7.25 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.06 - 7.18 (1 H, m), 3.93 - 4.06 (2 H, m), 3.57 - 3.71 (2 H, m), 1.97 - 2.16 (4 H, m)
63	4-[3-([2,5-difluoro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 2.40 (d, J=13.91 Hz, 2 H), 3.46 (t, J=10.25 Hz, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.77 (d, J=4.39 Hz, 1 H), 7.03 (br. s., 1 H), 7.23 (br. s., 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.61 (m, 5 H)
64	4-[3-([3-methoxy-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl]thio)phenyl]-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 2.36 - 2.42 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 3.41 (t, J=10.25 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.63 - 3.78 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 6.48 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.33 - 7.57 (m, 6 H) 7.63 (d, 1 H)
65	4-[3-([3-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl]thio)phenyl]-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 7.37 - 7.73 (7 H, m), 7.16 - 7.35 (2 H, m), 6.55 (1 H, d, J=2.2 Hz), 4.15 (3 H, s), 3.64 - 3.81 (2 H, m), 3.45 (2 H, t, J=10.2 Hz), 2.52 - 2.60 (3 H, m), 2.40 (2 H, d, J=13.5 Hz), 1.75 - 1.95 (2 H, m)

66	4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 1.81 (d, <i>J</i> =2.93 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> =13.17 Hz, 2 H), 3.26 (s, 1 H), 3.48 (t, <i>J</i> =10.61 Hz, 2 H), 3.73 (d, <i>J</i> =11.71 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 6.76 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.27 (br. s., 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i> =3.29 Hz, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.88 - 7.99 (m, 3 H)
67	4-[3-({2-fluoro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.35 - 7.76 (7 H, m), 7.25 (1 H, br. s.), 6.99 - 7.18 (2 H, m), 6.82 (1 H, d, <i>J</i> =2.0 Hz), 4.08 (3 H, s), 3.73 (2 H, d, <i>J</i> =11.7 Hz), 3.47 (2 H, t, <i>J</i> =11.4 Hz), 2.41 (2 H, d, <i>J</i> =13.7 Hz), 1.74 - 1.92 (2 H, m)
68	4-[3-({2-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.89 (1 H, d, <i>J</i> =1.6 Hz), 7.41 - 7.77 (6 H, m), 7.26 (1 H, br.s.), 7.05 (1 H, br. s.), 6.73 - 6.93 (2 H, m), 4.07 (3 H, s), 3.74 (2 H, d, <i>J</i> =11.7 Hz), 3.40 - 3.59 (2 H, m), 2.43 (2 H, d, <i>J</i> =12.3 Hz), 1.76 - 1.94 (2 H, m)
69	4-[3-({6-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]pyridin-3-yl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.82 - 2.02 (m, 2 H), 2.43 - 2.58 (m, 2 H), 3.51 - 3.65 (m, 2 H), 3.78 - 3.91 (m, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 7.08 - 7.20 (m, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 3 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 8.04 - 8.15 (m, 1 H), 8.55 - 8.68 (m, 1 H)
70	4-[3-({2-methoxy-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.70 - 1.92 (m, 2 H), 2.24 - 2.47 (m, 2 H), 3.48 (t, <i>J</i> =10.25 Hz, 2 H), 3.62 - 3.81 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.67 - 6.90 (m, 2 H), 7.04 (br. s., 1 H), 7.13 - 7.29 (m, 1 H), 7.29 - 7.69 (m, 7 H)
71	4-[3-({3-methoxy-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.62 - 1.91 (m, 2 H), 2.26 - 2.47 (m, 2 H), 3.48 (t, <i>J</i> =10.25 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.67 - 3.81 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 6.50 (d, <i>J</i> =2.20 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> =8.05 Hz, 1 H), 6.86 - 7.12 (m, 2 H), 7.11 - 7.63 (m, 7 H)

72	N-methyl-4-[3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.83 (br. s., 2 H), 2.37 (d, <i>J</i> =14.64 Hz, 2 H), 2.52 (d, <i>J</i> =5.12 Hz, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 3.69 (d, <i>J</i> =11.71 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 6.73 (s, 1 H), 7.27 (m, <i>J</i> =8.78 Hz, 2 H), 7.44 (dd, <i>J</i> =10.61, 3.29 Hz, 4 H), 7.56 (s, 2 H), 7.77 (m, <i>J</i> =8.78 Hz, 2 H)
73	(2S,4R)-4-(3-{{4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}-2-fluorophenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.08 (d, <i>J</i> =6.59 Hz, 3 H) 1.42 (t, 1 H) 1.77 (td, <i>J</i> =13.00, 4.76 Hz, 1 H) 2.34 - 2.45 (m, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.79 (dd, <i>J</i> =11.71, 3.66 Hz, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> =5.86 Hz, 2H) 7.25 - 7.33 (m, 3 H) 7.38 (t, <i>J</i> =6.22 Hz, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.64 (s, 1 H)
74	(2S,4S)-4-(4-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.19 (d, <i>J</i> =6.25 Hz, 3 H) 2.05 (dd, <i>J</i> =14.27, 10.55 Hz, 1 H) 2.31 - 2.39 (m, 3 H) 3.35 - 3.51 (m, 2 H) 3.81 - 3.97 (m, 4 H) 6.33 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 6 H) 7.56 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1 H)
75	(2R,4S)-4-(4-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.09 (d, <i>J</i> =5.86 Hz, 3 H) 1.20 - 1.31 (m, 2 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 2.51 - 2.59 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =8.05 Hz, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.43 - 7.54 (m, 4 H) 7.64 - 7.74 (m, 1 H)
76	4-(3-{{4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 7 H) 5.25 (br. s., 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 7 H) 7.46 - 7.49 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H); ES-HRMS <i>m/z</i> 472.0796 (M+H calc.: 472.0694).
77	(2S,4S)-4-(4-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.13 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H) 1.84 - 2.05 (m, 1 H) 2.18 - 2.29 (m, 3 H) 3.31 - 3.42 (m, 2 H) 3.85 (dd, <i>J</i> =4.30, 1.95 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 5.08 (br. s., 1 H) 5.25 (br. s., 1 H) 6.31 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1 H) 7.18 (t, <i>J</i> =8.70 Hz, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 6 H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1 H)

78	4-(3-{[4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluorophenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 2.42 (d, J=13.18 Hz, 2 H) 3.46 (t, J=10.98 Hz, 2H) 3.66 - 3.76 (m, 5 H) 7.05 - 7.17 (m, 3 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.51 (m, 4 H) 7.56 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H)
79	(2S,4S)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.54 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.32 (5 H, m), 7.22-7.28 (1, H, m), 7.17 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.32 (1H, d, J=1.9 Hz), 5.50 (1 H, br.s), 3.92-3.99 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.48-3.59 (2 H, m), 2.28-2.43 (H, m), 1.99 (1 H, dd, J=14.1, 11.4 Hz), 1.20 (3 H, d, J=6.2 Hz)
80	2,2-dimethyl-4-(3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.06 - 1.29 (m, 6 H) 1.43 (s, 1 H) 2.74 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 3.41 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.40 (s, 1 H) 6.27 - 6.50 (m, 2 H) 6.87 (br. s., 1 H) 6.98 (br. s., 2 H) 7.31 - 7.53 (m, 6 H)
81	(2S,4S)-2-methyl-4-(3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (d, J=6.14 Hz, 3 H) 1.97 (dd, J=14.00, 11.26 Hz, 2 H) 2.24 - 2.34 (m, 1 H) 2.24 - 2.34 (m, 2H) 3.42 (td, J=10.41, 6.14 Hz, 2 H) 3.87 (dd, J=4.10, 2.05 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 5.17 (br. s., 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 6.31 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.38 (d, J=3.07 Hz, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.41 - 7.43 (m, 1 H) 7.51 (d, J=1.71 Hz, 1 H)
82	(2R,4S)-2-methyl-4-(3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.25 - 1.32 (m, 2 H) 1.27 (d, J=2.73 Hz, 3 H) 1.71 (dd, J=13.48, 11.09 Hz, 1 H) 2.01 - 2.13 (m, 2H) 3.89 - 3.99 (m, 4 H) 4.11 (dd, J=3.93, 2.22 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 7 H) 7.53 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H)
83	(2R,4R)-2-methyl-4-(3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (d, J=6.14 Hz, 3 H) 1.26 (s, 1 H) 2.08 (dd, J=14.34, 10.58 Hz, 1 H) 2.34 - 2.50 (m, 2 H) 3.43 - 3.55 (m, 2 H) 3.89 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 6.33 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 8 H) 7.54 (d, J=2.05 Hz, 1 H)

60

84	(2S,4S)-2-methyl-4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.91 (dd, J=13.91, 10.98 Hz, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 3.34 (dd, J=9.88, 5.49 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 6.42 (s, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H) 7.48 - 7.60 (m, 5 H)
85	4-[3-([2-cyano-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl]thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.25 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.93 (1 H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.47 - 7.70 (5 H, m), 7.30 (1 H, s), 7.02 - 7.19 (2 H, m), 6.88 (1 H, d, J=2.2 Hz), 4.03 (3 H, s), 3.66 - 3.81 (2 H, m), 3.47 (2 H, t, J=10.4 Hz), 2.43 (2 H, d, J=13.5 Hz), 1.76 - 1.92 (2 H, m)
86	N-ethyl-4-(3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ ppm 7.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.43 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (d, J = 13.8, 2H), 1.90 (td, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). APCI+= 422.
87	4-(2-chloro-3-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.35 (d, J=13.96 Hz, 2 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 3.82 (ddd, J=11.21, 7.99, 2.82 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 6.48 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.95 (br. s., 1 H) 6.97 (dd, J=8.06, 1.34 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 2H) 7.51 (ddd, J=8.46, 2.15, 2.01 Hz, 2 H) 7.62 (ddd, J=8.53, 2.28, 2.08 Hz, 2 H).
88	4-(3-([2-cyano-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 2.32 - 2.44 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 3.45 (t, 2 H) 3.71 (d, J=14.46 Hz, 2 H) 6.49 (d, J=1.46 Hz, 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 7.17 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 4 H) 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 8.07 (d, J=1.46 Hz, 1 H)
89	4-(3-([3-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]sulfinyl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 2.46 (d, J=13.43 Hz, 2 H) 3.47 (t, J=10.34 Hz, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.69 - 3.77 (m, 2 H) 6.37 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.51 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=5.10 Hz, 2 H) 7.64 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 1 H) 7.80 (dd, J=8.06, 1.88 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.99 (d, J=1.88 Hz, 1 H)

161

BIO DATA**ASSAYS FOR ALLERGIC AND NON ALLERGIC AIRWAYS DISEASES****5 Fluorescence Intensity 5-LOX Enzyme Assay**

The enzyme assay is based on the oxidation of the non-fluorescent compound 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA) to the fluorescent 2',7'-dichlorofluorescein by 5-LOX in an arachidonic acid-dependent reaction. Ester cleavage of the acetate groups of the substrate H2DCFDA must occur prior to oxidation. This is achieved through use of a crude cell lysate preparation of recombinant human 5-LOX. The enzyme assay (40 L) contained 50 mM Tris (pH 7.5), 2 mM CaCl₂, 2 mM EDTA, 3 μM arachidonic acid (Nu-Chek Prep; #S-1133), 10 μM ATP, 10 μM H2DCFDA (Invitrogen; #D399), inhibitor (varying concentration) and recombinant human 5-LOX enzyme (1.25 μL crude lysate per well).

Inhibitors (dissolved in DMSO) were plated into a 384-well assay plate (Corning #3654) at 1 μL followed by a 20 μL addition of a solution containing 5-LO enzyme and H2DCFDA. Enzyme and H2DCFDA were pre-incubated for 5 min to allow time for acetate group cleavage of the dye prior to addition to the assay plate. After a 10 min pre-incubation of inhibitor and enzyme/dye mix, the assay was initiated by the addition of a substrate solution containing arachidonic acid and ATP. The enzymatic reaction was run for 20 min at room temperature and terminated by the addition of 40 μL of acetonitrile. Assay plates were read in a plate reader using standard wavelengths for fluorescein. IC₅₀s of inhibitors were calculated using a 4-parameter fit using 7 inhibitor concentrations in duplicate with 3-fold serial dilutions. Controls on each plate included no inhibitor (zero percent effect) and 25 μM CJ-13610 (one hundred percent effect). The highest inhibitor concentration tested was typically 25 μM. The final DMSO concentration in the assay was 2.5%.

Human Whole Blood Assay

Human whole blood is collected in 10 ml heparin tubes (Vacutainer, Becton Dickinson). Collected blood is pooled and 80μL is dispensed into each well of

384 well polypropylene plates. A PlateMate is used to add 2 μ L of compound solution in DMSO to the 80 μ L of blood in the polypropylene plates. The plate, with blood and compound added, is incubated at room temperature for 10 minutes. 2 μ L of a calcimycin (800ng/ml) (A23187 C-7522, Sigma) and
5 arachidonic acid (30 μ M) (NU-Chek PREP, INC. S-1133) solution in 60% ethanol is then added to the blood using a Micromultidrop. The plates are then incubated at 37°C in a shallow water bath for 15 minutes. Plates are then spun at 800g for 10 minutes at 4°C. Supernatant is removed and assayed by Elisa (Caymen Chemical).

10

Eicosanoid production from human whole blood:

Human whole blood was collected from healthy or asthmatic human donors in 10 ml heparinized tubes (Vacutainer tubes; Becton Dickenson, Franklin Lakes, NJ). Collected blood was pooled and 80 μ L was dispensed into each
15 well of 384 well polypropylene plates using a Multi-Drop™ 384-well dispenser (Titertek, Huntsville, Alabama). Varying concentrations of compounds were dissolved in DMSO then 2 μ L/well was added to the blood using a PlateMate Plus™ automated pipetting station (Matrix Technologies, Hudson, NH). The compounds were preincubated with the blood at room temperature for 10
20 minutes followed by stimulation with 40 μ M calcium ionophore (A23187, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, Cat. # C-7522) and 30 μ M arachidonic acid (S-1133, NU-Chek PREP, Inc., Elysian, MN, Cat. # S-1133) dissolved in 60% ethanol. After 15 min incubation at 37°C in a shallow water bath, the blood was centrifuged at 800g for 10 minutes at 4°C, the supernatants
25 collected, and leukotriene and prostaglandin levels measured by ELISA according to the manufacturer's directions (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI). The assay was performed at a final concentration of 2.5% DMSO.

Carrageenan-induced eicosanoid production in the rat air pouch:

30 Male Lewis rats (175 - 200 g), Charles River Laboratories, Wilmington, MA) were used in the study. Air pouches were produced by subcutaneous injection of 20 ml of sterile air into the intrascapular area of the back. Pouches were allowed to develop for 1 day. Animals (6 per group) were fasted with free access to water for 16 to 24 hours prior to drug administration. Drugs or

16

vehicle were administered by gavage 1 hour prior to injection of 2 ml of a 1% suspension of carrageenan (FMC BioPolymer, Philadelphia, PA, Cat. # GP209-NF) dissolved in saline into the pouch. At 3 hours post-carrageenan injection, 1 ml of 50 µg/ml calcium ionophore in saline (A23187, Sigma Chemical Co, St. Louis, M, Cat. #C-7522) was injected into the pouch and the pouch fluid collected 10 minutes later by lavage. The fluid was centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes at 4°C, and the supernatants were collected for analysis. Leukotriene and prostaglandin levels were quantitated by ELISA according to the manufacturer's directions (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI).

Results obtained in the assays for allergic and non allergic airways diseases are reported in Table III, below.

Example #	(a)	(b)	(c)
1	89.7	76.5	50.5
2	660	196	0
3	102	179	n.a.
4	12.5	260	n.a.
5	15.9	410	n.a.
6	86.1	225	n.a.
7	38.6	78.5	n.a.
8	14	253	n.a.
9	14.8	208	n.a.
10	287	294	5
11	386	260	69
12	454	267	n.a.

13	54	119	1
14	110	447	n.a.
15	264	365	68.5
16	67.9	331	0
17	146	962	83
17(7)	126	256	n.a.
18	369	596	n.a.
19	114	996	95.3
19(10)	50.5	480	n.a.
20	225	448	91
21	567	859	96
22	16.4	185	99.5
23	39.8	314	76

165

24	692	150	32
25	32.9	83.6	n.a.
26	28.4	690	n.a.
27	19.8	138	100
27(2)	331	123	100
28	21	227	100
28(2)	38.9	42.2	n.a.
29	14.9	265	100
29(2)	30	62.5	100
30	14	200	n.a.
30(2)	113	55.7	95
31	15.5	337	n.a.
31(1)	21.5	59.8	96
32	16.8	232	n.a.
32(1)	151	107	93
33	110	492	76
34	40.2	549	99.5
35	313	769	n.a.
36	166	466	n.a.
37	60.7	394	n.a.
38	469	646	n.a.
39	23.8	407	66
40	21.9	407	96

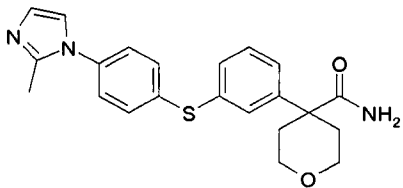
41	277	405	98
42	737	851	n.a.
43	575	913	n.a.
44	138	866	n.a.
45	84	33	n.a.
46	4130	539	0
47	7770	676	n.a.
48	387	124	38
49	2710	999	n.a.
50	25000	n.a.	12
51	554	203	77
52	20.7	272	100
52(4)	29.1	118	97
53	65.7	350	94
54	447	1160	n.a.
55	357	1240	64
56	43.2	472	62
57	85.1	514	62
58	156	1140	0
59	816	890	n.a.
60	608	1400	n.a.
61	327	2160	n.a.
62	2160	1490	n.a.

166

63	256	1260	n.a.	77	6380	n.a.	n.a.
64	470	8270	n.a.	78	153	1380	n.a.
65	81.3	1060	n.a.	79	3310	n.a.	n.a.
66	25000	n.a.	n.a.	80	3540	n.a.	n.a.
67	209	1210	n.a.	81	7560	n.a.	n.a.
68	803	2480	n.a.	82	1200	530	n.a.
69	1590	3350	n.a.	83	10300	n.a.	n.a.
70	740	3130	n.a.	84	2230	n.a.	n.a.
71	430	1980	n.a.	85	2750	n.a.	n.a.
72	109	6360	n.a.	86	324	565	n.a.
73	13.4	672	n.a.	87	1100	1010	n.a.
74	25000	n.a.	n.a.	88	3220	1170	n.a.
75	12200	n.a.	n.a.	89	25000	n.a.	n.a.
76	108	727	n.a.	(d)	877	275	73.1

TABLE III

- (a) Fluorescence Intensity 5-LOX Enzyme Assay IC50
- (b) Eicosanoid production from human whole blood IC50
- 5 (c) Carrageenan-induced eicosanoid production in the rat air pouch % inhibition at 3 mpk
- (d) 4-(3-(4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide disclosed in US 5,883,106 and EP 0787127)



- 10 Numbers in parenthesis indicate the step of a specific example. For example, 29(2) refers to the compound prepared in step 2 of example 29.

(67)

Determination of PK parameters

Male Sprague-Dawley rats are purchased from Charles River Laboratories' (Wilmington, DE) and acclimated to their surroundings for approximately one week with food and water provided ad libitum. On the day prior to study, animals are anesthetized with Isoflurane (to effect) and then implanted with vascular catheters in the carotid artery and jugular vein. Animals are acclimated in Culex (Bioanalytical Systems, Inc.) cages overnight prior to dosing. Patency of the carotid artery catheter is maintained using the "tend" function of Culex ABS. Animals are fasted overnight (~18 hours) prior to oral dosing, and fed at 4 hours post-dose. Dosing is performed using a single crossover design with oral dosing on Day 1 followed by intravenous dosing via the jugular vein catheter on Day 2. Both routes are dosed at 1 mg/kg. Body weights are determined on the morning of dosing. Blood collections are performed by the Culex at predetermined time points of 0.03, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 18, and 24 hours. Samples are collected into chilled heparinized tubes, centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm, and the resulting plasma aliquoted to 96-well plates for bioanalysis. Samples are frozen as soon as the plasma is harvested, and the plate frozen at -80° C after the completion of the study until bioanalysis is performed. Urine samples are collected from 0 to 24 hours after intravenous dosing. A 200 µL sample is aliquoted to the sample plate and analyzed with the plasma samples. Approximately 1.8 mL of the remaining urine sample is transferred to a sample tube and reserved for additional analysis if necessary, and the remainder of the sample is discarded. Analysis is performed by LC-MS relative to a standard sample.

ASSAYS FOR PAIN DISEASES

30

In Vivo

All procedures follow the guidelines of the Pfizer Animal Care and Use Committee and are in accordance with NIH guidelines on laboratory animal

welfare. All reagents are obtainable from Sigma (St. Louis, MO) unless otherwise indicated.

Carrageenan Paw

- 5 Test compounds are stored as a dry powder at room temperature. Compounds are prepared in a vehicle containing 0.5% methylcellulose and 0.025% Tween-20 and are administered by oral gavage (volume = 1 ml). Male Sprague-Dawley rats (Harlan, Indianapolis, IN) weighing 150-250 grams are used. Rats are fasted and have free access to water overnight prior to the day
- 10 of the study. Each group consists of 6 rats. Carrageenan is prepared as a 1% suspension in normal saline and a volume of 0.1 ml is injected intradermally with a 27-gauge needle into the footpad of the right hind paw of rats anesthetized with CO₂/O₂. The non-injected left hindpaw serves as a normal control. Compounds are administered prior to carrageenan injection.
- 15 Hyperalgesia is determined 3 hr following carrageenan injection by measurement of the withdrawal response to mechanical pressure (Randall LO, Selitto JJ (1957) A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch Int Pharmacodyn Ther 111:409-419) applied to the hindpaws.

20

Complete Freund's adjuvant (CFA)

- Adult male Sprague Dawley rats (Harlan, Indianapolis, IN or Charles River Laboratories, Portage, MI) (190-250 g) are used in these studies. Rats are not fasted prior to oral dosing and are allowed free access to food and water
- 25 throughout the experiment. Each treatment group consists of 5 or 6 rats. In the CFA rat model of inflammatory pain, 150µl of a 1mg/ml suspension of CFA (heat killed *Mycobacterium tuberculosis* suspended in mineral oil) is injected into the plantar surface of the hind-paw of rats anesthetized with CO₂/O₂. This injection immediately induces local inflammation, paw swelling
- 30 and pain measured as mechanical hyperalgesia (MH). The contra lateral, non-inflamed paws show thresholds comparable to those of control/normal animals. Baseline pain measurements are done for all rats one day after CFA injection using the Randall-Selitto Analgesy-Meter to measure MH of the rat hind paws. Drug studies are conducted with an acute oral gavage 48 h

following CFA. Mechanical Hyperalgesia measurements are taken 2-3hr following single dose.

6d

Medial Meniscal Transection (MMT)

- 5 Male Sprague-Dawley rats (Harlan, Indianapolis, IN) weighing 275-375 grams are used in these studies. Each group consists of 6 or 8 rats. Rats undergo MMT of the right knee. Under gas anesthesia system the skin over the medial aspect of the right femorotibial joint are prepared for surgery by clipping the hair followed by cleansing using betadine. A blunt dissection allows exposure
- 10 of the medial collateral ligament which is transected to expose the medial meniscus. The meniscus is cut in two pieces (distal end still attached). The proximal end of the meniscus is left in the knee joint. The skin is closed with sutures (Ethicon monofilament nylon size 5.0). Staples were removed 10-14 days following surgery. All behavioral tests begin a month following surgery.
- 15 The compound is evaluated in rats that develop a consistent baseline pain response following MMT surgery. Compound is administered orally and pain responses are assessed 2-2.5 hr following compound administration. Baseline pain measurements are done for all rats 24 hr before dosing.

Spinal Nerve Ligation (SNL)

- 20 Male Sprague-Dawley rats (Harlan, Indianapolis, IN) weighing 275-375 grams are used. Rats have free access to food and water throughout the study. Each group consists of 5 rats. Rats undergo SNL on the left L5 and L6 (Kim SH, Chung JM.; An experimental model for peripheral neuropathy produced by
- 25 segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain, 1992; 50:355-363). Following surgical scrub/prep (betadine, alcohol), the pelvic girdle (innominate bone) is palpated and a 4 cm incision is made on the skin just to the left side of the dorsal midline using the level of the posterior iliac crests as the midpoint of the incision. At mid-sacral region, a stab is made with a scalpel blade, sliding it
- 30 along the left side of the ventral column (in the sagittal plane) until the blade is felt to hit the sacrum. Scissor tips are introduced through stab, and the muscle and ligaments are separated from the spine to expose 2-3 cm of the vertebral column, all the way down to the level of the sacrum/transverse processes. The bony structures of the muscle and fascia are cleared to identify the



transverse process of the left L6. The lumbosacral fascia is divided to be able to gently slide the rongeur tip under the caudal edge of the L6 process. The transverse process is nipped and removed until the L4 and L5 nerves are accessible (they lie together encapsulated in fascia under the muscle just exposed). A small glass hook is placed medial to the L4, L5 nerves (downward, against the spine), the tip rotated lateral under the nerves to hook them. They are gently elevated from the surrounding muscle tissue. The L5 is dorsomedial, the hook was lowered slightly and moved toward midline to let go L4, the lateral/deep nerve. As L4 dropped off the hook, while avoiding stretching or pulling which will lead to paralysis in the left hind paw and rendering the animal unusable. Once L4 is free with L5 hook, a small length of 6-0 silk thread is tied twice around the ball at the tip of the hook and passed back under the nerve. A gentle but firm (finger tight) ligation of L5 nerve is made with a square knot, using a deep-tie hand/instrument position. The nerve bulges slightly on both sides of the ligature. Once L5 is ligated L6 was fished with the hook under the edge of the sacrum. The hook is slide under the bone at the sacro-iliac rim at a 45 degree angle in the horizontal plane. L6 is gently lifted and ligated. The fascia over the muscle is suture with 4-0 vicryl and the skin closed with surgical staples. Staples are removed 10-14 days following surgery. All behavioral tests begin a month following surgery.

Compound is administered orally and pain responses are assessed 2-2.5 hr following compound administration. Baseline pain measurements are done for all rats 24 hr before dosing.

Behavioral Tests

Mechanical Hyperalgesia

Mechanical hyperalgesia of the hind paw is measured using the Randall-Selitto method with the Analgesy-Meter (Ugo-Basile). Each hind-paw, contralateral first and then the inflamed (ipsilateral), is sequentially placed on a blunt vice-like platform, and pressure is applied to the paw at a constantly increasing rate until the rat responds to the stimulus (moves, struggles, vocalizes). The amount of pressure needed for the rat to respond (measured

in grams) is then recorded. The difference between the contralateral paw withdrawal threshold (PWT) and the injected paw withdrawal threshold is used to determine the hyperalgesic response.

5 **Tactile Allodynia (TA)**

Tactile allodynia (static) is determined by measuring paw withdrawal following probing of the plantar surface with a series of calibrated fine filaments (von Frey filaments, Stoelting Co., Wood Dale, IL). The strength of von Frey filaments ranges from 0.4 g to 8 g. These filaments are used as innocuous mechanical stimuli to quantify mechanical allodynia. Rats are placed in clear plastic cages on elevated wire mesh floor and a removable plastic cover to acclimate for 30 minutes. A series of filaments are applied (each 3 times) in sequence to the plantar surface of the right hind paw until the rats respond with a withdrawal. Lifting the paw is recorded as a positive response and the next lightest filament chosen for the next measurement. In the absence of a response, the next filament of increasing weight is used. This paradigm (the up-down method first described by Dixon WJ (1980) Efficient analysis of experimental observations. Annu Rev Pharmacol Toxicol 20:441-462) is continued until four measurements are made after an initial change in behavior or until consecutive negative responses occurred. The resulting sequence of positive and negative scores is used to interpolate the paw withdrawal threshold (g).

Weight Bearing Differential

Weight bearing differential (WBD) between hind-paws are measured using a force plate meter (Linton Instrumentation, Norfolk UK). Rats are placed on a flat sensor (two plates/one for each hind paw) to measure the weight bearing of each hind paw. Nine readings are taken and the median value reported.

ASSAYS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

30 **Materials and methods**

LDLr null mouse atherosclerosis model.

Male LDL receptor -/- mice (6 weeks old), obtainable from Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) are singly housed in a constant temperature environment with alternating 12-hour light and dark cycles. Water is available at all times. Following an acclimation period of two to four weeks on standard rodent chow, mice are switched to a modified Western Diet Mice (D06092202, Research Diets Inc.) with 0.075% added cholesterol for a period of 12 to 36 weeks. Mice are then assigned to treatment groups of 8-20 mice/group using a block randomization procedure so that all groups have similar serum cholesterol and body weight means and ranges and given free access to a dietary admixture utilizing the modified Western Diet (D060922, Research Diets Inc.) +/- varying concentrations of PF-4332150. The concentration of drug in the diet is adjusted such that mouse diet consumption per day would result in predictable plasma exposures. Blood for serum lipids, inflammatory mediators and other biomarkers, hepatic enzymes and drug pharmacokinetic analysis is collected in 1 ml heparinized tubes (Vacutainer tubes; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). at selected times throughout the treatment period by orbital sinus or cardiac puncture, subjected to 900 x g for 10 minutes at room temperature and the serum decanted. Following the treatment period, liver, heart, pancreas and vascular tissue is removed and placed into 10% buffered formalin (Sigma Aldrich, St. Louis) or flash frozen in liquid nitrogen for future analysis.

Determination of Tissue and Serum Lipids

25

Total Cholesterol Analysis

Tissue analysis of total cholesterol is conducted using Total Cholesterol E kit (Wako Chemicals USA, VA, USA) according to manufacturer's specification. Five microliters of sample, diluted within assay linearity in PBS pH 7.4 (Invitrogen, WI, USA), is added to a 96-well clear-bottom plate (Costar, NY, USA). Each 96-well clear bottom plate also contained designated wells with 5 microliters of provided cholesterol standard having concentrations ranging from 18.75 – 200 milligrams per deciliter. 2x Color Reagent solution is prepared by addition of 75milliliters provided buffer solution to the lyophilized

color reagent. Ninety-five microliters of 2x Color Reagent solution is added to each well followed by 30 minute incubation at 37°C. Colorimetric changes are measured on a Tecan Safire 2 at 600 nm. Total cholesterol is quantified via linear curve-fit of the cholesterol standards.

5

Free Cholesterol Analysis

Tissue analysis of free cholesterol is conducted using Free Cholesterol E kit (Wako Chemicals USA, VA, USA) according to manufacturer's specification. Five microliters of sample, diluted within assay linearity in PBS pH 7.4 (Invitrogen, WI, USA), is added to a 96-well clear-bottom plate (Costar, NY, USA). Each 96-well clear bottom plate also contained designated wells with 5 microliters of provided cholesterol standard having concentrations ranging from 10 – 100 milligrams per deciliter. 2x Color Reagent solution is prepared by addition of 75milliliters provided buffer solution to the lyophilized color reagent. Ninety-five microliters of 2x Color Reagent solution is added to each well followed by 30 minute incubation at 37°C. Colorimetric changes are measured on a Tecan Safire 2 at 600 nm. Free cholesterol was quantified via linear curve-fit of the cholesterol standards.

Triglyceride Analysis

Tissue analysis of triglyceride is conducted using L-Type TG H kit (Wako Chemicals USA, VA, USA) according to manufacturer's specification. Five microliters of sample, diluted within assay linearity in PBS pH 7.4 (Invitrogen, WI, USA), is added to a 96-well clear-bottom plate (Costar, NY, USA). Each 96-well clear bottom plate also contains designated wells with 5 microliters of provided triglyceride standard having concentrations ranging from 5.5 – 110 milligrams per deciliter. One-hundred-fifty microliters of L-Type TG H Enzyme Color Reagent A (R1) is added to each well followed by 5 minute shaking then 5 minute incubation at 37°C. Colorimetric changes are measured on a Tecan Safire 2 at 600 nm and values retained for background normalization of the data. Seventy-five microliters of L-Type TG H Enzyme Color Reagent B (R2) is added to each well followed by 5 minute shaking then 30 minute incubation at 37°C. Colorimetric changes are measured on a Tecan Safire 2 at 600 nm.

Background values from first read are subtracted prior to determining concentrations via linear curve-fit of the triglyceride standards.

Non-esterified Fatty Acid Analysis

- 5 Tissue analysis of non-esterified fatty acids (NEFA) is conducted using Wako NEFA C kit (Wako Chemicals USA, VA, USA) according to manufacturer's specification. Ten microliters of sample, diluted within assay linearity in PBS pH 7.4 (Invitrogen, WI, USA), is added to a 96-well clear-bottom plate (Costar, NY, USA). Each 96-well clear bottom plate also contains designated wells
- 10 with 10 microliters of provided NEFA standard having concentrations ranging from 0.05 – 1 millimole. Color Reagent A is prepared by addition of provided buffer solution A to the lyophilized color reagent. Seventy-five microliters of Color Reagent A is added to each well followed by 5 minute shaking then 5 minute incubation at 37°C. Colorimetric changes are measured on a Tecan
- 15 Safire 2 at 550 nm and values retained for background normalization of the data. Color Reagent B is prepared by addition of provided buffer solution B to the lyophilized color reagent. One-hundred-fifty microliters of Color Reagent B is added to each well followed by 5 minute shaking then 30 minute incubation at 37°C. Colorimetric changes are measured on a Tecan Safire 2 at 550 nm.
- 20 Background values from first read are subtracted prior to determining concentrations via linear curve-fit of the NEFA standards.

Lipoprotein-associated Cholesterol Analysis

- Lipoprotein-associated cholesterol analysis is conducted using fast-protein
- 25 liquid chromatography (FPLC) utilizing a Superose 6HR column and in-line post-column analysis of cholesterol levels in lipoproteins. Plasma samples are pre-filtered through a 0.6µ 96-well filter plate before injection of 50µL over a Superose 6 – 10/300GL column (Amersham Biosciences, Sweden) via a Varian 430 autosampler (Varian Inc., Ca, USA). Lipoproteins are separated by
- 30 isocratic size-exclusion at 0.518mL/min. with 0.9% saline as the mobile phase. The eluent combined with a solution of 50% Cholesterol R1 (Roche Diagnostics, IN, USA) pumped at 0.182mL/min. (26% of total flow rate) before entering a CRX 400 post column reactor set to 37°C (Pickering Laboratories, Ca, USA). Following the cholesterol staining reaction, eluent lipoprotein-

cholesterol is detected at 490nm with a Varian Pro-Star UV-Vis detector. Cholesterol concentrations (mg/dL) in each lipoprotein are quantified by multiplication of the respective relative cholesterol distribution by the total plasma cholesterol determined enzymatically as described above.

5

**Neutral Lipid Analysis via High Performance Liquid Chromatography
Evaporative Light Scattering Detection (HPLC-ELSD)**

10 Tissue samples are extracted with 3mL of a 4:1 mixture of 2,2,4-trimethylpentane (TMP) and isopropyl alcohol (IPA). 10 µL of a 2mg/mL solution of arachidonic alcohol (AA) is added to each sample to serve as the internal standard for analytical analysis. Samples are shaken for 24 hours at room temperature in the absence of light. Following the extraction, 1mL of water is added to the sample and vortexed for 15 minutes. The sample is then centrifuged at 1,500 rpm for 15 minutes. Two milliliters of the organic phase
15 (top layer) is transferred to a glass vial for analysis and dried down under N₂. Each sample is reconstituted with 50uL of TMP, vortexed, and then transferred to a 2mL HPLC vial with 100uL glass insert.

Chromatography: A Waters Spherisorb S3W 4.6 x 100 mm analytical column
20 is maintained at 30°C by an Agilent column heater unit. The HPLC autosampler is programmed to maintain the sample temperature at 20 °C throughout the run. Ten microliters of each sample is injected. The mobile phase consists of a two solvents gradient. Solvent A is trimethylpentane (TMP; Mallincrodt 6051-08) and solvent B was ethylacetate (EA; Mallincrodt
25 3442-10). The gradient is described in the table below:

Time (min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)	Flow (mL/min)
0	99	1	2
5	65	35	2
6	5	95	2
7	5	95	2
7.1	99	1	2

Detection: The ELSD is operated at 45°C with a gain of 8, and N₂ pressure maintained at 3.1 bar. Analog signal obtained by the instrument is sent to the Agilent A/D interface module where it is converted to a digital output. The conversion is based on a 10,000 mAU/V set point, and the data rate is set at 10 Hz (0.03 min). The resulting digital output is then fed into the Agilent ChemStation® software for integration of the peak area. The concentration of cholesterol and cholesterol ester is converted to µg/mL using a calibration curve of cholesterol (Sigma-Aldrich 362794) and cholesteryl oleate (Sigma-Aldrich C9253). Both calibration curves are best fit to a second order polynomial equation $Y=A + B(X) + C(X^2)$. Cholesterol response is linear from 20 to 800µg/mL. The cholesterol ester response is linear from 20 to 700µg/mL.

15 **Dual-Label Cholesterol Absorption Model**

6 week old male LDLr^{-/-} mice acquirable from the Jackson Laboratory, are housed under a normal 12hr light and dark cycle and given free access to food and water throughout the study period. Mice are acclimated to the laboratory environment for 7 days on Purina 5001 rodent chow followed by seven days of acclimation to a modified western diet and subsequently divided into treatment groups. Assessment of the impact of test articles on intestinal cholesterol absorption is determined using the dual-label fecal isotope ratio method as described previously. Following 4 days of study diet admixture exposure, non-fasted and non-anesthetized mice are given an intragastric gavage of ³H-sitostanol (2.78uCi) and ¹⁴C-cholesterol (1.74uCi) dissolved in 150 µl of 100% medium chain triglyceride (MCT) oil. Mice are immediately transferred into individual wire-bottom cages where they continue to ingest their respective study diet admixtures for an additional 72 hours during which time feces is collected daily and pooled.

30 Total pooled 3-day fecal samples are dried under N₂ gas, pulverized and a sample from each animal on study oxidized for ³H and ¹⁴C isotope content (DPM) via standard dual-count methodology utilized by the WBAL-IMS COE for quantification of ¹⁴C and ³H concentrations. The corrected DPM value is

refined by subtracting out background and dividing by the mean oxidation efficiency. This value is used to calculate the final unstable isotope activity in nCi which is subsequently divided by the mass of the dried fecal sample oxidized to provide unstable isotope content in nCi/mg feces. The ratio of ^{14}C to ^3H content is determined for each animal and % cholesterol Absorption determined in the following manner: % cholesterol Absorption =

$$\left[\frac{(^{14}\text{C-cholesterol}^{\text{administered}} / ^3\text{H-sitostanol}^{\text{administered}}) - (^{14}\text{C-cholesterol}^{\text{fecal}} / ^3\text{H-sitostanol}^{\text{fecal}})}{(^{14}\text{C-cholesterol}^{\text{administered}} / ^3\text{H-sitostanol}^{\text{administered}})} \right] \times 100$$

Mean and standard deviations of the mean for "% cholesterol absorption" are determined for all groups. Statistical significance for treatment groups, in comparison to untreated mice, is determined using a Dunnette Pairwise Comparison with a one-sided P-value ($P < 0.05$).

14C-acetate Incorporation into Non-Saponifiable and Saponifiable lipids (5LOCS-001)

21 week old male LDLr-/- mice from the Jackson Laboratory are housed under a normal 12hr light and dark cycle and given free access to water and study diets, with the exception when only water is provided during a 6hr fast on the last day on study. Mice are acclimated for 7 days to a modified western diet (D06092202, Research Diets Inc.) and subsequently divided into treatment groups. Both acute and chronically treated mice are fasted 2.5 hours prior to their intragastric gavage of vehicle or test article. For both acute and chronic test article exposure groups a single intraperitoneal injection of 25uCi of $[1-^{14}\text{C}]$ -acetate in saline is delivered 1.5 hours after intragastric vehicle or test article delivery. Mice are euthanized with CO_2 inhalation 2.5 hours after $[1-^{14}\text{C}]$ -acetate exposure and blood collected and subsequently processed for serum separation. Incorporation of $[1-^{14}\text{C}]$ -acetate into saponifiable (SAP) and non-saponifiable (NONSAP) serum lipids is determined as previously described from between 0.175ml and 0.3ml of serum. DPM per millilitre of serum for SAP and NONSAP lipids is determined for each animal and mean, and standard deviation of the mean, are determined for all groups. Statistical significance for treatment groups, in

comparison to untreated mice, is assessed using an unpaired Student's T-test ($P < 0.05$).

Soluble Biomarkers

- 5 Mouse serum or plasma samples are collected at various times from a variety of efficacy studies conducted for this project. Samples are tested in several different assay systems both internal and external to the company. The ADVIA® 1650 Chemistry System is used for the *in vitro* diagnostic quantitative determination of alkaline phosphatase (ALPAMP), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST).

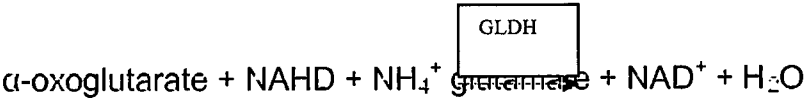
(ALPAMP) The alkaline phosphatase hydrolyzes the PNPP substrate to form p-nitrophenol that is colored (yellow) and provides its own chromogen. The reaction is followed by the colorimetric measurement of the rate of formation of p-nitrophenol at 410nm, which is proportional to the alkaline phosphatase activity. A 2-amino-2-methyl-1 propanol (AMP) buffer is used to maintain the reaction pH at 10.3 – 10.4. Magnesium and zinc ions are added to the AMP buffer to activate and stabilize the enzyme.

20 (ALT) The reaction is initiated by the addition of α -ketoglutarate as a second reagent. The concentration of NADH is measured by its absorbance at 340nm, and the rate of absorbance decrease is proportional to the ALT activity.

25 (AST) The concentration of NADH is measured by its absorbance at 340nm, and the rate of absorbance decrease is proportional to the AST activity. The reaction is initiated by the addition of α -ketoglutarate as a second reagent.

The ADVIA® 1650 Chemistry System is controlled using Bayer Assayed Chemistry Control 1 (REF 05788372; Prod. No. T03-1220-62) and Control 2 (REF 00944686; Prod. No. T03-1221-62).

Glutamate dehydrogenase (GLDH) is measured using the optimized standard kit supplied by RANDOX. This procedure measures the non-specific creep.



As NADH is oxidized, the decrease in the absorbance per minute is measured spectrophotometrically at 340nm and is proportional to the GLDH activity. Serum and plasma samples are sent external to LinCo and Rules Based Medicine for profiling in specific panels of preferred analytes.

Methods for Histology and Image Analysis

Histology: Tissues, including the aortic sinus and root, heart, adipose, liver, muscle, etc., are removed immediately following euthanasia and either placed in 10% Neutral Buffered Formalin or frozen in Liquid N₂, and embedded for sectioning as described. Frozen samples of tissue are cryosectioned and stained with oil-red-o (ORO) for lipids (Bowles et al, 2004) and picrosirius red (PSR) for collagen (Rubio et al, 1988). Area percent ORO (Bowles et al, 2004) and PSR (Rubio et al, 1988) are calculated using computer assisted image analysis with ImageProPlus.

For fixed tissue analysis, tissues are fixed for 24 hrs in 10% NBF at room temperature. Tissues are dehydrated through graded alcohols and xylene into paraffin using a Tissue Tek VIP 5 tissue processor. Tissues are embedded into fresh paraffin, sections cut at 4 microns thickness using a Leica RM 2235 rotary microtome and mounted on glass slides.

To measure aortic root plaque area and composition, serial sections are cut from the aortic root as described by Nishina et al. beginning at the valve leaflets and collecting two sections per slide to generate one step. Steps 2, 8, 14, 20, 26, and 32 are stained with Masson's trichrome (Prophet) and used for plaque area measurement and composition. Plaque composition is measured on every complex plaque (Type 3 or 4). Smooth muscle cell (SMC) area within lesions is visualized using an antibody against α -SMC actin (mouse anti-human α -actin, Cat. No. M0851) adapted for mouse tissues with the

Animal Research Kit (ARK), Cat. No. K3955) both from DAKO Corp., Carpinteria, CA. Macrophages are stained with antibody against rat macrophage protein ED-1 (Serotec, Ltd., Oxford, UK) as described (Lutgens et al.)

5

Plaques are defined as Type 1, 2, 3 or 4 by the following criteria:

Type 1 – 1-2 layers of foam cells, no expansion of neo-intimal inflammatory cells

10 Type 1B – Smoother than Type 1. No inflammation. Matrix tissue-collagen. Stable

Type 2 – Multiple layers of foam cells, protrusion into lumen, minimal infiltrates into plaque. Lamina/media intact. No inflammatory cells in adventitial region.

15 Type 2B- Type 2, plus contains more fibrous component and more matrix tissue

Type 2C- Type 2 & 2b, plus contains significant inflammatory component in adventitial region.

20 Type 3 – Large plaque impinges on lumen and media. Cholesterol clefts, inflammatory infiltrates, irregular surface, no inflammation on adventitial side, degraded media.

Type 3B- Increased matrix component

Type 4 – Similar to 3 except: adventitial inflammation, smooth plaque surface, endothelium intact, may/may not have inflammatory response in the plaque

25

Procedure for Measuring Plaque Area and Composition Using CAST System

CAST (Computer Assisted Stereological Toolbox) by Olympus Denmark, revision 0.9 is used for analysis of plaque area and composition. The areas of all plaques are measured by drawing along the perimeter of the plaque under
30 10 x objectives. Composition of complex plaques (types 3 or 4) is measured under 10x objective using "meander sampling". For samples containing 2 or more complex plaques, a 7 x 7 point probe is applied to the image and random sampling is done across the entire region of interest. For samples containing only one complex plaque, an 8 x 8 point probe is applied. At each

sampling point, the tissue at the upper right quadrant of the cross is identified as either: foam cell, collagen, and cholesterol cleft or other. The percent of tissue sampled is as close to 100% as possible without exceeding 100%.

5

Complex Plaque (Trichrome)



References:

- 10 - Alkaline Phosphatase Study Group. Committee on Standards of the AACC, Subcommittee on Enzymes, Tietz NW (chairman) et al. Progress in the development of a recommended method for alkaline phosphatase activity measurements. *Clin Chem* 26(7): 1-23 (1980)
- Bowles DK, Heaps CL, Turk JR, Maddali KK, Price EM.
- 15 Hypercholesterolemia inhibits L-type calcium current in coronary macro-, not microcirculation. *J Appl Physiol*. 96:2240-2248, 2004.
- Chai S, Chai Q, Danielsen CC, Hjorth P, Nyengaard JR, Ledet T, Yamaguchi Y, Rasmussen LM, Wogensen L. Overexpression of hyaluronan in the tunica media promotes the development of atherosclerosis. *Circ Res*.
- 20 96:583-91, 2005
- Cramer et al, *JLR* (2004) 45:1289-1301
- duPont, N. C., K. Wang, et al. (2005). "Validation and comparison of luminex multiplex cytokine analysis kits with ELISA: Determinations of a panel of nine cytokines in clinical sample culture supernatants." *Journal of Reproductive*
- 25 *Immunology* 66(2): 175-191.
- Lutgens E, Daemen M, Kockx M, Doevendans P, Hofker M, Havekes L, Wellens H and de Muinck ED (1999) Atherosclerosis in ApoE3-Leiden transgenic mice: From proliferative to atheromatous stage. *Circ* 99: 276-283
- Nachtigal, P., V. Semecky, A. Gojova, M. Kopecky, V. Benes, and R.
- 30 Juzkova, The application of stereological methods for the quantitative analysis

of the atherosclerotic lesions in rabbits. *Image Analysis and Stereology*, 21: 165-174, 2002

- Nishina PM, Wang J, Toyofuku W, Kuypers FA, Ishida BY and Paigen B. (1993) Atherosclerosis and plasma and liver lipids in nine inbred strains of mice. *Lipids* 28: 599-605.
- Prophet EB, Mills, B, Arrington JB, Sobin LH, eds. *Armed Forces Institute of Pathology Laboratory Methods in Histotechnology*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1992.
- Rubio CA, Porwit A: Quantitation of fibrosis in liver biopsies. *Anal Quant Cytol Histol*. 10:107-109,1988.
- Temel et al. *JLR* (2005) 46:2423 -2431
- Tietz NW: *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd Edition. WB Saunders Company, Philadelphia, PA pp20-21 (1995)
- Tietz NW: *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd Edition. WB Saunders Company, Philadelphia, PA pp30-33 (1995)

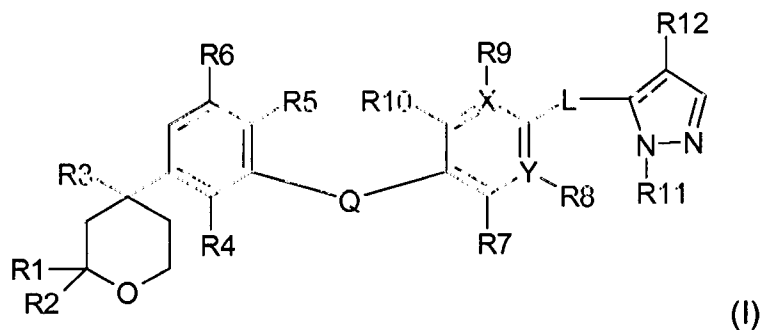
EMESIS EVALUATION

Earlier compounds had been observed to produce nausea and emesis in humans after oral administration at exposures similar to those expected for therapeutic inhibition of the 5-lipoxygenase enzyme for diseases such as asthma or inflammatory disorders. The occurrence of these gastrointestinal symptoms after administration of these compounds limited their clinical utility. Experiments are undertaken to differentiate local gastrointestinal emetic stimuli during dissolution and absorption of an oral compound from emetic stimuli produced during systemic exposure through the bloodstream. Earlier, compounds are found to produce nausea and emesis through systemic exposure, rather than through local concentrations within the gastrointestinal tract at the sites of dissolution and absorption. This suggested that formulation modifications that alter the location of release or slow the dissolution of the compounds would not be effective in reducing gastrointestinal side effects. These findings are observed after 8-12 kg purpose-bred beagle dogs are administered 4-(3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide by IV infusion, using a loading dose followed by a

slow infusion to attain a peak blood level over 30 minutes to 1 hour in duration. More specifically, compounds are diluted in phosphate buffered saline to a concentration where 10 ml/kg total volume was administered through an intravenous catheter using an infusion pump, with approximately 5 90% of the total dose being delivered in the first 5 minutes, and the remaining dose administered over the next 25 minutes. Similar delivery methods to produce an exposure that approximates the systemic pharmacokinetic profile seen with oral delivery are anticipated to give similar results. More rapid methods of administration and the resultant high plasma concentrations are 10 not anticipated to discriminate useful compounds from non-useful compounds. For example, IV bolus administration may produce a higher peak plasma concentration and systemic gastrointestinal effects than those achieved for compounds that following absorption from the GI tract, would have acceptable peak plasma concentrations and therapeutic efficacy. During and after 15 administration of the compounds, the dogs are observed for any undesirable clinical effects, most notably emesis or other signs of gastrointestinal distress. Periodic serum and plasma samples are obtained during the first 6 hours to document systemic inhibition of the 5-lipoxygenase enzyme as well as exposure levels of the compound. It is thus desirable to identify new 20 compounds that do not have similar unwanted effects and that thus can have increased utility in the therapy of inflammatory diseases such as asthma. For compounds of the invention, emesis, can for example be evaluated by administering the named compound orally at doses of 10mg per kg, 100 mg per kg fasted, and 100 mg per kg fed, and evaluating emesis in dogs. It is 25 predicted that a reduction of emesis in dogs would translate to reduction or elimination of nausea or emesis in humans.

Claims

1. A compound of formula (I)



5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein,

Q is -S- or -S(O)-;

10 X and Y are each independently selected from the group consisting of C and N;

L is selected from the group consisting of

- 15 (a) bond
(b) -(CH₂)-
(c) -O-
(d) -C(O)-

R¹ and R² are each independently selected from the group consisting of

- 20 (a) H
(b) methyl
(c) ethyl

R³ is selected from the group consisting of

- 25 (a) ←CN
(b) ←C(O)NH₂
(c) ←C(O)NH(CH₃)
(d) ←C(O)N(CH₃)₂

R⁴ is H or halo

30 R⁵ is selected from the group consisting of

- 35 (a) H
(b) halo
(c) ←CN
(d) ←OCH₃

R⁶ is selected from the group consisting of

- (a) H

185

- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN

R⁷ is selected from the group consisting of

- 5 (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN
- (d) methyl
- 10 (e) $\leftarrow$ OCH₃

R⁸ is absent when Y is N, or R⁸ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN
- 15 (d) methyl
- (e) $\leftarrow$ OCH₃

R⁹ is absent when X is N, or R⁹ is selected from the group consisting of

- 20 (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow$ CN
- (d) methyl
- (e) $\leftarrow$ CF₃
- 25 (f) $\leftarrow$ OCH₃

R¹⁰ is selected from the group consisting of

- (a) H
- (b) halo
- 30 (c) $\leftarrow$ CN

R¹¹ is H or (C₁-C₇)alkyl,

R¹² is H or halo

35 provided that the compound of formula (I) is not:

- (a) 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or
 - (b) 4-(3-[[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 40

2. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

56

- 4-(3-{{3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-(2-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 5 4-(2,5-difluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-(2,4-difluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 10 4-(4-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-2-methyl-4-(3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 15 (2S,4R)-4-(4-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- (2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 20 (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- 25 (2S,4R)-4-(3-{{3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-{{3-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl}thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile
- 30 4-[3-{{3-fluoro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]phenyl}thio}phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
- 4-[3-{{4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio}phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

4-[3-({3-cyano-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]phenyl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

(2S,4R)-4-[2-fluoro-3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

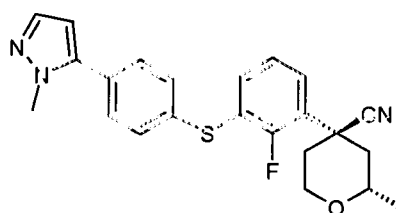
5 (2S,4R)-4-[2-fluoro-3-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]phenyl}thio)phenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

4-[3-({5-chloro-6-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]pyridin-3-yl}thio)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

10 (2S,4R)-4-[3-({5-chloro-6-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]pyridin-3-yl}thio)-2-fluorophenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

(2S,4R)-4-[3-({5-chloro-6-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]pyridin-3-yl}thio)-2-fluorophenyl]-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15 3. The compound according to claim 2,
(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

20

4. The compound according to claim 3,
(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile, tosylate salt
or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

25

5. The compound according to claim 4, which is a 1:1 molar ratio salt of
(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio}phenyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile and para-toluenesulfonic acid, which
is crystalline and which has an X-ray diffraction pattern with the following

principal x-ray diffraction pattern peaks expressed in terms of 2-theta angle ($\pm$ 0.1 degrees) when measured using Cu K α_1 radiation (Wavelength = 1.5406Å)

Angle 2-Theta °
13.5
14.2
18.9
23.3
24.5

- 5
6. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), as defined in one or more of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 10
7. A combination particularly for treating a 5-LO-mediated disease, disorder or condition, said combination comprising a compound of formula (I) as defined in one or more of claims 1-5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and one or more additional therapeutic agents.
- 15
8. The combination according to claim 7, selected from the group consisting of:
- 20
- 25
- a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a glucocorticosteroid or a DAGR;
 - a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a COX inhibitor, either non-selective or selective COX-1 or COX-2 inhibitors
 - a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a β 2 agonist;
 - a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a muscarinic M3 receptor antagonist or an anticholinergic agent;
 - a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a histamine receptor antagonist;

- a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a diuretic;
- a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a calcium channel blocker.

5

9. A compound of formula (I) as defined in one or more of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as a medicament.

10. A method of treating a 5-LO-mediated disease, disorder or condition in a subject in need of such treatment, by administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in one or more of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15 11. A compound of formula (I) as defined in one or more of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in treating a 5-LO mediated disease, disorder or condition.

20 12. Use of a compound of formula (I) as defined in one or more of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for treating a 5-LO mediated disease, disorder or condition.

25 13. Invention according to one or more of claims 7-12, wherein the 5-LO mediated disease, disorder or condition is selected from the group consisting of:

➤ asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by

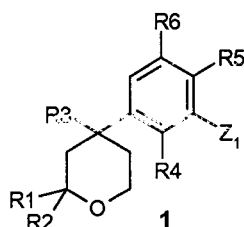
30

bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,

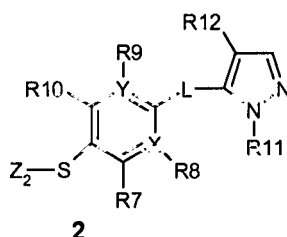
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- 5 ➤ obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea
- 10 associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,
- 15 ➤ bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and
- 20 vesicular bronchitis,
- acute lung injury,
 - bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis,
- 25 capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis,
- allergic rhinitis of whatever type, including seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, rhinitis medicamentosa and hay fever
- 30 ➤ pain, including nociceptive or neuropathic pain,
- a neurodegenerative disease, and
 - a cardiovascular condition.

14. A method for the manufacture of a compound of formula (I) as defined in one or more of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, said method comprising

(i) contacting in a suitable solvent a compound of formula 1



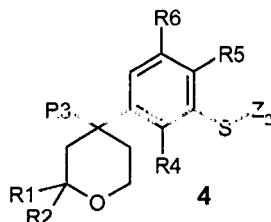
wherein R^1 to R^6 are as defined in claim 1 and Z_1 is a leaving group or coupling partner, with a compound of formula 2



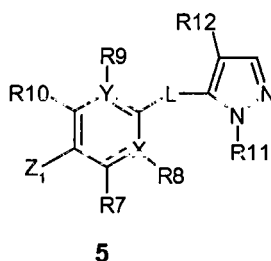
wherein X, Y, L and R^7 to R^{12} are as defined in claim 1 and Z_2 is hydrogen or a protecting group;

or in alternative to (i)

(ii) contacting a compound of formula 4

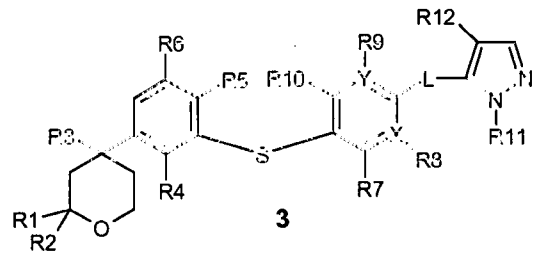


wherein R^1 to R^6 are as defined in claim 1 and Z_2 is as defined in (i), with a compound of formula 5

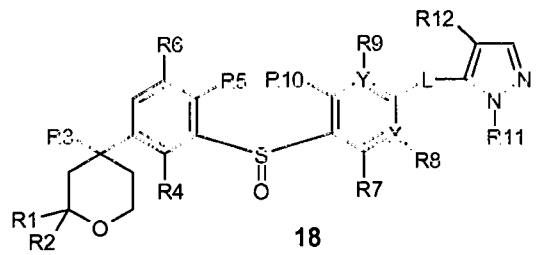


wherein X, Y, L and R^7 to R^{12} are as defined in claim 1 and Z_1 is as defined in (i)

so as to obtain a compound of formula 3



(iii) optionally, contacting said compound of formula 3 with an oxidizing agent in
5 a suitable solvent so as to obtain the corresponding sulfoxide of formula 18



203

FIGURE 1

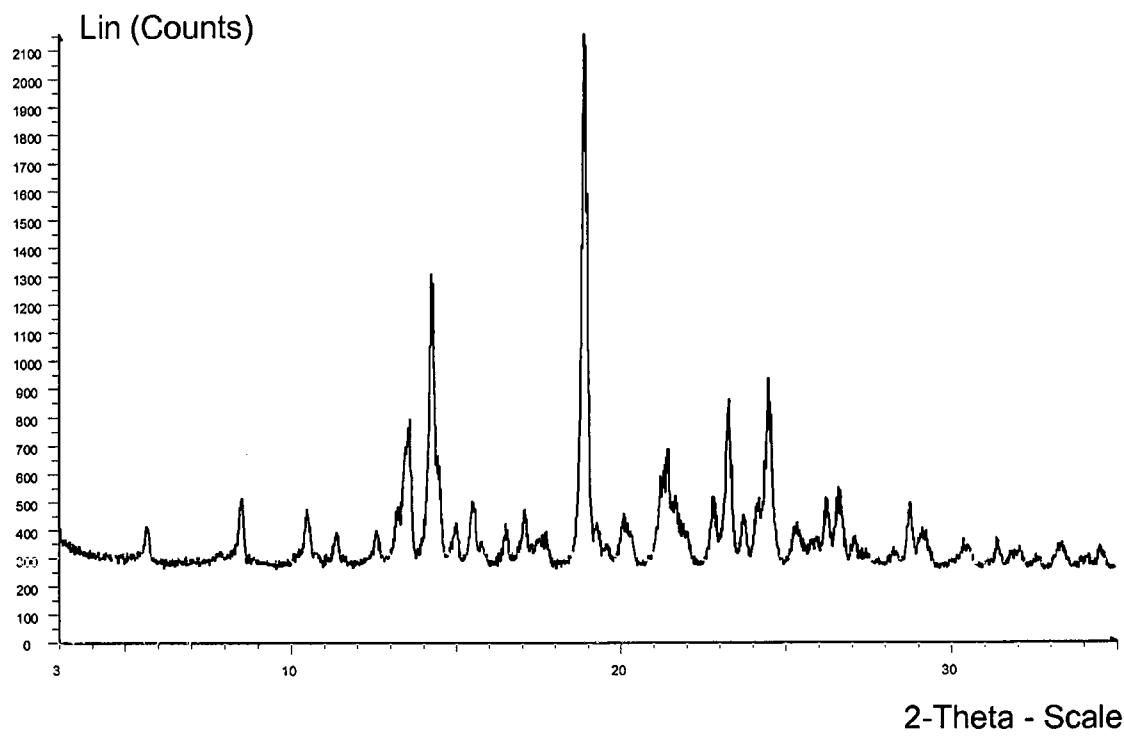
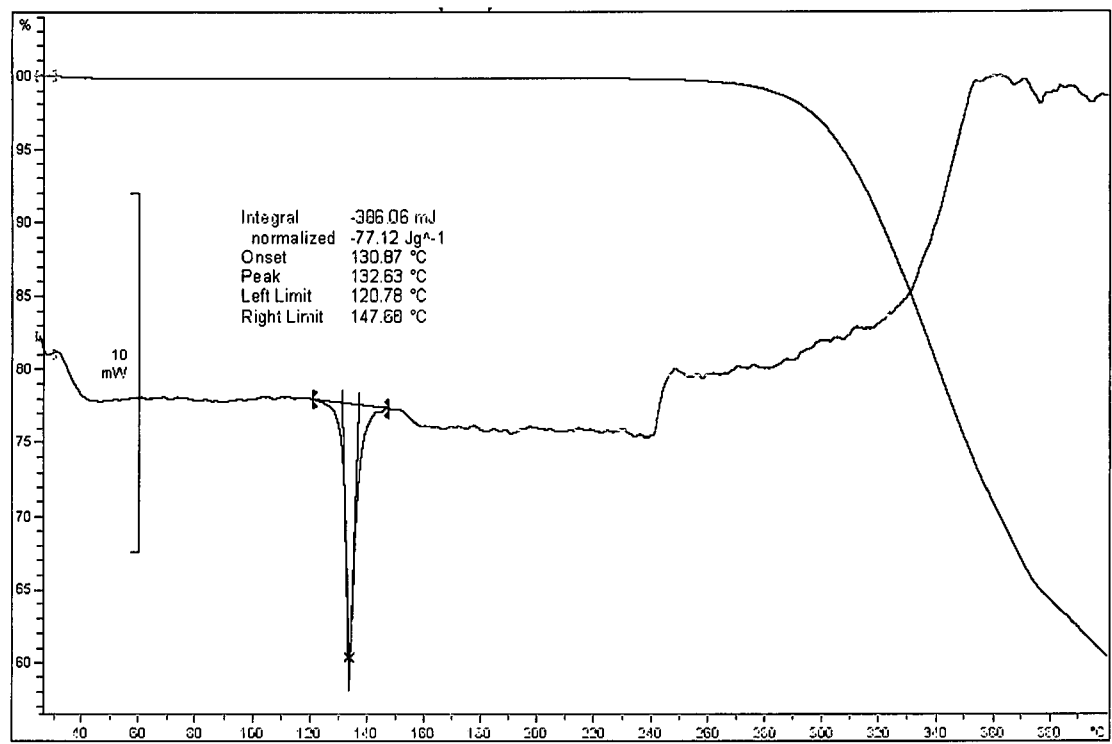
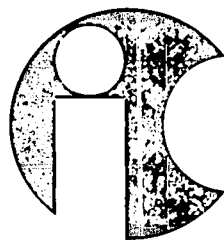


FIGURE 2



5

FIGURE 1/1



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-63358

54. TÍTULO 2/3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D.C., _____

PATENTE DE

INVENCIÓN

10-63358

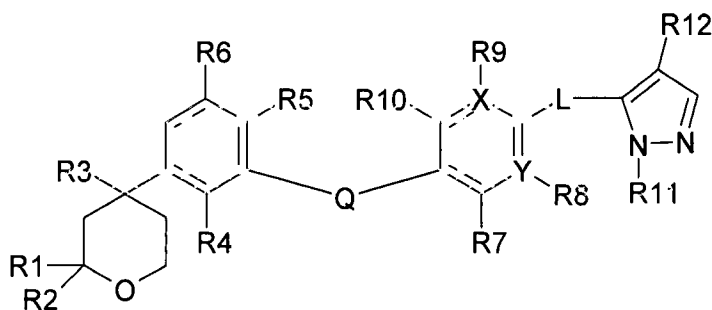
2/3

2/3
63358

194

Derivados de pirazol como inhibidores de 5-LO**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

- 5 en la que Q, X, Y, L, R¹-R¹² tienen los significados que se indican a continuación, siempre que el compuesto no sea (a) 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida; o (b) 4-(3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida; como también a procedimientos e intermedios para la preparación de composiciones que los contienen, y a los usos de
10 dichos derivados.

Antecedentes de la invención

- Los leucotrienos (LT) son un grupo de mediadores de lípidos altamente potentes que cumplen funciones críticas en diversas enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias y enfermedades alérgicas (Samuelsson, B., 1983,
15 Leukotrienes: Science 220, 568-575). La enzima 5-lipoxigenasa (5-LO) convierte el ácido araquidónico en el leucotrieno A₄ (LTA₄) que puede luego hidrolizarse al leucotrieno B₄ (LTB₄) por la enzima hidrolasa LTA₄, o puede reaccionar para formar el leucotrieno C₄ (LTC₄) por una reacción catalítica mediada por la sintasa LTC₄.

- Se ha demostrado experimentalmente que los leucotrienos B₄, C₄, D₄ y E₄
20 cumplen una función en la inflamación implicada en el asma. Además, se ha publicado que el LTC₄ inhalado y el leucotrieno (LTD₄) son los broncoconstrictores más potentes que se hayan estudiado en sujetos humanos. También se ha publicado que LTC₄ y LTD₄ posiblemente causen la migración de las células inflamatorias hacia las vías respiratorias asmáticas (O'Byrne, Chest, Vol 111, (2):27).

- 25 La activación de la vía de la 5-lipoxigenasa (5-LO) conduce a la biosíntesis de una serie de mediadores de lípidos de leucotrienos proinflamatorios. Se ha demostrado la función crítica de los leucotrienos en enfermedades alérgicas y respiratorias usando varios modelos animales de deficiencia de LT, particularmente en ratones con genes inactivados de 5-LO (Leuchron Contract No. QLG1-CT-2001-01521,
30 Review, The Leukotrienes: Signaling Molecules in Chronic and Degenerative Diseases:

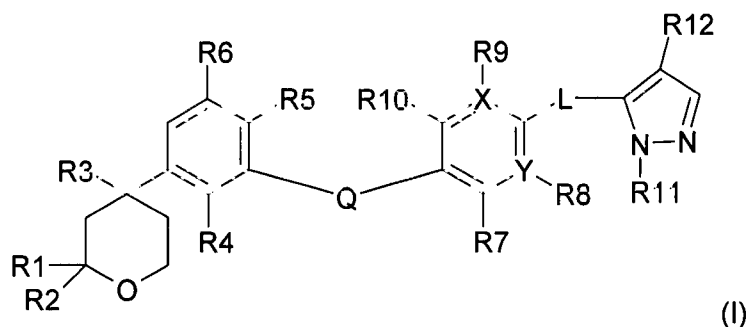
Byrum, R. S., Goulet, J. L., Snouwaert, J. N., Griffiths, R. J. & Koller, B. H. (1999), J. Immunol 163, 6810-6819. Bailie, M. B., Standiford, T. J., Laichalk, L. L., Coffey, M. J., Strieter, R. & Peters-Golden, M. (1996), J. Immunol. 157, 5221-5224). Además, los fármacos que interfieren con la biosíntesis y la acción de los LT se han comercializado como nuevos medicamentos contra el asma y la rinitis alérgica (Drazen, J. F., Israel, E. & O'Byrne, P. (1999), N. Engl. J. Med. 340, 197-206). Para una revisión del artículo sobre inhibidores de lipoxigenasa, véase H. Masamune y L.S. Melvin, Sr.: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1989, 24, pp 71-80 (Adademic).

En particular, se ensayó previamente 4-(3-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida en ensayos clínicos humanos (US 5.883.106 y EP 0787127).

Por consiguiente, existe aún la necesidad de antagonistas de los receptores de 5-LO alternativos y posiblemente mejorados, en los que la mejora convenientemente resida en mejores propiedades fisicoquímicas en términos de, p. ej., solubilidad y/o un mejor perfil farmacológico en términos de, p. ej., actividad *in vivo*, potencia y efectos colaterales o farmacocinética. En este contexto, la presente invención se refiere a nuevos antagonistas de los receptores de 5-LO.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, donde,

Q es -S- o -S(O)-;

X y Y se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en C y N;

L se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) enlace

(b) -(CH₂)-

(c) -O-

(d) -C(O)-

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

ab

- (a) H
- (b) metilo
- (c) etilo

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5
- (a) $\leftarrow \text{CN}$
 - (b) $\leftarrow \text{C(O)NH}_2$
 - (c) $\leftarrow \text{C(O)NH(CH}_3\text{)}$
 - (d) $\leftarrow \text{C(O)N(CH}_3\text{)}_2$

R^4 es H o halo

10 R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow \text{CN}$
- (d) $\leftarrow \text{OCH}_3$

15 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow \text{CN}$

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en

- 20
- (a) H
 - (b) halo
 - (c) $\leftarrow \text{CN}$
 - (d) metilo
 - (e) $\leftarrow \text{OCH}_3$

25 R^8 está ausente cuando Y es N, o R^8 se selecciona del grupo que consiste en

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow \text{CN}$
- (d) metilo

30 (e) $\leftarrow \text{OCH}_3$

R^9 está ausente cuando X es N, o R^9 se selecciona del grupo que consiste en

- (a) H
- (b) halo
- (c) $\leftarrow \text{CN}$

[42]

(d) metilo

(e) $\leftarrow\text{CF}_3$

(f) $\leftarrow\text{OCH}_3$

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en

5 (a) H

(b) halo

(c) CN

R^{11} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_7$),

R^{12} es H o halo

10 siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

(a) 4-(3-{{3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o

(b) 4-(3-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente, o una sal o solvato de éste aceptable desde un punto de vista farmacéutico, y uno o más excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una combinación particularmente para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO, comprendiendo dicha combinación un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes terapéuticos.

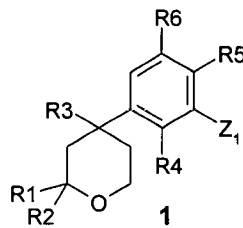
25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, para uso como medicamento.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable a dicho sujeto.

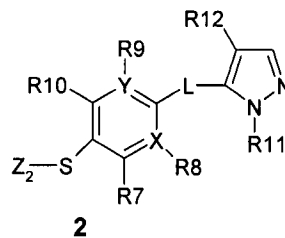
35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la elaboración de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo dicho método
- (i) poner en contacto un disolvente adecuado con un compuesto de fórmula 1



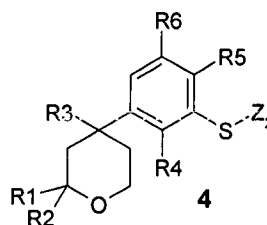
- 10 en donde R¹ a R⁶ son como se definió anteriormente y Z₁ es un grupo saliente o pareja de acoplamiento, con un compuesto de fórmula 2



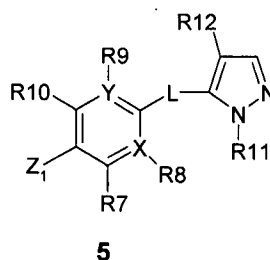
en donde X, Y, L y R⁷ a R¹² son como se definió anteriormente y Z₂ es hidrógeno o un grupo protector;

o, en alternativa a (i)

- 15 (ii) poner en contacto un compuesto de fórmula 4

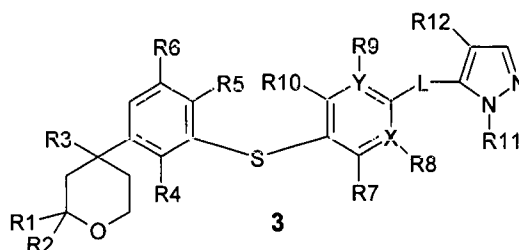


en donde R¹ a R⁶ son como se definió anteriormente y Z₂ es como se definió en (i), con un compuesto de fórmula 5

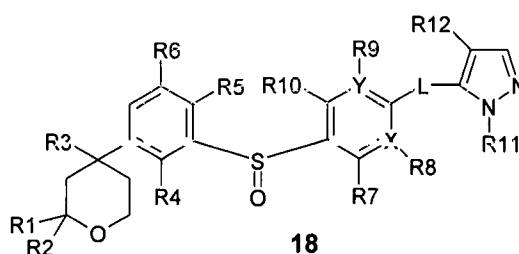


en donde X, Y, L y R⁷ a R¹² son como se definió anteriormente y Z₁ es como se define en (i)

como para obtener un compuesto de fórmula 3



- 5 (iii) opcionalmente, poner en contacto dicho compuesto de fórmula 3 con un agente oxidante en un disolvente adecuado como para obtener el sulfóxido correspondiente de fórmula 18



10

Descripción de las figuras

Fig 1: patrón PXRD medido de una relación molar 1:1 cristalina de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y ácido para-toluenosulfónico (ángulos 2 theta ± 0,1 grados);

Fig. 2: Análisis TGA/SDTA del mismo compuesto de la Fig. 1. El endotermo del punto de fusión tiene un pico a 132,7°C (inicio a 130,9°C).

15

Descripción detallada de la invención

Incluso si no se indica explícitamente, deberá entenderse que ninguno de los aspectos de la presente invención abarca los siguientes compuestos:

(a) 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y

20

(b) 4-(3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

A menos que se indique lo contrario, en la presente invención la expresión “un compuesto de fórmula (I)” significa compuestos de fórmula (I) o fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o fórmula (Ic), en donde las fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic) son como se define a continuación.

25

A menos que se indique lo contrario, en la presente invención la expresión “un

compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable" pretende identificar un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). También se entiende que la expresión "un compuesto de fórmula (I)" incluye los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los polimorfismos y formas cristalinas de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos), como también los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente.

En la fórmula general (I) anteriormente expuesta:

- alquilo significa un grupo hidrocarbonado cíclico totalmente saturado de cadena recta o ramificada o una combinación de grupos hidrocarbonados cíclicos totalmente saturados de cadena recta o ramificada. La expresión alquilo (C₁-C₇) significa un grupo alquilo como se definió anteriormente en este documento, que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. La expresión alquilo (C₁-C₆) significa un alquilo como se definió anteriormente, que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo (C₁-C₇) o alquilo (C₁-C₆) incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $\leftarrow$ -(CH₂)-ciclopropilo, $\leftarrow$ -(CH₂)-ciclopentilo;
- halo significa un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo y yodo. A menos que se indique lo contrario, halo es preferiblemente cloro o fluoro;
- las flechas aclaran el lateral de los radicales que están unidos al núcleo químico de fórmula (I).

En la presente invención, la expresión "terapéuticamente eficaz" pretender calificar la cantidad de compuesto o composición farmacéutica, o la cantidad combinada de ingredientes activos en el caso de una terapia de combinación. Esta cantidad o cantidad combinada logrará la meta de tratar la afección relevante.

El término "tratamiento", como se emplea en esta memoria para describir la presente invención y a menos que califique otra cosa, significa la administración del compuesto, composición farmacéutica o combinación para realizar un tratamiento preventivo, paliativo, de soporte o curativo.

La expresión "tratamiento preventivo", tal como se emplea en esta memoria

201

para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o combinación se administra a un sujeto para inhibir o evitar que ocurra la afección relevante en un sujeto, particularmente en un sujeto o miembro de una población que está significativamente predispuesto a la afección relevante.

5 La expresión "tratamiento paliativo", tal como se emplea en la presente memoria para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administra a un sujeto para remediar signos y/o síntomas de una afección, sin modificar necesariamente la progresión, o la etiología subyacente de la afección relevante. Los ejemplos no limitativos incluyen la
10 reducción del dolor, malestar, inflamación o fiebre.

La expresión "tratamiento de soporte", tal como se emplea en esta memoria para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o combinación se administra a un sujeto como parte de un régimen de terapia, pero que dicha terapia no está limitada a la administración del compuesto, la
15 composición farmacéutica o combinación. Los ejemplos no limitativos incluyen la administración del compuesto o combinación a un sujeto simultáneamente, antes o después de una cirugía; y la administración del compuesto o combinación con otra combinación de fármacos o agentes. A menos que se especifique expresamente lo contrario, el tratamiento de soporte puede abarcar el tratamiento preventivo, paliativo,
20 restaurador o curativo, particularmente cuando los compuestos o las composiciones farmacéuticas se combinan con otro componente de una terapia de soporte.

La expresión "tratamiento restaurador", como se emplea en esta memoria para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o combinación se administra a un sujeto para modificar la progresión
25 subyacente o etiología de una afección. Los ejemplos no limitativos incluyen un incremento en el volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV₁) para trastornos pulmonares, inhibición de destrucción nerviosa progresiva, reducción de biomarcadores asociados y correlacionados con enfermedades o trastornos, y similares.

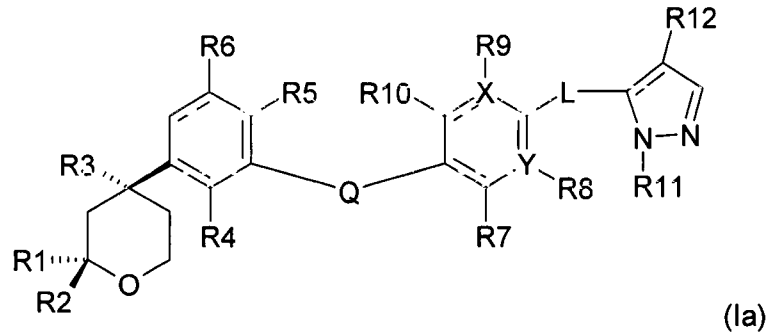
30 La expresión "tratamiento curativo", tal como se emplea en esta memoria para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administra a un sujeto con el propósito de llevar la enfermedad o trastorno a una remisión completa, o que la enfermedad o trastorno no sea detectable después de dicho tratamiento.

35 Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "enfermedad mediada por

202

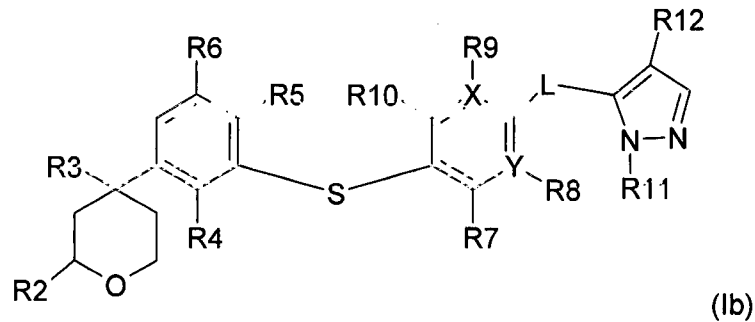
5-LO" o "trastorno mediado por 5-LO" o "afección mediada por 5-LO" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o afección (particularmente cualquier afección patológica), respectivamente, en donde 5-LO cumple una función, o bien por control de la 5-LO propiamente dicha, o haciendo que las 5-LO causen la liberación de los leucotrienos, u otros compuestos cuya producción o acción se exagera o segrega en respuesta a 5-LO.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ia):



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde Q, X, Y, L y R¹-R¹² son como se definió anteriormente

En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ia):



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L se selecciona entre el grupo que consiste en

- 15 (a) enlace
(b) $-(CH_2)-$
(c) $-O-$
(d) $-C(O)-$

20 X y Y se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en C y N

R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) H
(b) metilo

703

(c) etilo

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) $\leftarrow \text{CN}$

(b) $\leftarrow \text{C(O)NH}_2$

5 (c) $\leftarrow \text{C(O)NH(CH}_3\text{)}$

R^4 es H o halo

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) H

(b) halo

10 (c) $\leftarrow \text{OCH}_3$

R^6 es H o halo

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) H

(b) halo

15 (c) $\leftarrow \text{CN}$

(d) metilo

(e) $\leftarrow \text{OCH}_3$

R^8 está ausente cuando Y es N, o R^8 se selecciona del grupo que consiste en

(a) H

20 (b) halo

(c) $\leftarrow \text{CN}$

R^9 está ausente cuando X es N, o R^9 se selecciona del grupo que consiste en

(a) H

(b) halo

25 (c) $\leftarrow \text{CN}$

(d) metilo

(e) CF_3

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) H

30 (b) halo

(c) $\leftarrow \text{CN}$

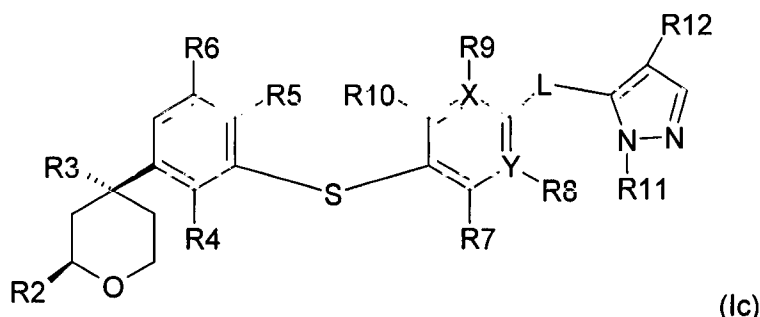
R^{11} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_7$)

R^{12} es H o halo.

35

204

En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ic)



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde X, Y y R²-R¹² son como se define para la fórmula (Ib).

5 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I) o (Ia), en donde Q es S.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), en donde L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O- y -C(O)-, preferiblemente L es un enlace o -O-, más preferiblemente L es un enlace.

10 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), en donde X y Y son o bien C o uno es C y el otro es N. Preferiblemente, tanto X como Y son C.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I) o (Ia), en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y metilo, preferiblemente R¹ es H.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R² es H o metilo, preferiblemente R² es metilo.

20 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en -CN, -C(O)NH₂ y -C(O)NHCH₃, preferiblemente R³ es -CN, o -C(O)NH₂.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, Cl y F, preferiblemente R⁴ es F.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, -OCH₃, Cl y F. Más preferiblemente, R⁵ es H o F, incluso más preferiblemente R⁵ es H.

30 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia),



(Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^6 es H o F, preferiblemente R^6 es H.

5 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, Cl y F, preferiblemente R^7 es H.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^8 , si está presente, se selecciona del grupo que consiste en H, $^*CN$, F y Cl. Preferiblemente, R^8 , si está presente, es H.

10 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^9 , si está presente, se selecciona del grupo que consiste en H, $^*CN$, metilo, CF_3 , F y Cl. Preferiblemente R^9 , si está presente, se selecciona del grupo que consiste en H, F y Cl. Más preferiblemente, R^9 , si está presente, es H.

15 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^{10} es H o F, preferiblemente R^{10} es H.

20 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^{11} es H o alquilo (C_1-C_6). Preferiblemente, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $\leftarrow$ metilenciclopropilo y $\leftarrow$ metilenciclopentilo. Más preferiblemente, R^{11} es metilo.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde R^{12} es H.

25 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde por lo menos uno entre R^4 , R^5 , R^6 y R^9 , preferiblemente por lo menos uno entre R^4 , R^6 y R^9 , más preferiblemente por lo menos R^4 , es halo, preferiblemente F.

30 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente formula (Ic), en donde L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O- y -C(O)-, preferiblemente L es -O-; y uno de X y Y es C y el otro es N, preferiblemente X es C y Y es N.

35 En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente formula (Ic), en donde L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O- y -C(O)-, preferiblemente L es -O-; uno de X y Y es C y el otro es N, preferiblemente X es C y Y es N; R^8 está ausente si Y es N, o R^8 es Cl, y R^9



está ausente si X es N, o R⁹ es Cl.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O- y -C(O)-, preferiblemente L es -O-; uno de X y Y es C y el otro es N, preferiblemente X es C y Y es N; R¹, R⁷, R¹⁰ y R¹² son cada uno H; R² es metilo; R³ es $\leftarrow$ CN o $\leftarrow$ C(O)NH₂; R⁴ es H o F, preferiblemente R⁴ es F; R⁵, R⁶ son cada uno independientemente H o F, preferiblemente R⁵ y R⁶ son ambos H; R⁸ está ausente si Y es N, o R⁸ es Cl; R⁹ está ausente si X es N, o R⁹ es Cl; y R¹¹ es metilo.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O- y -C(O)-, preferiblemente L es un enlace; y X y Y son cada uno C.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O- y -C(O)-, preferiblemente L es un enlace; X y Y son cada uno C; R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, F y $\leftarrow$ CN, preferiblemente R⁸ es H o F, más preferiblemente R⁸ es H; y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, $\leftarrow$ CN, preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H, Cl y F, más preferiblemente R⁹ es H.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), preferiblemente la fórmula (Ic), en donde L es un enlace; X y Y son cada uno C; R¹ es H; R² es H o metilo, preferiblemente R² es metilo; R³ se selecciona del grupo que consiste en $\leftarrow$ CN, $\leftarrow$ C(O)NH₂ y $\leftarrow$ C(O)NHCH₃, preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en $\leftarrow$ CN y $\leftarrow$ C(O)NH₂; R⁴ es H o F, preferiblemente R⁴ es F; R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H o F, preferiblemente R⁵ y R⁶ son ambos H; R¹⁰ es H o F, preferiblemente R¹⁰ es H; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, F y Cl, preferiblemente R⁷ es H; R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, F y $\leftarrow$ CN, preferiblemente R⁸ es H o F, más preferiblemente R⁸ es H; R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl y $\leftarrow$ CN, preferiblemente R⁹ es H, Cl o F, más preferiblemente R⁹ es H; y R¹¹ es metilo; y R¹² es H.

Los compuestos preferidos de la invención son:

4-(3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

4-(2,5-difluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-



- carboxamida
4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 5 4-(4-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
(2S,4R)-2-metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
(2S,4R)-4-(4-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 10 (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
(2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 15 (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
(2S,4R)-4-(3-([3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 20 (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-([3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
(2S,4R)-4-(3-fluoro-5-([3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 25 4-[3-([3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
4-[3-([4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
4-[3-([3-ciano-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi)fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 30 (2S,4R)-4-[2-fluoro-3-([4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)fenil]tio)fenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
(2S,4R)-4-[2-fluoro-3-([4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)fenil]tio)fenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 35 4-[3-([5-cloro-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi)piridin-3-il]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-



carboxamida

(2S,4R)-4-[3-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]piridin-3-il}tio)-2-fluorofenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

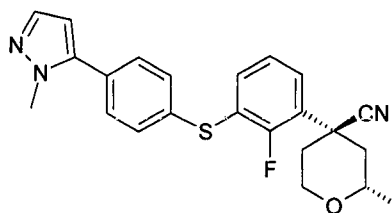
(2S,4R)-4-[3-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]piridin-3-il}tio)-2-fluorofenil]-2-

5 metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se prefiere el compuesto (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

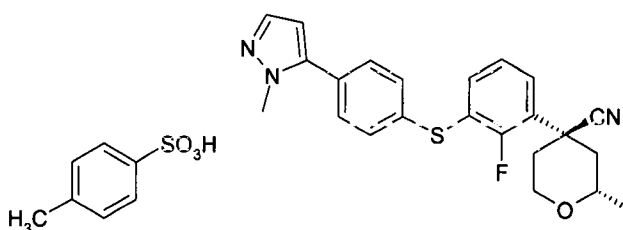
10 En una realización, se prefiere el compuesto (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Este compuesto tiene la siguiente fórmula:



15 En una realización, se prefiere el compuesto sal tosilato de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo, o su solvato farmacéuticamente aceptable.

Más preferiblemente, el compuesto de la invención es una sal de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-

20 carbonitrilo y ácido para-toluenosulfónico en una relación 1:1. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



25 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar empleando las reacciones que se muestran en los esquemas a continuación, además de otras manipulaciones convencionales conocidas en la bibliografía, que se ejemplifican en los procedimientos experimentales, o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con otros métodos descritos en esta memoria. Estos esquemas, por lo

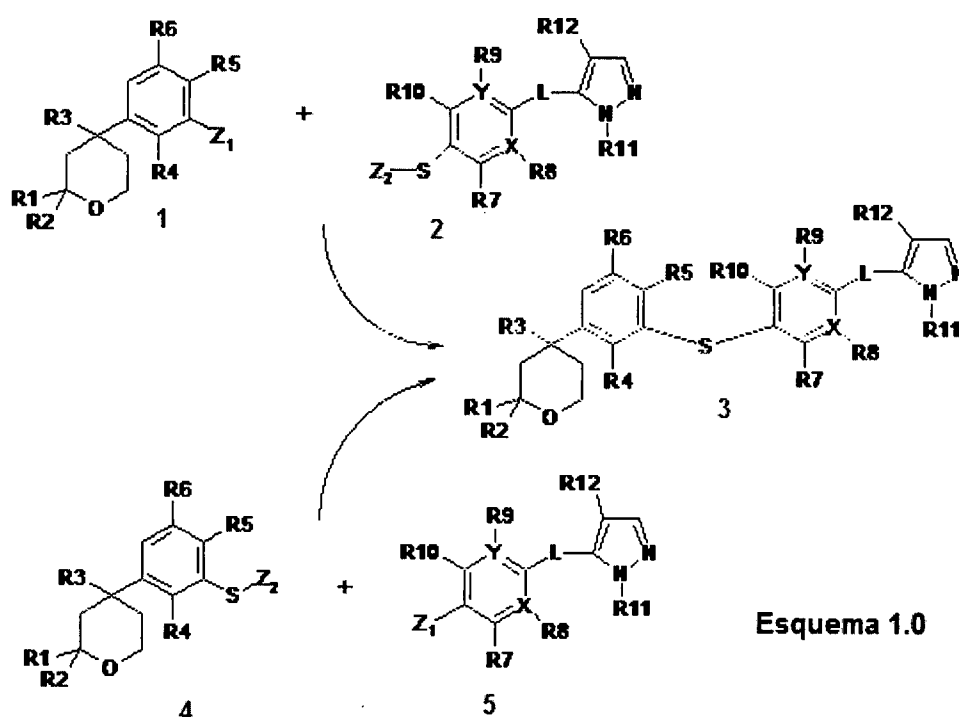
tanto, no están limitados por los compuestos mencionados ni por ningún sustituyente particular empleado para fines ilustrativos. Además, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentados en la presente memoria pueden variar de acuerdo con los expertos en la técnica. Además de los métodos utilizados para

5 elaborar dianas finales, los materiales de partida utilizados en la presente memoria se comercializan o se prepararon por métodos conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica, y se pueden hallar en libros de referencia convencionales tales como Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (Wiley); March, Advanced Organic Chemistry 5ª Ed. (Wiley 2001); Carey y Sundberg, Advanced Organic

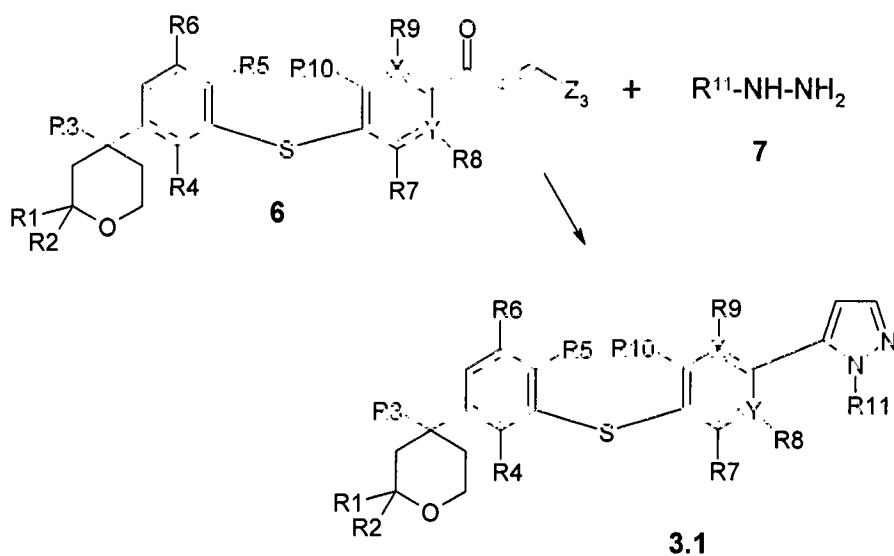
10 Chemistry 4ª Ed Vols. A y B (2000, 2001); Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3ª Ed. (Wiley 1999); Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley, 2ª Ed., 2004; Handbook of Heterocyclic Chemistry by A. R. Katritzky y A.F. Pozharskii, 2ª edición, (Pergamon, 2000) y referencias citadas allí.

A menos que se indique lo contrario, todos los esquemas a continuación

15 describen la preparación de los compuestos de fórmula (I) en donde Q es -S-. Para obtener los correspondientes compuestos en los que Q es -S(O)- (véase también el compuesto 18, anterior) se puede llevar a cabo una etapa de oxidación, por ejemplo, poniendo en contacto los derivados de tio 3 con un agente de oxidación convencional (p. ej., peróxido de hidrógeno) en un disolvente adecuado.



En el **esquema 1.0**, un compuesto apropiadamente sustituido **1** ó **5** en el que Z_1 es un grupo saliente o pareja de acoplamiento tal como halo o triflato se hace reaccionar con un compuesto **2** ó **4** en el que Z_2 es hidrógeno o un grupo protector tal como acetilo o triisopropilsililo, como se describe en la bibliografía y ejemplos descritos en la presente solicitud. Las condiciones de reacción típicamente emplean una base tal como terc-butoxido de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, carbonato de cesio o carbonato de potasio en un disolvente tal como dioxano, tetrahydrofurano o N,N'-dimetilformamida. Se pueden añadir un catalizador de paladio, cobre o metal y reactivos adicionales y excipientes opcionales tales como acetato de paladio, 1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno, aducto 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro diclorometano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, éter bis[(2-difenilfosfina)]fenílico, cloruro de tetrametilamonio monohidratado, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio. Pueden ser necesarias temperaturas elevadas en el intervalo de 25-120°C. Se describen condiciones y reactivos adicionales en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley, 2ª Ed., 2004; Chemistry--A European Journal, 12(30), 7782-7796, 2006; Chem. Pharm. Bull., 2005, 53, p 965-973; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, p 2611-2615 y referencias allí citadas.

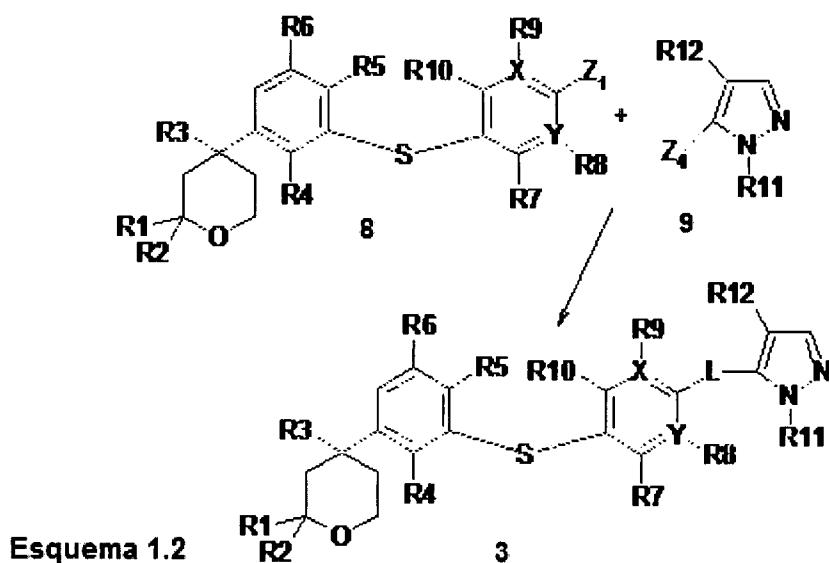


Esquema 1.1

El **Esquema 1.1** es adecuado para elaborar compuestos de fórmula (I) en los que R^{12} es H. En el **esquema 1.1**, los compuestos de la invención se producen a partir de intermedios tales como **6** y **7** en los que Z_3 es dimetilamino o alcoxi. Las condiciones de reacción pueden emplear un disolvente tal como DMF o THF y pueden

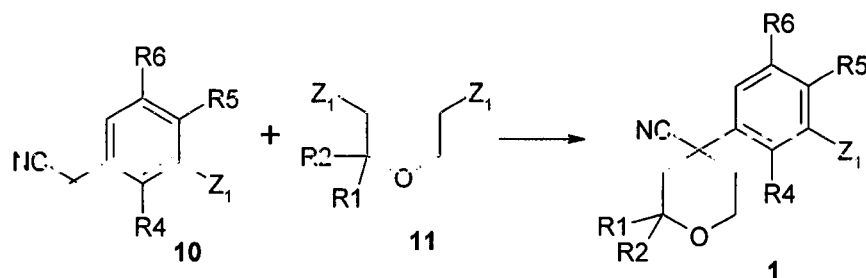
gll

necesitarse temperaturas elevadas. Otras condiciones formadoras de pirazol conocidas en la bibliografía, tales como aquellas en 'Handbook of Heterocyclic Chemistry' por A. R. Katritzky y A.F. Pozharskii, 2ª edición, (Pergamon, 2000) se pueden usar comenzando por los materiales de partida apropiados, además de aquellos que se muestran en 6 y 7 y en los ejemplos anejos. Los intermedios tales como 7 se comercializan o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía.



En el **esquema 1.2**, los compuestos de la invención se producen a partir de intermedios tales como 8 y 9 en los que Z₁ es un grupo saliente para una reacción de desplazamiento nucleófila según se definió anteriormente. Los ejemplos de Z₁ son un halógeno, mesilato o triflato. Z₁ es un grupo nucleófilo. Un ejemplo de Z₁ es hidroxilo, en cuyo caso L será -O-. Las condiciones de reacción típicamente emplean un disolvente tal como N-metilpirolidina o DMF con la adición de una base tal como t-butóxido de potasio, hidruro de sodio o carbonato de cesio. Pueden ser necesarias temperaturas elevadas. Otros ejemplos de condiciones de desplazamiento nucleófilas se conocen en la bibliografía.

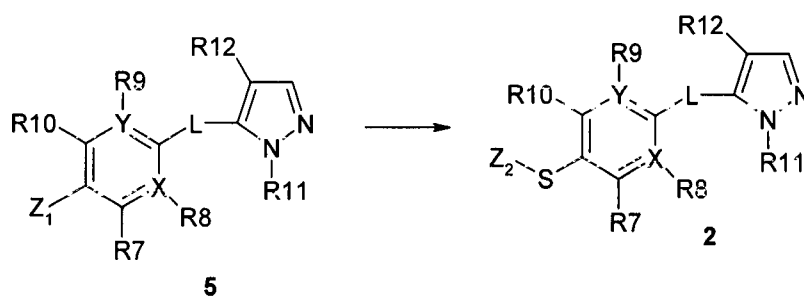
Los intermedios tales como 1, en los que R³ es CN, se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:



Esquema 1.3

La hidrólisis de un radical CN para obtener las amidas correspondientes está dentro del conocimiento normal de una persona experimentada en la técnica. En el **esquema 1.3**, los compuestos tales como **10**, en los que Z_1 es un grupo saliente adecuado para desplazamiento nucleófilo como se definió anteriormente (p. ej., un halógeno, tosilato, mesilato o triflato) se hacen reaccionar con compuestos tales como **11**, usando un disolvente tal como DMSO, DMF o THF y una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Las reacciones se pueden llevar a cabo a un intervalo de temperaturas de 0-110°C. Los procedimientos y condiciones adicionales se pueden hallar en Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 53(8), 965-973, 2005; Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 2000191654, 11 Jul 2000; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(10), 2611-2615, 2005; 1977 Journal of Organic Chemistry, 60(13), 4264-7, 1995 Journal of Medicinal Chemistry, 36(2), 295-6, 1993 y referencias allí citadas.

Los intermedios tales como **2** se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:

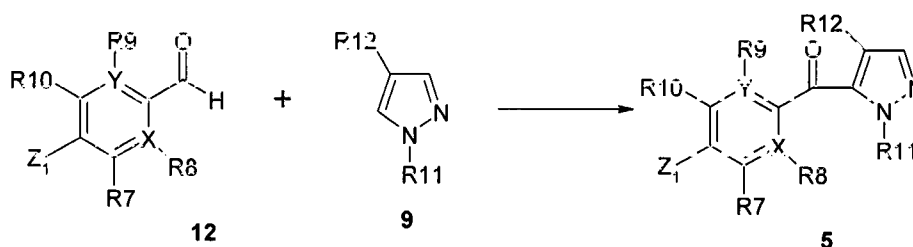


Esquema 1.4

En el **Esquema 1.4**, los compuestos tales como **5**, en donde Z_1 es una pareja de acoplamiento tal como se definió anteriormente, como un halógeno o triflato, se hacen reaccionar con una fuente de tiol tal como triisopropilsilano en un disolvente tal como dioxano, THF, tolueno o éter. Se puede añadir una base, catalizador u otro

excipiente. Los ejemplos incluyen aducto 1,1-bis(diisopropilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro diclorometano, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, PdCl₂(difenil-fosfino ferroceno), t-butoxido de sodio o hidruro de sodio. También se pueden emplear condiciones anhidras y temperaturas elevadas en la reacción. Los ejemplos adicionales se pueden encontrar en Organic Letters, 9(20), 4081-4083, 2007; Journal of Medicinal Chemistry, 50(16) 3954-3963, 2007; Advanced Synthesis & Catalysis, 347(2+3), 313-319, 2005; Tetrahedron Letters, 47(16), 2675-2678, 2006; Journal of the American Chemical Society, 128(7), 2180-2181, 2006; European Journal of Organic Chemistry, (16), 2630-2642, 2007; Tetrahedron Letters, 48(17), 3033-3037, 2007; Tetrahedron Letters, 44(35), 6699-6702, 2003 y referencias allí citadas.

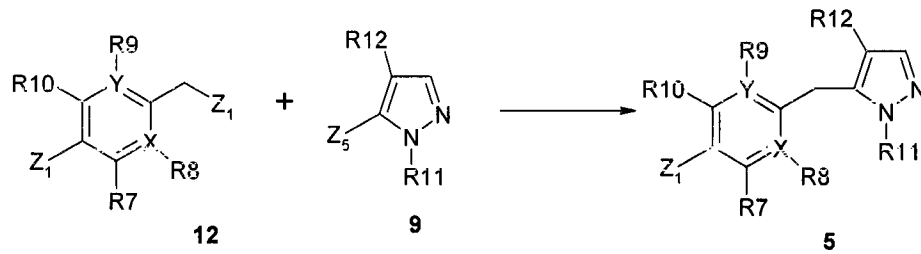
Los intermedios tales como **5**, en los que L es -C(O)-, se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:



Esquema 1.5

En el **esquema 1.5**, los compuestos tales como **5**, en donde Z₁ es un grupo saliente como se definió anteriormente, como un halógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto apropiado tal como **12** con un compuesto apropiadamente sustituido, tal como **9** en un disolvente adecuado para química de organolitio tal como THF u otro. En particular, se añade una base de organolitio tal como butil-litio al pirazol a temperatura reducida en una atmósfera inerte seguido de adición de un aldehído tal como **12**. El producto resultante se oxida adicionalmente a la cetona por condiciones de oxidación en la bibliografía, tal como clorocromato de piridina en acetonitrilo. Se conocen en la bibliografía otras condiciones para efectuar esta transformación, como Synlett, (6), 765-767, 1999; Journal de Organic Chemistry, 49 (24), 4687-95, 1984. Journal of Heterocyclic Chemistry, 12(1), 49-57, 1975 y referencias allí citadas.

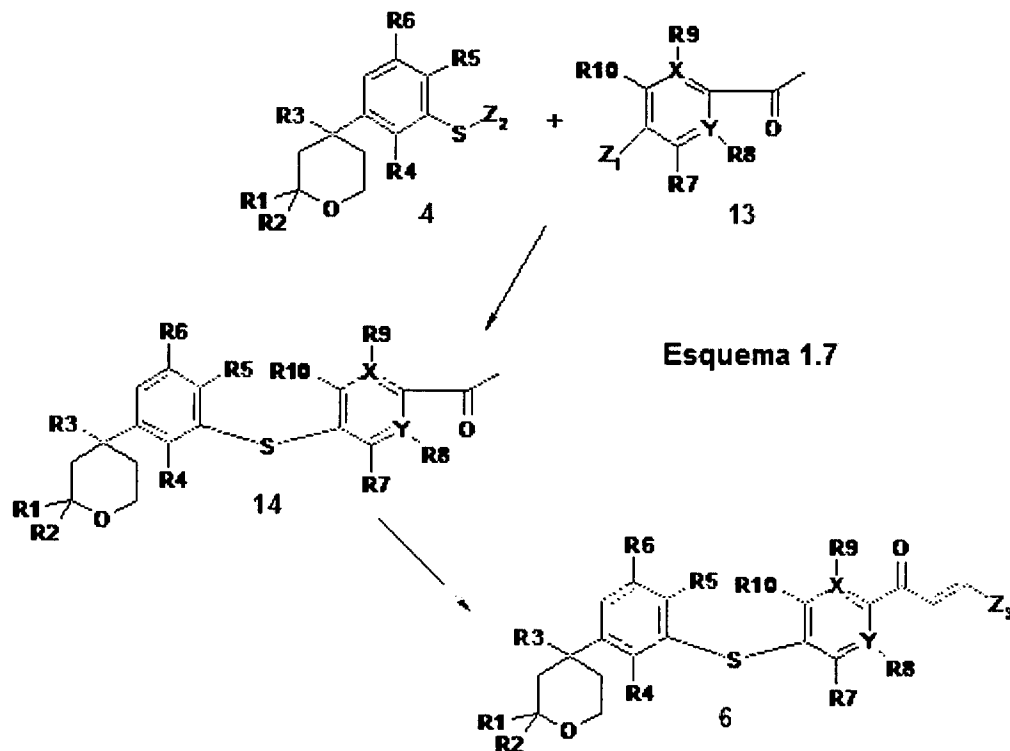
Los intermedios tales como **5**, en los que L es -(CH₂)-, se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:



Esquema 1.6

En el **Esquema 1.6**, los compuestos tales como **5**, en donde Z_5 es un ácido borónico, y Z_1 es un grupo saliente o pareja de acoplamiento como se definió anteriormente, como un halógeno o triflato, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto tal como **12** con un compuesto tal como **9** bajo condiciones de acoplamiento mediadas por paladio conocidas en la bibliografía y previamente descritas. Se conocen en la bibliografía otras condiciones para efectuar esta transformación, como por ejemplo *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 24(6), 1669-75, 1987 y *Tetrahedron Letters*, 46(9), 1501-1504, 2005 y referencias allí citadas.

Los intermedios tales como **6**, en donde L es un enlace, se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:

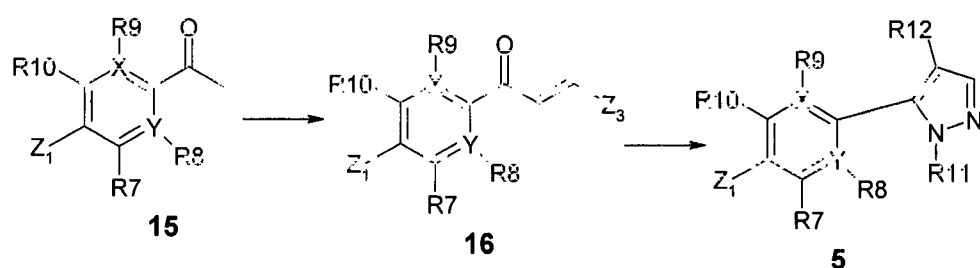


Esquema 1.7

En el **Esquema 1.7**, los compuestos tales como **4**, en donde Z_2 es un grupo protector como se definió anteriormente, por ejemplo triisopropilsililo, se hacen

reaccionar con compuestos tales como **13** en los que Z_1 es un grupo saliente como se definió anteriormente, como halo, en un disolvente tal como tolueno, THF o DMF con la adición de una base tal como t-butoxido de potasio, hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio. Pueden añadirse también excipientes adicionales tales como cloruro de tetraetilamonio. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un intervalo de temperaturas de 25-110°C para producir compuestos tales como **14**. Los compuestos tales como **14** pueden también elaborarse en compuestos tales como **6** en donde Z_3 es un grupo saliente como se definió anteriormente, como dimetilamino o alcoxi, en un disolvente tal como DMF o THF con la adición de N,N-dimetil dimetil acetal o trialcoxi ortoformiato. Las reacciones se pueden llevar a cabo a un intervalo de temperaturas de 25-110°C.

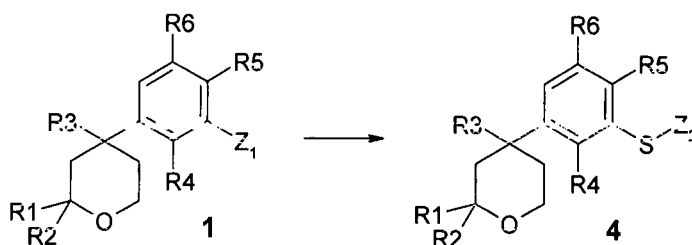
Los intermedios tales como **5**, en donde L es un enlace, se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:



Esquema 1.8

En el **esquema 1.8**, los compuestos tales como **5**, en donde Z_1 es un grupo saliente o pareja de acoplamiento como se definió anteriormente, como halógeno o triflato, se pueden preparar usando los procedimientos descritos para la preparación de los intermedios **6** y los productos de **6** y **7**.

Los intermedios tales como **4** se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:

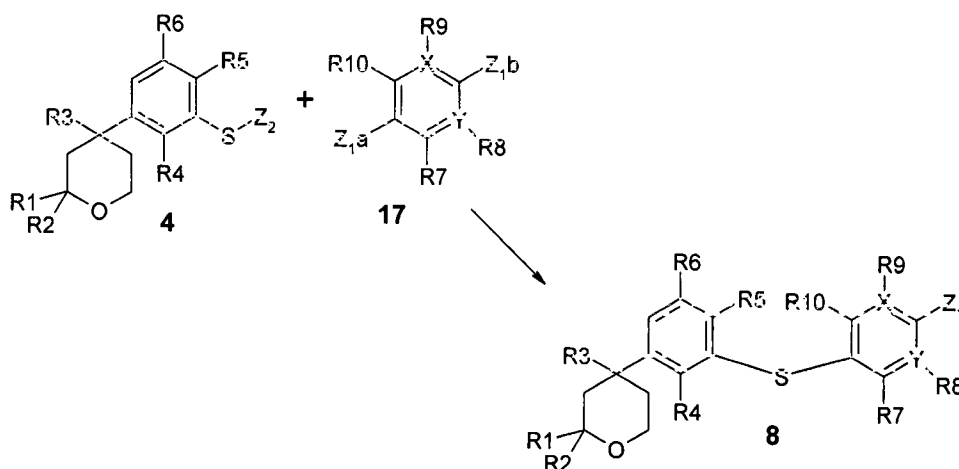


Esquema 1.9

216

En el **Esquema 1.9**, los compuestos tales como **1**, en los que Z_1 es una pareja de acoplamiento como se definió anteriormente, por ejemplo un halógeno o triflato, y Z_2 es un grupo protector como se definió anteriormente, por ejemplo triisopropilsililo, se hacen reaccionar con una fuente de tiol tal como triisopropilsilano tiol en un disolvente tal como dioxano, THF, tolueno o éter. Se puede añadir una base, catalizador u otro excipiente. Los ejemplos incluyen aducto 1,1-bis(diisopropilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro diclorometano, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, $\text{PdCl}_2(\text{difenil-fosfino ferroceno})$, t-butoxido de sodio o hidruro de sodio. También se pueden emplear condiciones anhidras y temperaturas elevadas en la reacción. Los ejemplos adicionales se pueden encontrar en Organic Letters, 9(20), 4081-4083, 2007; Journal of Medicinal Chemistry, 50(16) 3954-3963, 2007; Advanced Synthesis & Catalysis, 347(2+3), 313-319, 2005; Tetrahedron Letters, 47(16), 2675-2678, 2006; Journal of the American Chemical Society, 128(7), 2180-2181, 2006; European Journal of Organic Chemistry, (16), 2630-2642, 2007; Tetrahedron Letters, 48(17), 3033-3037, 2007; Tetrahedron Letters, 44(35), 6699-6702, 2003 y referencias allí citadas.

Los intermedios tales como **8** se pueden producir mediante los siguientes procedimientos:

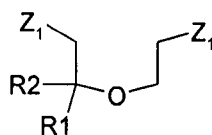


Esquema 1.10

En el **Esquema 1.10**, los compuestos tales como **4**, en donde Z_2 es un grupo protector tal como se definió anteriormente, por ejemplo triisopropilsililo, se hacen reaccionar con compuestos tales como **17**, en donde Z_{1a} es un grupo saliente o pareja de acoplamiento, por ejemplo halógeno o triflato, y Z_{1b} es un grupo saliente o pareja de acoplamiento, por ejemplo halógeno o triflato, de modo tal que Z_{1a} es más reactivo que Z_{1b} para producir compuestos tales como **8**, usando una reacción de

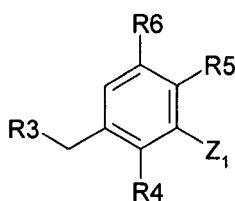
27

desplazamiento nucleófilo o una reacción de acoplamiento mediada por paladio, según sea apropiado para el patrón de sustitución deseado. Los ejemplos adicionales de esta estrategia sintética se pueden encontrar en la bibliografía, como *Angewandte Chemie, International Edition*, 44(39), 6348-6354, 2005; *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(10), 3012-3018, 2006; *Chemistry--A European Journal*, 13(28), 8051-8060, 2007; 5 3012-3018, 2006; *Chemistry--A European Journal*, 13(18), 5100-5105, 2007; *Tetrahedron Letters*, 47(50), 8973-8976, 2006 y referencias allí citadas.



11

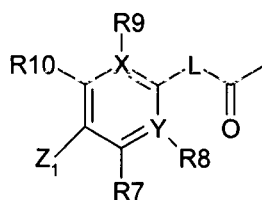
Además de los métodos que se muestran en los ejemplos, los intermedios tales como **11**, en donde Z_1 es un grupo saliente como se definió anteriormente, por ejemplo halo, mesilo o tosilo, se pueden producir por procedimientos conocidos en la bibliografía tales como *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)*, 328(5-6), 797-804, 1986; *Journal de Organic Chemistry*, 50 (19), 3453-7, 1985. *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)*, 325(5), 719-28, 1983; *Journal de Organic Chemistry*, 48 (20), 3412-15 22, 1983. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 16(3), 175-182, 2003 y referencias allí citadas.



10

Además de los métodos que se muestran en los ejemplos, los intermedios tales como **10** pueden producirse por procedimientos conocidos en la bibliografía tales como *Tetrahedron Letters*, 44(14), 2903-2905, 2003; U.S., 4874764, 17 Oct 1989; *Journal of Combinatorial Chemistry*, 4(4), 329-344, 2002; *Heterocycles*, 51(4), 737-750, 1999; *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(5), 1005-9, 1988 y referencias allí citadas.

2/8



13

Los intermedios tales como **13**, en donde Z₁ es una pareja de acoplamiento tal como se definió anteriormente, por ejemplo halo o triflato, se comercializan o se pueden producir por procedimientos conocidos en la bibliografía.

5 Los **Esquemas 1.0 a 1.10**, como también la preparación de todos los intermedios implicados se implementan en los ejemplos anejos a la presente solicitud.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácidos y bases:

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que
 10 forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato,
 15 metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Se prefiere la sal de tosilato.

En una realización preferida de la invención, el compuesto es una sal de
 20 (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y ácido para-toluenosulfónico en una relación 1:1.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio,
 25 sodio, trometamina y zinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos:

- (i) al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con el ácido o la base deseados;
- (ii) al eliminar un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor apropiado del compuesto de la fórmula (I) o al abrir el anillo de un precursor cíclico apropiado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
- (iii) al convertir una sal del compuesto de la fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o una base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico apropiada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en disolución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en una diversidad de estados sólidos que van de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material no tiene orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente, tales materiales no presentan patrones distintivos de difracción de rayos X y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después de un período de calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítrea'). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regularmente al nivel molecular y presenta un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando estos materiales se calientan durante un período de tiempo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

Un compuesto preferido de la invención es una forma cristalina de una sal de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y ácido para-toluenosulfónico en una relación 1:1 o su solvato farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos x con los siguientes picos de difracción de rayos x principales expresados en términos de ángulo 2-theta ($\pm 0,1$ grados) cuando se miden usando radiación Cu K α_1 (Longitud de onda = 1,5406 Å)

[Handwritten signature]

Ángulo 2-Theta °
13,5
14,2
18,9
23,3
24,5

Más preferiblemente, dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos x con los siguientes picos de difracción de rayos x principales expresados en términos de ángulo 2-theta ($\pm 0,1$ grados) cuando se miden usando radiación Cu K α_1 ((Longitud de onda = 1,5406 Å):

Ángulo 2-Theta °
8,5
13,5
14,2
18,9
23,3
24,5
26,6

Un compuesto preferido de la invención es una forma cristalina de una sal de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y ácido para-toluenosulfónico en una relación molar 1:1, que tiene uno cualquiera de los dos patrones de difracción de rayos x y un pico endotérmico de punto de fusión a aproximadamente 132,7°C en un análisis TGA/SDTA, o su solvato farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es uno que define los hidratos como de lugar aislado, de canal, o coordinados con

iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de lugar aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante las moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están en una red de canales donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua está unido mediante un enlace fuerte, el complejo tiene una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están unidos mediante un enlace débil, como en los compuestos higroscópicos y con solvatos en canal, el contenido agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la no-estequiometría.

También se incluyen dentro del alcance de la invención los complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-molécula hospedadora) y cocristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización por fusión, por recristalización en solventes o por molienda física de los componentes entre sí - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (bien fundido o bien en disolución). El mesomorfismo que se produce como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que se produce como resultado de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotróficas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tales como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para

mayor información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

De ahora en más, todas las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y sus cristales líquidos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sus sales.

Como se ha indicado, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. Así, algunos derivados de compuestos de fórmula (I) que tienen poca o no tienen actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen, cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo funcional amina primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una de sus amidas, es decir, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos del grupo funcional amino del compuesto de fórmula I se reemplaza(n) con alcanóilo (C_1-C_{10}).

Se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

También están incluidos dentro del alcance de la invención los metabolitos de compuestos de la fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* al administrar el fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$);

9/17

- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (-OR -> -OH);
- (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR¹R² -> -NHR¹ o -NHR²);
- 5 (iv) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amina secundaria, un derivado primario del mismo (-NHR¹ -NH₂); y
- (v) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo amida, uno de sus derivados de ácido carboxílico (-CONH₂ -> COOH).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono
10 asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos
15 que contienen un resto aromático. Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y
20 mezclas de uno o más de ellos. También se incluyen sales de adición de ácidos y de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y
25 cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC).

30 De modo alternativo, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo apropiado, por ejemplo, un alcohol, o, en caso de que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla de diastereoisómeros resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o
35 los dos diastereoisómeros puede convertirse en el(los) enantiómero(s) puro(s)

correspondiente(s), por medios conocidos por un especialista en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que
5 consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida, véase, por ejemplo, *Chromatography and Separation Science* de Satinder Ahuja (Academic Press, 2003); *Chiral Separation Techniques: A Practical*
10 *Approach*, 3^{era} por Ganapathy Subramanian (Wiley, 2007).

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) referido anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene
15 ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares, comprendiendo cada una de ellas un solo enantiómero.

Aunque ambas formas de cristales presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar
20 mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el campo - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables, marcados isotópicamente, de la fórmula (I) en los que uno o varios átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa
25 atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina por naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I ,
30 nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Algunos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono -14, es
35 decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de que se incorporan

fácilmente y de que se dispone de medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor periodo de conservación o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunas circunstancias pueden ser preferidos.

La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de un receptor por un sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar de manera general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse con un isótopo, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden evaluar en cuanto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, etc., a fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y la ruta de administración de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como bloques sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Se puede usar para este propósito el secado por microondas o por radiofrecuencia.

Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos distintos de la invención o combinados con uno o más fármacos distintos (o en cualquiera de sus combinaciones). En general, se pueden administrar como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se emplea en la presente memoria para describir cualquier ingrediente que no sea el compuesto(s) de la invención, como por ejemplo diluyentes, vehículos y adyuvantes. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración específico, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la presente invención o métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas de líquido); chicles; geles; formas de dosificación que se dispersan rápidamente; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales/muco-adhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por disolución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como las descritas en Expert Opinión in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de sustancias disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma farmacéutica.

Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a la

formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes constituyen generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos a título de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0% en peso hasta aproximadamente 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de disgregante y desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de comprimidos, como alternativa, pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, pueden coagularse en estado fundido o pueden extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final pueden comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1960).

Las películas orales consumibles para uso humano veterinario típicamente son formas de dosificación en película fina hinchable en agua o soluble en agua

típicamente flexibles que pueden disolverse rápidamente o que son mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente para modificar la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de microesferas multiparticuladas.

El polímero formador de película puede seleccionarse entre el grupo que consiste en polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes de refrigeración, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para proporcionar volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención por regla general se preparan secando por evaporación películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, típicamente una recubridora-secadora combinada o por medio de liofilización o al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En la patente US n° 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001) se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que se tiene que usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas normalizadas muy conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que provee una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents revestidos con fármacos y semisólidos, y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*DL*-láctico-co α -glicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica, de forma (intra)dérmica o transdérmica, a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen: alcohol, agua, aceite de parafina, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar

230

potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen liberación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente particulado mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como un espray en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, espray, atomizador (preferentemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador con o sin el uso de un propelente apropiado como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosana o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, disolver o prolongar la liberación del producto activo, uno o más propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de su uso en un polvo seco o en una formulación en suspensión, la sustancia medicinal se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente inferior a 5 micrómetros). Esto se puede lograr por cualquier método de molienda adecuado, por ejemplo mediante molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluido, elaboración con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como /-

leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

5 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación, y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden utilizar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

10 A las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal se les pueden añadir aromatizantes adecuados tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica.

15 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene de 0,001 μg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg, que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden utilizar diferentes alternativas, según proceda.

30 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en los ojos o en el oído, por regla general en forma de gotas de suspensión o solución micronizada en solución salina esterilizada, de pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas,

geles, implantes biodegradables (p.ej., esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (p.ej., silicona), sellos, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, se pueden incorporar junto con un conservante, por ejemplo cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar por iontoforesis.

10 Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como complejos de otro tipo. Como alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, se puede utilizar la ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más usadas para estos fines son alfa-, beta- y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en las solicitudes de patentes internacionales N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o dolencia particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un estuche adecuado para la co-administración de las composiciones.

Por lo tanto, el estuche de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida, o paquete de lámina dividida.



Un ejemplo de tal estuche es el blister conocido usado para empaquetar comprimidos, cápsulas y similares.

5 El estuche de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el estuche comprende típicamente instrucciones para la administración, y puede disponer de un denominado recordatorio.

10 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de un compuesto de la invención está típicamente en el intervalo de 0,01 mg a 2000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. En otra realización de la presente invención, la dosis diaria total de un compuesto de la invención está típicamente en el intervalo de 0,1 mg a 500 mg. Incluso en otra realización de la presente invención, la dosis diaria total de un compuesto de la invención está
15 típicamente en el intervalo de 1 mg a 300 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico descrito en la presente.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para
20 sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y personas de edad avanzada.

Se ha descubierto ahora que un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o bien solo o combinado con uno o más agentes activos, es particularmente útil para el tratamiento de una enfermedad, afección o
25 trastorno mediado por 5-LO.

Según una realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a enfermedades, afecciones o trastornos de las vías respiratorias alérgicos y no alérgicos.

Los ejemplos de enfermedades, afecciones o trastornos alérgicos o no alérgicos incluyen las enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas del grupo que consiste en:

30 ➤ asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas,
35

- asma extrínseca causada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alergenitos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, de protozoos, o vírica,
- 5 asma no alérgica, asma incipiente y síndrome sibilante de la infancia,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
 - enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular cualquier enfermedad obstructiva o
- 10 inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de distrés respiratorio en
- 15 adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar,
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en bronquitis aguda,
- 20 bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, laringotraqueobronquitis, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, estafilococos o bronquitis por estafilococos y bronquitis vesicular,
- lesión pulmonar aguda,
 - bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular
- 25 bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

Según otra realización, las enfermedades mediadas por 5-LO incluyen además

30 aquellas mencionadas en la Tabla I:

Tabla I

(a) inflamación, que incluye pero no se limita a, inflamación de las vías respiratorias inducida por tabaco y tos potenciada por inflamación,

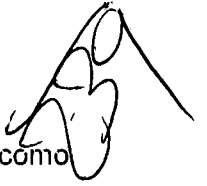
- (b) artritis, por ejemplo artritis reumatoidea, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artrosis y artritis gotosa;
- (c) neuroinflamación;
- (d) dolor (es decir, el uso de los compuestos como analgésicos), como dolor
- 5 nociceptivo o neuropático;
- (e) fiebre (es decir, uso de los compuestos como antipiréticos);
- (f) sarcoidosis pulmonar y silicosis;
- (g) enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, infarto agudo de miocardio (como indicio de post-infarto agudo de miocardio), trombosis, insuficiencia
- 10 cardíaca congestiva y lesión de revascularización cardíaca, complicaciones asociadas con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca tal como daño de órgano vascular;
- (h) cardiomiopatía;
- (i) accidente cerebrovascular, como accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico;
- 15 (j) isquemia, como isquemia cerebral e isquemia por bypass cardíaco/coronario o lesión de miocardio inducida por isquemia;
- (k) lesión por reperfusión, incluyendo lesión por reperfusión post-isquémica;
- (l) lesión por revascularización renal;
- (m) edema cerebral o lesión cerebral;
- 20 (n) neurotraumatismo y traumatismo cerebral, como traumatismo craneal externo;
- (o) trastornos neurodegenerativos;
- (p) trastornos del sistema nervioso central (éstos incluyen, por ejemplo, trastornos que tienen un componente inflamatorio o apoptótico), tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral
- 25 amiotrófica, miastenia grave, lesión de la médula espinal y neuropatía periférica;
- (q) hepatopatía;
- (r) hipercolesterolemia y dislipidemias;
- (s) afecciones gastrointestinales que incluyen gastritis, várices gástricas, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino
- 30 irritable y enfermedades ulcerosas, por ejemplo colitis ulcerosa y úlcera gástrica;
- (t) nefritis;
- (u) enfermedades oftalmológicas, tales como: retinitis, retinopatías (como retinopatía diabética), uveítis, fotofobia ocular, atrofia no glaucomatosa del nervio óptico y degeneración macular relacionada con la edad (ARMD, por sus siglas en inglés)
- 35 (como la forma atrófica de la ARMD);

- (v) afecciones oftalmológicas, tales como: rechazo del injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización de la retina, (como neovascularización posterior a una lesión o infección, y fibroplasia retrolenticular;
- (w) glaucoma, como glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, por sus siglas en inglés), glaucoma primario de ángulo abierto de comienzo juvenil, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma pseudoexfoliativo, neuropatía óptica isquémica anterior (AION, por sus siglas en inglés), hipertensión ocular, síndrome de Reiger, glaucoma de tensión normal, glaucoma neovascular, inflamación ocular y glaucoma inducido por corticoesteroides;
- 5 (x) lesión aguda del tejido ocular y traumatismos oculares, tales como: glaucoma postraumático, neuropatía óptica traumática y oclusión de la arteria central de la retina (CRAO, por sus siglas en inglés);
- (y) diabetes que incluye diabetes de tipo I y diabetes de tipo II;
- (z) nefropatía diabética;
- 15 (aa) afecciones relacionadas con la piel tales como: soriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, formación del queloides, formación de tejido cicatricial, escleroderma y trastornos angiogénicos;
- (bb) infecciones víricas y bacterianas, como: septicemia, choque septicémico, septicemia gram-negativa, paludismo, meningitis, infecciones oportunistas, caquexia secundaria a infección o cáncer, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, infección compleja relacionada con el SIDA (ARC por sus siglas en inglés), neumonía, infecciones por el virus del herpes simple, infecciones por rinovirus y virus del herpes;
- 20 (cc) mialgias debido a infección;
- 25 (dd) gripe;
- (ee) choque endotóxico;
- (ff) síndrome de choque tóxico;
- (gg) enfermedad autoinmunitaria, como reacción del injerto contra el hospedador y rechazos de aloinjertos;
- 30 (hh) enfermedades de resorción ósea, como osteoporosis;
- (ii) esclerosis múltiple;
- (jj) trastornos del aparato reproductor femenino, como endometriosis, dismenorrea, vaginitis y candidiasis;
- (kk) afecciones patológicas pero no malignas, como hemangiomas (como
- 35 hemangiomas infantiles), angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular ósea;

- (mm) tumores/neoplasia benignos y malignos, incluyendo cáncer de cualquier clase, tales como: cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tales como: carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, tales como: cáncer labial, cáncer bucal,
- 5 cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, tales como tumores malignos espinocelulares y basocelulares, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, enfermedad de Hodgkin y otros tumores malignos conocidos que afectan a las
- 10 células epiteliales por todo el cuerpo;
- (nn) lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés);
- (oo) angiogénesis, incluyendo neoplasia;
- (pp) metástasis;
- (qq) enfermedad fibrótica;
- 15 (rr) hemorragia;
- (ss) coagulación;
- (tt) respuestas de fase aguda como aquellas observadas en infecciones y septicemia y durante el choque (p. ej.,
- (uu) choque septicémico, choque hemodinámico, etc.);
- 20 (vv) anorexia;
- (ww) infección micobacteriana;
- (xx) pseudorrabia;
- (yy) rinotraqueítis;
- (zz) VIH;
- 25 (aaa) sarcoidosis;
- (bbb) virus del herpes, incluyendo virus del herpes simple de tipo 1 (HSV-1), virus del herpes simple de tipo 2 (HSV-2);
- (ccc) citomegalovirus (CMV);
- (ddd) virus varicela-zoster (VZV);
- 30 (eee) virus Epstein-Barr;
- (fff) herpesvirus-6 (HHV-6) humano;
- (ggg) herpesvirus-7 (HHV-7) humano, herpesvirus-8 (HHV-8) humano;
- (hhh) miogénesis;
- (iii) superproducción de mucina, y/o hipersecreción mucosa;
- 35 (jjj) alergia, incluyendo rinitis alérgica;

- (kkk) destrucción de tejido;
- (III) signos y síntomas tales como tos disneaica;
- (mmm) trastornos de la sangre, incluyendo anemia aplásica;
- (nnn) espondiloartopatías, incluyendo espondiloarrosis lumbar y espondiloartrosis lumbar;
- 5 (ooo) trastornos del aparato reproductor masculino;
- (ppp) cefalea, que incluye migraña, cefalea por problemas en los senos paranasales y cefaleas tensionales;
- (qqq) dolor dental;
- 10 (rrr) fiebre reumática;
- (sss) lesiones o trastornos del tejido conectivo;
- (ttt) obesidad;
- (uuu) trastornos y enfermedades pulmonares (p. ej., lesión alveolar hiperóxica);
- (vvv) cálculo renal;
- 15 (www) cicatrización de heridas;
- (xxx) lesiones leves;
- (yyy) daño por radiación;
- (zzz) bursitis;
- (aaaa) enfermedades vasculares;
- 20 (bbbb) edema pulmonar;
- (cccc) conjuntivitis;
- (dddd) tendinitis;
- (eeee) demencias corticales;
- (ffff) gingivitis;
- 25 (gggg) inflamación que ocurre después de una lesión;
- (hhhh) periarteritis nodosa;
- (iiii) tiroiditis;
- (kkkk) polimiositis;
- (III) síndrome de Behcet;
- 30 (mmmm) síndrome nefrítico;
- (nnnn) hipersensibilidad, y
- (oooo) trastornos cognitivos, incluyen deterioro cognitivo leve y déficit cognitivo de esquizofrenia, trastorno bipolar y ADHD.

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por
 35 5-LO se refiere al dolor. El dolor puede incluir dolor nociceptivo o neuropático. En esta



realización el agente(s) activo adicional puede incluir un análogo de GABA tal como gabapentina o pregabalina, un opioide tal como morfina, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un inhibidor de COX-2, un esteroide o un modulador de la vía eicosanoide.

5 El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del medio exterior. El sistema funciona a través de una serie específica de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 como revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y, de manera característica, son axones de pequeño diámetro con lentas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y en virtud de su proyección organizada topográficamente hacia la médula espinal, la localización de los estímulos. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere después de un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, directamente o a través de los núcleos de transmisión del tallo cerebral al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación del dolor.

15 El dolor generalmente puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo empieza de manera repentina y tiene corta duración (normalmente doce semanas o menos). Normalmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es intenso y severo. Es el tipo de dolor que puede aparecer después de lesiones específicas debidas a una operación quirúrgica, un trabajo dental, un esguince o una torcedura. El dolor agudo generalmente no produce una respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente que persiste durante más de tres meses y ocasiona problemas psicológicos y emocionales significativos. Son ejemplos comunes de dolor crónico el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel del carpo, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico postquirúrgico.

25 Cuando en el tejido corporal se produce una lesión sustancial, por una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación de nociceptores y se produce una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a

240

una elevación de la sensación de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la promoción de comportamientos protectores que pueden facilitar que tengan lugar procesos de reparación. Lo normal sería esperar que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez curada la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más tiempo que el proceso de curación y a menudo se debe a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión a menudo ocasiona anormalidades en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una maladaptación y una actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando las molestias y una sensibilidad anormal son características entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diferentes síntomas de dolor. Estos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, de ardor o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor frente a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) el dolor se produce por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también puede dividirse en varios subtipos diferentes de acuerdo con diferente patofisiología, incluyendo el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo se induce por una lesión tisular o por estímulos intensos con posibilidad de producir daño. Los aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas de la médula espinal a nivel de sus terminaciones. Esto después pasa de las vías medulares al cerebro donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones dolorosas agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y conducen el dolor sordo o generalizado. El dolor nociceptivo agudo de moderado a intenso es una característica prominente del dolor por un traumatismo del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o

dolor visceral) o dolor asociado con una terapia para el cáncer (por ejemplo, síndrome postquimioterapia, síndrome de dolor postquirúrgico crónico o síndrome postrradiación). El dolor por cáncer también puede tener lugar en respuesta a una quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a una hernia o rotura de discos intervertebrales o a anomalías de las articulaciones de la faceta lumbar, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse de forma natural, pero en algunos pacientes en los que dura más de 12 semanas, puede convertirse en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático actualmente se define como dolor que empieza o es producido por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso se puede producir por trauma y enfermedad, y por lo tanto la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con etiologías diversas. Éstos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central después de una apoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene función protectora. A menudo está presente mucho después de que haya desaparecido la causa original, durando comúnmente años y reduciendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion, 1999, Lancet 353: 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos, incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141-S147; Woolf y Mannion, 1999. Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o provocado anómalo, tal como la hiperalgesia (mayor sensibilidad a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesiones tisulares o en presencia de sustancias extrañas, que producen hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoidea es una de los estados inflamatorios crónicos más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoidea es una causa común de incapacitación. Se

9/12/2

desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoidea, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi dieciséis millones de americanos tienen artrosis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, teniendo la mayoría de ellos más de 60 años, y es de esperar que este número aumente a 40 millones según aumenta la edad de la población, haciendo que éste sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother., 36,679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con artrosis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicosocial y física y se sabe que es la causa que conduce a la discapacidad en la edad madura. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que produce artritis de las articulaciones espinales y sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de dolor de espalda que aparecen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica severa que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados comúnmente que producen dolor incluyen el trastorno funcional del intestino (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados patológicos que actualmente sólo son controlados moderadamente, incluyendo, con respecto a los FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS) y, con respecto a los IBD, enfermedad de Crohn, ileítis, y colitis ulcerosa, que producen todos frecuentemente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, cistitis, pancreatitis y dolor pélvico.

Debe tenerse en cuenta que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, de esta manera, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor por cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como componentes neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor debido a trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatóides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenólisis, polimiositis y miomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, incluyendo el dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia e isquemia del músculo esquelético;
- dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tensión, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y
- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de ardor bucal y dolor miofascial temporomandibular.

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a condiciones hepáticas patológicas. Las condiciones hepáticas pueden incluir, por ejemplo, cirrosis del hígado, hígado graso, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, tumores hepáticos benignos y similares. En esta realización, el agente(s) activo adicional puede consistir en antiviricos, ligandos de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-y tales como tiazolidinadionas, inhibidores del factor de crecimiento β y similares.

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a la osteoporosis.

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a un síndrome metabólico.

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a colesterol patológicamente alto. En esta realización, el agente(s) activo adicional puede consistir en agentes modificadores o moduladores del colesterol. Los ejemplos de agentes modificadores o moduladores de colesterol incluyen, aunque sin limitarse a ellos, inhibidores de HMG-CoA reductasa (o "estatinas") como lovastatina (Mevacor), atorvastatina (Lipitor), pravastatina (Pravachol) y simvastatina (Zocor); inhibidores de escualeno monooxigenasa; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa), acil-coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT); probucol; niacina; fibratos tales como clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil; inhibidores de absorción de colesterol; secuestrantes de ácido biliar; e inductores del receptor LDL (lipoproteína de baja densidad).

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a una afección cardiovascular. En esta realización, el agente(s) activo adicional puede consistir en moduladores de los receptores mineralcorticoides, como eplerenona o espironolactona, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) tal como quinapril (Accupril) o fosinopril (Monopril); un antagonista del receptor de angiotensina; vitamina B-6 (también conocida como piridoxina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal HCl; vitamina B-12 (también conocida como cianocobalamina); bloqueantes del receptor β -adrenérgico; ácido fólico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable, como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; y vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E, y betacaroteno.

En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a una neoplasia. En esta realización, el agente(s) activo adicional puede ser alfa-difluorometilornitina (DFMO), 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, estearato de citarabina fosfato, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-738, tioguanina, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de proteína tirosina cinasa, Taiho UFT, uricitina, Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitano, Wakunaga CA-102, carboplatino, carmustina, Chinoín-139, Chinoín-153, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My₂), difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de Erba distamicina, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, estramustina fosfato sódico, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoín GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatino, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D,

actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomicinas, antraciclina, azino-micin-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de

5 bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarrubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-

10 973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirrodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactina, Nippon Kayaku

15 NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatin, pirarrubicina, porotramicina, pirindamicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS

20 Pharmaceutical SS-9816B, steffimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorrubicina, alfa-caroteno, alfa-difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquiomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2,

25 antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolin, asparaginas, Avarol, bacarina, batracilin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemida, hidrocloreuro de carmetizol, Ajinomoto CDAF, hlorsulfaquinoxalona, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-

30 100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, ICN compuesto 1259, ICN compuesto 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitin, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo

35 Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, eliprabin, acetato

246.

de eliptinio, Tsumura EPMTc, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxíurea, BTG ICRF-187, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, 5 Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leucorregulina, Ionidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilanilinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-10 16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, N-acilated-deshidroalaninas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivados de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, pancratistatin, pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-15 1001, ICRT péptido D, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, Efamol porfirina, probimano, procarbazona, proglumida, Invitron proteasa nexina I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de 20 espirociclopropano, espirogermano, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposido, taliblastina Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, sulfato de 25 vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas, Yamanouchi YM-534, uroguanilina, combretastatina, dolastatina, idarrubicina, epirubicina, estramustina, ciclofosfamida, 9-amino-2-(S)-camptotecina, topotecán, irinotecán (Camptosar), exemestano, decapeptil (triptorrelina) o un ácido graso de omega-3 puede administrarse con los compuestos de la presente invención.

30 En otra realización preferida, la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se refiere a una enfermedad neurodegenerativa, en particular la enfermedad de Alzheimer.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento veterinario de animales de 35 compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos para el

tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se describe en la presente descripción. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO en un caballo, perro o gato.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una combinación particularmente para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO, comprendiendo dicha combinación un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes terapéuticos. Las combinaciones de la invención pueden además contener uno o más excipientes farmacéuticamente
10 aceptables.

 Los agentes terapéuticos de una combinación de la invención se pueden coadministrar a un paciente para obtener alguno resultado final terapéutico particularmente deseado, como el tratamiento de cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones que se mencionaron anteriormente en este documento, por
15 ejemplo, en la Tabla I.

 Tal como se emplean en la presente, los términos "co-administración", "co-administrado" y la expresión "en combinación con", haciendo referencia a los compuestos de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos, pretenden indicar y se refieren e incluyen lo siguiente:

- 20 ➤ administración simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de la invención) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de administración que libera dichos componentes prácticamente al mismo tiempo a dicho paciente,
- 25 ➤ administración prácticamente simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de la invención y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificaciones separadas que el paciente toma prácticamente al mismo tiempo, tras lo cual dichos componentes se liberan prácticamente al mismo tiempo a dicho paciente,
- 30 ➤ administración secuencial de tal combinación de compuestos de la invención y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan uno aparte del otro en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente en momentos diferentes a dicho paciente; y

- administración secuencial de dicha combinación de compuesto(s) de la invención y agente(s) terapéutico(s) a un paciente con necesidad de tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de una manera controlada después de lo cual se administran simultáneamente, consecutivamente y/o de manera superpuesta al mismo y/o diferente tiempo a dicho paciente, en donde cada parte se puede administrar por la misma ruta o por una ruta distinta.

Los ejemplos adecuados de agentes terapéuticos que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, incluyen aquellos de la Tabla II a continuación. Entre los diversos agentes terapéuticos que se pueden coadministrar con los compuestos de la presente invención se encuentran uno o más inhibidores de 5-LO conocidos en la técnica.

Tabla II

- (a) antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP);
- 15 (b) Antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;
- (c) Antagonistas del receptor de histamina, incluyendo antagonistas de H1 y H3;
- (d) Agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoreceptores α_1 y α_2 para uso anticongestivo;
- 20 (e) agentes anticolinérgicos o antagonistas de los receptores M3 muscarínicos;
- (f) inhibidores de PDE, p. ej., inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5, como teofilina;
- (g) Cromoglicato de sodio;
- (h) Inhibidores de COX, tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 no selectivos como selectivos (AINE);
- 25 (i) glucocorticosteroides o DAGR (agonistas disociados del receptor de corticoides);
- (j) Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;
- (k) β_2 agonistas, incluyendo β_2 agonistas de larga duración;
- (l) Antagonistas de integrina;
- (m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4;
- 30 (n) Antagonistas del receptor de quinina B₁ y B₂;
- (o) Agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la vía de IgE, y ciclosporina;
- (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), p. ej., MMP9 y MMP12;
- (q) Antagonistas de receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃;
- (r) Inhibidores de proteasa, p. ej., elastasa;
- 35 (s) Agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;

- (t) Inhibidores de urocinasa;
- (u) Compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D;
- (v) Moduladores de la ruta NFκB, por ejemplo inhibidores de IKK;
- 5 (w) moduladores de rutas de señalización de citocinas tales como inhibidores de la syk cinasa, cinasa JAK, cinasa p38, EGF-R o MK-2;
- (x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos, y mucocinéticos;
- (y) antibióticos;
- (z) Antivíricos;
- 10 (aa) Vacunas;
- (bb) Quimiocinas;
- (cc) Bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC);
- (dd) Agonistas de P2Y2 y otros agonistas del receptor de nucleótidos;
- 15 (ee) Inhibidores de tromboxano;
- (ff) niacina;
- (gg) Inhibidores de síntesis de PGD₂ y receptores de PGD₂ (DP1 y DP2/CRT2);
- (hh) Factores de adhesión incluyendo VLAM, ICAM y ELAM;
- (ii) Estatinas u otros tratamientos para la hipercolesterolemia; colesterol e
- 20 inhibidores de absorción de lípidos (p. ej., ácido nicotínico, niacina, transportadores de colesterol)
- (jj) diuréticos;
- (kk) bloqueantes del canal del calcio.

En una realización, la combinación de la invención comprende un compuesto de

25 fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y cualquiera de los compuestos mencionados en la Tabla II para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediado por 5-LO. Según otra realización de la invención, dichas enfermedades, afecciones y trastornos mediados por 5-LO se seleccionan de aquellos mencionados en la Tabla I.

30 En una realización altamente preferida, una combinación de la invención comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un glucocorticosteroide o un DAGR (agonista disociado del receptor de glucocorticoides). Los ejemplos de Glucocorticosteroides incluyen, aunque sin limitarse a ellos, prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, beclometasona

35 dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida y mometasona furoato.



Los ejemplos de compuestos DAGR útiles en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aquellos descritos en las publicaciones de solicitudes de patente internacionales WO/2000/06522 y WO/2004/005229.

5 En una realización altamente preferida, una combinación de la invención comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de COX, o bien inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos o no selectivos (AINE) tales como ibuprofeno o celecoxib, o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización altamente preferida, una combinación de la invención comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un β 2 agonista. Los ejemplos de β 2 agonistas incluyen, aunque sin limitarse a ellos, salmeterol, formeterol, QAB-149 y carmoterol.

 En una realización altamente preferida, una combinación de la invención
15 comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un antagonista del receptor muscarínico M3 o un agente anticolinérgico. Los ejemplos de antagonistas de los receptores de M3 incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tiotropio, ipatropio, oxitropio, perenzepina, tiospio, aclidinio y telenzepina.

 En una realización altamente preferida, una combinación de la invención
20 comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un antagonista del receptor de histamina, cuyos ejemplos incluyen un antagonista de H1, H3 o H4.

 En una realización diferente, una combinación de la invención comprende un
 compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un
25 diurético. El diurético se puede seleccionar a partir de diversas clases conocidas, como tiazidas y sulfonamidas relacionadas, diuréticos que elevan el nivel de potasio, diuréticos de asa y diuréticos organomercuriales. Los ejemplos no limitativos de tiazidas son bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, ciclotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida y triclorometiazida. Los
30 ejemplos no limitativos de diuréticos que elevan el nivel de potasio son triametereno y amilorida. Los ejemplos no limitativos de diuréticos de asa, es decir, diuréticos que actúan en la rama ascendente del asa de Henle del riñón, son torsemida, bumetanida, furosemida y ácido etinacrilico. Los ejemplos no limitativos de diuréticos organomercuriales son mercaptomerin de sodio, meretoxillina, procaína y mersalil con
35 teofilina.

En una realización diferente, una combinación de la invención comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un bloqueante del canal de calcio. En una realización, el bloqueante del canal de calcio se selecciona del grupo que consiste en felodipina, amlodipina, nifedipina, verapamil HCl, nicardipina HCl, diltiazem HCl, aranidipina, atosiban, barnidipina, buflomedil, cilnidipina, ácido docosahexaenoico, efonidipina HCl, fasudil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lomerizina, manidipina, nifelan, nilvadipina, nimodipina, Teczem, verelan, plendil, nisoldipina, nitrendipina, mebefradil y HCl de bepridil. En otra realización, el bloqueante del canal de calcio se selecciona del grupo que consiste en NS-7, NW-1015, SB-237376, SL-34.0829-08, terodilina, R-verapamil, bisaramil, CAI, ipenoxazona, JTV-519, S-312d, SD-3212, tamolarizina, TA-993, vintoperol, YM-430, CHF-1521, elgodipina, furnidipina, L-651582, oxodipina, ranolazina, AE-0047, azelnidipina, dotarizina, lemlidipina, pranidipina, semotiadil, temiverina HCl, tenosal, vatanidipina HCl y ziconotida.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los intermedios y compuestos de la fórmula (I).

PREPARACIONES

Producto intermedio 1:

4-(3-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

Se agitó 4-(3-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo, elaborado mediante los procedimientos descritos en el documento EP 1081144 (1,05 kg, 3,95 moles), en H₂SO₄ al 98% (3,00L) a temperatura ambiente durante aproximadamente 40h. La mezcla se vertió luego en hielo y la suspensión muy fina se filtró y lavó con H₂O abundantemente hasta que el pH del lavado se neutralizó. El sólido blanco se lavó con hexanos y luego se secó a vacío a 35-40 °C para dar 1119 g (99,8% de rendimiento) de producto en 99,9% de pureza. LC/MS: 5%-100% CH₃CN:H₂O-0,01% TFA gradiente durante 10 minutos: 4,68 min. (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,50-7,49 (m, 1 H), 7,43-7,40 (m, 1 H), 7,36-7,30 (m, 1 H), 7,27 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H), 5,00 (brs, 1 H) 3,71 (dt, J=11,7, 3,7 Hz, 2 H), 3,42 (t, J=10,7 Hz, 2 H), 2,38 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 1,75 (td, J=12,2, 4,3 Hz, 2 H).

Producto intermedio 2:

4-(3-(triisopropilsililtio)fenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

Alternativa 1

Se dispusieron 4-(3-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida, preparado en la etapa 1 (300 g (1,06 mol), terc-butoxido de sodio (122 g, 1,27 mol), Pd(OAc)₂

25

(4,74 g 0,0211 mol) y DIPPF (1,1-bis(diisopropilfosfino)ferroceno) (10,6 g 0,0253 mol) en un matraz que se evacuó y lleno con N_2 3 veces. Se añadió dioxano anhidro (2,3 L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. A la mezcla se le añadió triisopropilsilano tiol (221 g 1,16 mol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo. El reflujo se detuvo después de 1 hora y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió luego en acetato de etilo (7L), que se lavó luego con H_2O (2x4L) y salmuera (2L). Los lavados acuosos combinados se retroextrajeron con acetato de etilo (3L) que luego se lavó con H_2O (2x2L) y salmuera (1L). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se añadió acetato de etilo (0,5L) al sólido y la mezcla se agitó en un evaporador giratorio para dar una suspensión fina. Se añadieron hexanos (1,5L) y la suspensión se dejó reposar durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo:hexanos 1:1 (1L) y luego hexanos. El sólido pardo resultante se secó a vacío proporcionando 334 g (80% de rendimiento) del producto en 99% pureza. Se obtuvo una segunda cosecha del filtrado que se lavó como antes y se secó para dar 15 g adicionales de producto con un rendimiento total de 84%. LC/MS: 5%-100% $CH_3CN:H_2O$ -0,01% TFA gradiente durante 10 minutos: 9,35 min. 394,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52-7,51 (m, 1 H) 7,42-7,39 (m, 1 H), 7,22-7,21 (m, 2H), 5,35 (brs, 1 H), 5,13 (brs, 1 H) 3,78-3,75 (m, 4 H) 2,36-2,32 (m, 2 H), 2,06-2,00 (m, 2 H), 1,27-1,16 (m, 3 H), 1,05 (d, J=7,25 Hz, 18H).

Alternativa 2

Se purgó un matraz de 3 cuellos (varilla agitadora, entrada de nitrógeno, tapa de suero) con nitrógeno. Se añadió 4-(3-Bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida preparado en la etapa 1 (10 g, 0,03519 mol). Se añadió t-butoxido de potasio (4,1 g, 0,04223 mol). Se añadió tolueno anhidro. El tolueno debe estar lo más seco posible, < 0,01% agua por KF es suficiente. Se comenzó a agitar. Se purgó la mezcla de reacción con ciclos de vacío/purga de nitrógeno, manteniendo 60 torr de vacío durante 30 segundos con cada ciclo. Se añadió tiol (9,1 g, 0,04223 mol) asegurando que el oxígeno no se introdujera al recipiente. Se calentó hasta 75°C. Se añadió $PdCl_2$ (difenil-fosfino ferroceno) (0,258 g, 0,00035 mol). Se siguió agitando hasta reflujo (temperatura de reacción aproximadamente 107°C) por un mínimo de 1 hora. La mezcla debe alcanzar el reflujo dentro de los 30 minutos.

La mezcla se enfrió hasta 25 °C. Se añadió acetato de etilo (300 mL, 30 mL/g) y se agitó la suspensión resultante durante 30 min. Se filtró la suspensión a través de celite (30 g). Se enjuagó el celite con acetato de etilo para enjuague (100 mL, de



producto a enjuagar), combinando los filtrados. Se concentró el filtrado por destilación a vacío a 70 torr a 30°C hasta que se había eliminado 80% del volumen de filtrado. Se añadió hexano (200 mL, 20 mL/g de producto a cristalizar) para cristalización a la suspensión durante 5 minutos. Se agitó y enfrió la mezcla hasta 5 °C. Se mantuvo la mezcla a 5°C durante un mínimo de 1 hora. Se aisló el producto por filtración. Se enjuagó la torta con hexano (100 mL, de producto a enjuagar). Se secó la torta en el filtro hasta LOD de no más de 5%. Se secó el sólido a 45-50°C a vacío hasta un LOD de no más de 1,5%. Rendimiento: 12 gramos (85% de rendimiento). Cualquier cantidad indicada anteriormente en mL/g se refiere a gramos de bromocarboxamida.

10

Producto intermedio 3:**5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol****Alternativa 1**

Una solución en N,N'-dimetilformamida (15 mL) de 4-bromoacetofenona (10,60 g, 53,25 mmol) y N,N'-dimetilformamida dimetil acetal (2,5 equivalentes) se calentó a 125 grados Celsius durante 3 horas. La solución roja oscura se enfrió hasta temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria, proporcionando un aceite rojo viscoso. A esta sustancia se le añadieron N,N'-dimetilformamida anhidra (15 mL) e hidrazina de metilo (7,6 g, 160 mmol, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se calentó a 75 grados Celsius durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria y el residuo bruto se absorbió en un volumen pequeño de cloruro de metileno. Esta solución roja se aplicó a un cartucho de gel de sílice. El cartucho se eluyó con una mezcla 20:80 de acetato de etilo y hexanos, respectivamente. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para producir 12,5 g de un sólido blanco.

1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,87 - 3,95 (m, $J=2,22$ Hz, 3 H) 6,29 - 6,36 (m, 1 H) 7,31 (dd, $J=8,36$ Hz, 2 H) 7,52 - 7,56 (m, 1 H) 7,62 (dd, $J=2,05$ Hz, 2 H).

25

Alternativa 2

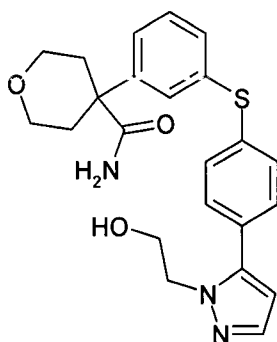
4-bromoacetofenona (20,0 g; 0,10 mol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (28,5 mL; 0,20 mol) se mezclaron entre sí en DMF (12 mL) y se calentaron hasta 110°C durante 4 horas. El metanol y el agua que se generaron durante la reacción se destilaron (6,2 mL). La mezcla se dejó enfriar a 25 °C. Se añadieron t-butiléter metílico (100 mL) y metilhidrazina (21,2 mL; 0,40 mol), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio acuoso 1 M (3 x 40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó por destilación azeotrópica usando un aparato Dean-Stark. Como alternativa a la destilación, la solución se secó a través de un cartucho de

35



sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró a través de un cartucho de gel de sílice (60 g). El producto se lavó abundantemente desde el cartucho con t-butiléter metílico. La fracción o fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron hasta aproximadamente 70 mL por destilación. Se añadió heptano (120 mL) y se siguió destilando hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 98,4 °C. Se recogieron aproximadamente 100 ml de destilado. La mezcla se enfrió hasta 40 °C. La mezcla se sembró y la temperatura se mantuvo a 40 °C durante 30 minutos, mientras se iniciaba la cristalización. La mezcla se enfrió lentamente hasta 0 °C durante 90 minutos. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó (3 x) con heptano enfriado (0°C). El sólido se secó en el filtro. Se obtuvo un sólido cristalino de color crema (16,3 g; 68% de rendimiento). Los datos de NMR del compuesto del título son los de la alternativa 1.

Ejemplo comparativo 1



4-[3-((4-((2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il]fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de 4-[3-((4-acetilfenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Se suspendieron 4-fluoroacetofenona (3,0 g, 21,7 mmol) y 4-[3-((triisopropilsilil)tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (8,5 g, 21,7 moles) e hidrocloreto de tetraetilamonio (6,9 g, 42 mmol) en tolueno anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió t-butoxido de potasio 1,0 M en THF (43 ml, 43 mmol). La mezcla en agitación se calentó luego a 80° Celsius durante 12 horas. La mezcla heterogénea se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (100 ml), HCl 1,0 N (ac) (43 ml) y agua (50 ml) a la mezcla. Las capas se mezclaron vigorosamente agitando durante una hora. El producto insoluble se recogió por filtración con succión, se lavó con agua y éter etílico (4 x 50 ml) y se secó a vacío para dar un sólido beis que no se purificó adicionalmente (4,80 g,

13,5 mmol, 62%). LCMS de fase inversa M+H = 356,2, Tiempo de Retención 3,03 min, 5% a 95% acetonitrilo durante 4 min., tampón acuoso con TFA al 0,1%.

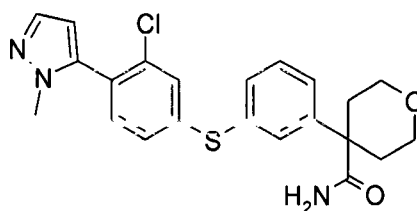
Etapas 2: Preparación de N-[(1E)-(dimetilamino)metilen]-4-[3-({4-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]fenil}tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

- 5 Se añadió 4-[3-[(4-acetilfenil)tio]fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (3,5 g, 9,8 mmol) a DMF anhidra (3 ml). Después, se añadió dimetilacetal de DMF (3,5 g, 29 mmol). La solución se agitó luego a 100° Celsius durante cinco horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria a presión reducida para dar un aceite rojo oscuro. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se aplicó a una columna de gel de sílice.
- 10 La columna se eluyó con una mezcla 1:1 de Heptano/Acetato de etilo, respectivamente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para proveer un sólido tostado (2,8 g, 6,8 mmol, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,69 - 1,82 (m, 2 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,36 - 3,47 (m, 2 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 5,81 (d, *J*=12,29 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J*=8,19 Hz, 2 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,72 (d, *J*=12,29 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H)
- 15

Etapas 3: Preparación de 4-[3-({4-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il]fenil}tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

- 20 Se agitaron N-[(1E)-(dimetilamino)metilen]-4-[3-({4-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]fenil}tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (50 mg, 0,011 mmol) y 2-hidroxietilhidrazina (152 mg, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) a 80 grados Celsius durante doce horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en un volumen pequeño y DMSO, y se purificó usando HPLC de fase inversa (gradiente acetonitrilo/agua). Las fracciones que
- 25 contenían el producto puro se combinaron y concentraron para dar un sólido blanco (21 mg, 45%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,38 (d, *J*=13,18 Hz, 2 H) 3,38 - 3,51 (m, 2 H) 3,63 - 3,80 (m, 4 H) 4,08 (t, *J*=5,86 Hz, 2 H) 4,84 (t, *J*=4,39 Hz, 1 H) 6,33 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,00 (br, s., 1 H) 7,22 (br, s., 1 H) 7,26 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,05 Hz, 2 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,47 - 7,50 (m, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,05 Hz, 2 H). HRMS calc M+H: 424,1695, Encontrado: 424,1661.
- 30

Ejemplo 1



4-(3-([3-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapa 1: Preparación de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol.

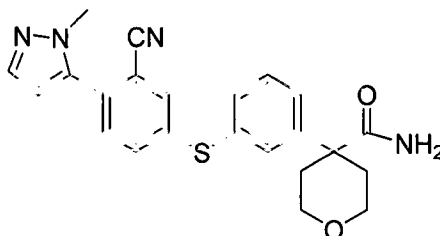
- 5 Se dispuso 0,379 g de 4'-bromo-2'-cloroacetofenona (~95% puro) en nitrógeno y se disolvió en 7,5 mL de *N,N*-dimetil formamida anhidra. Se añadió 0,80 mL de dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. El condensador de reflujo se reemplazó luego con una cabeza de destilación, y la mezcla se destiló hasta que la temperatura de la cabeza de destilación alcanzó 150°C. La
- 10 mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 0,18 mL de metilhidrazina, y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en éter dietílico, se extrajo 4 veces con cloruro de sodio acuoso al 5%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 0,370 g de un aceite incoloro. LCMS ($M+H$) 271; ^1H NMR (400 MHz,
- 15 DMSO- d_6) δ ppm 3,64 (s, 3 H) 6,36 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=8,32$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,32, 1,88$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación de 4-(3-([3-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)]fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

- Se dispusieron 468,2 mg de 4-{3-[(triisopropilsilil)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 287,4 mg de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol, 84,4 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 37,7 mg de bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter, 180,0 mg de fluoruro de cesio y 191,1 mg de cloruro de tetraetilamonio monohidratado en un vial sellado con septo y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 6 mL de isopropanol anhidro, seguidos de la adición de 1,07 mL de *t*-butóxido de potasio 1,0 M
- 20 en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 80°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en acetato de etilo, se extrajo con carbonato de potasio acuoso al 5%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 410,2 mg de producto. HRMS ($M+H$) calc. 428,1199, encontrado 428,1172; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 2,42 (d, $J=13,43$ Hz, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 3,67 - 3,77 (m, 2 H) 6,33 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,21
- 30

(dd, $J=8,19$, 2,01 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,38 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,49 (m, 2 H) 7,49 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H).

Ejemplo 2



5 **4-(3-([3-Ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Etapas 1: Preparación de 5-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo.

5-bromo-2-yodobenzonitrilo (0,30 g, 1,0 mmol), ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico (188 mg, 1,5 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II) diclorometano (26 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (651 mg, 2,00 mmol) se agitaron juntos a 80 grados Celsius en una mezcla de disolvente de 3:1 dioxano/agua (5 mL), respectivamente, durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadieron agua (25 mL) y HCl 1 N (5 mL). El producto se extrajo en cloruro de metileno. La mezcla orgánica se concentró por evaporación giratoria hasta un volumen pequeño que se aplicó a un cartucho de 15 40 g de gel de sílice. El cartucho se eluyó con una mezcla 70:30 de hexanos-acetona, respectivamente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar un sólido blanco como producto. (210 mg, 80%)

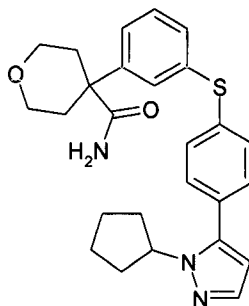
Etapas 2: Preparación de 4-(3-([3-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Una mezcla de 5-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (160 mg, 0,61 mmol), 4-{3-[(trisiopropilsilil)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (264 mg, 0,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0,061 mmol), éter bis[(2-difenilfosfino)]fenílico (32,8 mg, 0,061 mmol), cloruro de tetraetilamonio monohidratado 25 (251 mg, 1,52 mmol) y carbonato de cesio (497 mg, 1,5 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) se calentó durante 4 horas a 90 grados Celsius en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N (4 mL) seguido de agua (20 mL). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y concentraron para dar la 30 mezcla del producto bruto. El residuo se disolvió en un volumen pequeño de cloruro de metileno y se aplicó a un cartucho de 120 g de gel de sílice. El producto se eluyó

usando una mezcla 6:4 de cloruro de metileno/acetona, respectivamente. Las fracciones de producto se combinaron para dar un sólido pardo claro (70 mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,75 - 1,91 (m, 2 H) 2,42 (d, *J*=13,54 Hz, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,69 - 3,80 (m, 5 H) 6,51 (s, 1 H) 7,03 (br, s., 1 H) 7,26 (br, s., 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 5 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H); HRMS calc M+H: 419,1542, encontrado 419,1534.

Los compuestos de los ejemplos 3-9 se elaboraron usando el método descrito en el ejemplo comparativo 1, usando los materiales de partida de hidrazina apropiados.

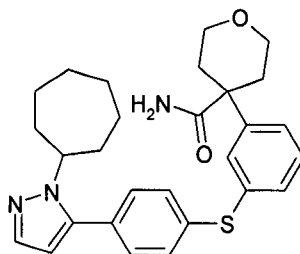
Ejemplo 3



4-(3-([4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,63 (m, 2 H) 1,73 - 1,88 (m, 4 H) 1,89 - 2,04 (m, 4 H) 2,40 (d, *J*=13,54 Hz, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,72 (d, *J*=11,35 Hz, 2 H) 4,67 (t, *J*=7,14 Hz, 1 H) 6,30 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,02 (br, s., 1 H) 7,24 (br, s., 1 H) 7,30 (d, *J*=6,59 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 6 H) 7,50 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H); HRMS calc M+H: 448,2059, Encontrado: 448,2028.

Ejemplo 4

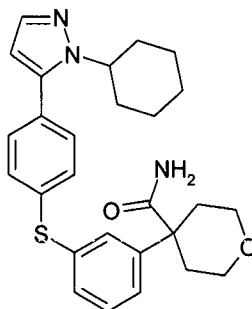


4-(3-([4-(1-cicloheptil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (br, s. 2 H) 1,53 (br, s., 5 H) 1,71 (br, s., 1 H) 1,77 (d, *J*=4,03 Hz, 1 H) 1,80 (br, s., 1 H) 1,86 (d, *J*=19,40 Hz, 1 H) 1,85 (d, *J*=7,69 Hz, 1 H) 2,00 (t, *J*=10,25 Hz, 2 H) 2,00 (d, *J*=19,76 Hz, 1 H) 2,40 (d, *J*=13,54

Hz, 2 H) 3,47 (s, 1 H) 3,72 (d, $J=11,71$ Hz, 2 H) 4,31 (d, $J=4,76$ Hz, 1 H) 6,28 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,30 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 6 H) 7,48 (d, $J=8,42$ Hz, 2 H); HRMS calc M+H: 476,2372, Encontrado: 476,2369.

Ejemplo 5

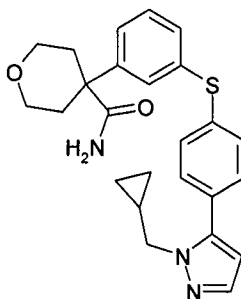


5

4-(3-({4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 - 1,35 (m, 4 H) 1,59 (d, $J=11,71$ Hz, 2 H) 1,68 - 1,95 (m, 6 H) 2,38 (d, $J=13,36$ Hz, 2 H) 3,45 (t, $J=10,70$ Hz, 2 H) 3,70 (d, $J=11,71$ Hz, 2 H) 3,94 - 4,18 (m, 1 H) 6,26 (s, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,25 - 7,51 (m, 9 H); HRMS calc M+H: 462,2215, Encontrado: 462,2215.

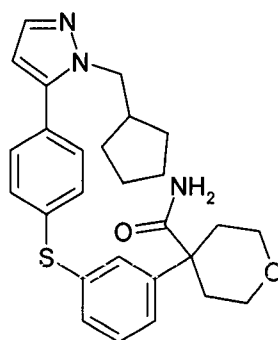
Ejemplo 6



4-[3-({4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,14 (q, $J=4,88$ Hz, 2 H) 0,39 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H) 1,08 (br. s., 1 H) 1,73 - 1,84 (m, 2 H) 2,40 (d, $J=13,54$ Hz, 2 H) 3,47 (br. s., 2 H) 3,72 (d, $J=11,35$ Hz, 2 H) 4,00 (d, $J=6,95$ Hz, 2 H) 6,36 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,23 (br. s., 1 H) 7,28 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 4 H) 7,43 - 7,49 (m, 3 H) 7,71 - 7,86 (m, 1 H); HRMS calc M+H: 434,1902, Encontrado: 434,1908.

Ejemplo 7

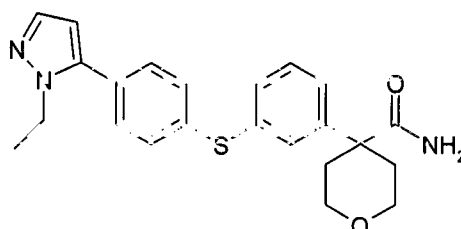


4-[3-({4-[1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-5-il]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 - 1,11 (m, 1 H) 1,06 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 1,39 - 1,50 (m, 6 H) 1,74 - 1,84 (m, 1 H) 1,79 (t, *J*=10,25 Hz, 2 H) 2,26 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 2,40 (d, *J*=13,54 Hz, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,71 (d, *J*=11,71 Hz, 2 H) 4,04 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H) 6,34 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,23 (br. s., 1 H) 7,27 (d, *J*=6,22 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 4 H) 7,48 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,42 Hz, 3 H). HRMS calc M+H: 462,2215, Encontrado: 462,2208.

10

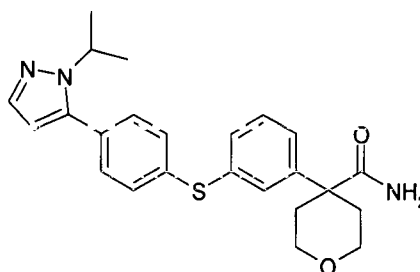
Ejemplo 8



4-(3-({4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil}tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 1,68 - 1,86 (m, 2 H) 2,38 (d, *J*=13,72 Hz, 2 H) 3,45 (t, *J*=10,52 Hz, 2 H) 3,70 (d, *J*=11,71 Hz, 2 H) 4,09 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,12 - 7,52 (m, 11 H); HRMS calc M+H: 408,1746, Encontrado: 408,1847.

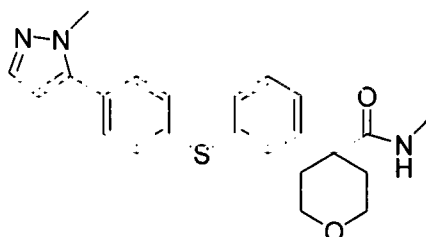
Ejemplo 9



4-(3-([4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H) 1,78 (t, *J*=10,16 Hz, 2 H) 2,38 (d, *J*=13,17 Hz, 2 H) 3,45 (t, *J*=10,70 Hz, 2 H) 3,70 (d, *J*=11,89 Hz, 2 H) 4,39 - 4,55 (m, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,16 - 7,53 (m, 11 H); HRMS calc M+H: 422,1902, Encontrado: 422,2011.

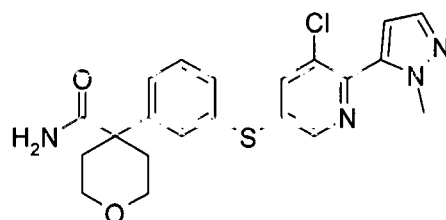
Ejemplo 10



N-Metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se suspendió 4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (100 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (10 mL). A esta mezcla se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite mineral, 25 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió yodometano (0,14 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante una noche. Después, mezcla se añadió agua lentamente a la mezcla de reacción (2 ml). El pH se ajustó hasta aproximadamente 5 por adición de HCl 1 N. El producto se extrajo en cloruro de metileno y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida con una fase móvil 97:3 cloruro de metileno-metanol, respectivamente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para proveer N-metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida como un sólido blanco (82 mg, 79%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 2,38 (d, *J*=13,54 Hz, 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 3,66 - 3,75 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 6,41 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 5 H) 7,46 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,42 Hz, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H); HRMS calc M+H: 408,1746, encontrado 408,1815.

Ejemplo 11



4-(3-([5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-cloro-2-yodopiridina.

5 Se dispuso 1,11 g de 5-bromo-2,3-dicloropiridina bajo nitrógeno en un vial seco y se disolvió en 12 ml de 1,2-dicloroetano anhidro. Se añadió 0,862 mL de yodotrimetilsilano, y la solución se calentó a 80°C durante 3 días. La reacción se enfrió, se diluyó en acetato de etilo, se extrajo con carbonato de potasio saturado acuoso, se extrajo con metabisulfito de sodio acuoso al ~0,5%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, concentraron para eliminar la mayoría del acetonitrilo, se diluyó con acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso al 10%, se extrajo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y concentró, y se secó brevemente a vacío para dar 0,439 g de producto. GCMS (M) 317; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina.

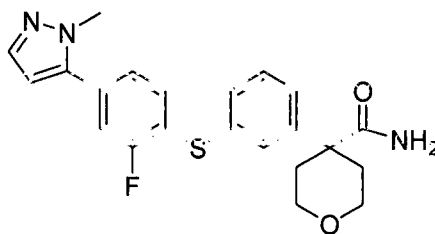
20 Se dispusieron 102,7 mg de 5-bromo-2,3-dicloropiridina, 52,8 mg de ácido 1-metilpirazol-5-borónico y 24,9 mg de aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro diclorometano en un vial sellado con septo y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 2,00 mL de dioxano anhidro y 0,630 de nitrógeno y carbonato de cesio saturado acuoso 2M, y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 minutos. La reacción se enfrió, y se añadieron 43,2 mg más de ácido 1-metilpirazol-5-borónico antes de calentar otros 15 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó en acetato de etilo, se extrajo con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se sometió a cromatografía ultrarrápida para dar 50,2 mg de producto. LCMS (M+H) 27; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,79 - 3,88 (m, 3 H) 6,68 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación de 4-(3-([5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

30 Se dispusieron 90,6 mg de 4-(3-([triisopropilsilil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 48,4 mg de 5-bromo-3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina, 14,0 mg

de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 6,7 mg de bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter, 35,4 mg de fluoruro de cesio y 34,5 mg de cloruro de tetraetilamonio monohidratado en un vial sellado con septo, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 2 mL de isopropanol anhidro, seguidos de la adición de 0,180 mL de t-butoxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en acetato de etilo, se extrajo con carbonato de potasio acuoso al 5%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 66,5 mg de producto. HRMS (M+H) calc. 429.1152, encontrado 429,1132; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 2,42 (d, *J*=13,96 Hz, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,65 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).

Ejemplo 12



4-(3-[[2-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapa 1: Preparación de 4-{3-[(4-acetil-2-fluorofenil)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Se añadieron 3,4-difluoroacetofenona (0,234 g, 1,50 mmol), 4-{3-[(triisopropilsilil)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (0,590 g, 1,50 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (0,66 g, 2,54 mmol) y *tert*-butoxido de potasio (1,0 M en THF, 2,0 mL, 2,0 mmol) a tolueno anhidro (10 mL). La mezcla se calentó hasta 90 grados Celsius y se agitó durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 mL) junto con HCl 1,0 N (6 mL). La mezcla se agitó luego durante 30 minutos y el sólido beis precipitado se recogió mediante filtración con succión. El producto bruto se purificó adicionalmente sobre gel de sílice, usando una mezcla 70:30 de cloruro de metileno y acetona, respectivamente. El

producto fue un sólido pardo claro y pesó 0,36 g (64%). LC/MS: gradiente 5%-100% CH₃CN:H₂O durante 4,5 minutos: 3,1 minutos, 374,2 (M+H).

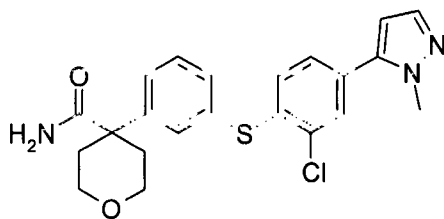
Etapas 2: Preparación de 4-[3-[(4-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-2-fluorofenil]tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

- 5 Se añadió 4-[3-[(4-acetil-3-fluorofenil)tio]fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (600 mg, 1,60 mmol) a DMF anhidra (5 mL). Luego, se añadió el dimetil acetal de DMF (1,03 g, 8,7 mmol), y la solución se calentó a 100 grados Celsius durante cuatro horas. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un sólido residual anaranjado que se usó, sin purificación adicional, para la próxima etapa.

- 10 Etapas 3: Preparación de 4-[3-[(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

- Se disolvió 4-[3-[(4-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-2-fluorofenil]tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (52 mg, 0,121 mmol) en DMF anhidra (5 mL). Esta solución se enfrió hasta 0 grados Celsius y se añadió hidrazina de metilo (2 mL). La solución se agitó a 0 grados Celsius durante una hora y luego a temperatura ambiente durante 10 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria. El residuo oleoso viscoso se disolvió en un volumen pequeño de cloruro de metileno y se aplicó a un cartucho de gel de sílice. El cartucho se eluyó usando un gradiente 7:3 de cloruro de metileno y acetona, respectivamente, hasta 2:8 de cloruro de metileno y acetona, respectivamente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar el producto como un sólido blanco (15 mg, 30%).
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,80 (t, *J*=10,06 Hz, 2 H) 2,40 (d, *J*=12,44 Hz, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,72 (d, *J*=11,71 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 6,49 (s, 1 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 4 H) 7,46 (d, *J*=9,52 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J*=10,98 Hz, 1 H); HRMS calc M+H: 412,1495, encontrado 412,1454.

Ejemplo 13



4-[3-[(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

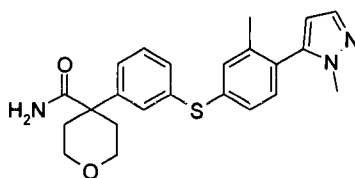
- 30 Etapas 1: Preparación de 4-[3-[(4-bromo-2-clorofenil)tio]fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 1,15 g de 4-{3-[(triisopropilsilil)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1,016 g de 4-bromo-2-cloroyodobenceno, 0,206 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 0,0916 g de bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter, 0,525 g de fluoruro de cesio y 0,631 g de cloruro de tetraetilamonio monohidratado en un matraz, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 22 mL de isopropanol anhidro, seguidos de la adición de 3,50 mL de t-butoxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 0,98 g de producto. HRMS (M+H) calc. 425,9930, encontrado 425,9923; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 (ddd, *J*=13,96, 10,47, 4,03 Hz, 2 H) 2,41 (d, *J*=13,70 Hz, 2 H) 3,46 (t, *J*=10,88 Hz, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 6,82 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,08 (br. s., 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 4 H) 7,83 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).

Etapas 2: Preparación de 4-(3-[[2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 117,5 mg de 4-{3-[(4-bromo-2-clorofenil)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 130,1 g de ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico y 38,1 mg de aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro diclorometano en un vial, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 2 mL de dioxano anhidro y 0,55 mL de carbonato de cesio 2 M, y la mezcla se calentó a 70°C durante 30 minutos, se enfrió, se diluyó la fase de dioxano en acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 71,9 mg de producto. HRMS (M+H) calc. 428,1199, encontrado 428,1133; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 (ddd, *J*=13,70, 10,47, 3,76 Hz, 2 H) 2,43 (d, *J*=13,96 Hz, 2 H) 3,47 (t, *J*=10,20 Hz, 2 H) 3,73 (dt, *J*=11,75, 3,52 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,46 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 6,92 (d, *J*=8,32 Hz, 1 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,50 (d, *J*=5,10 Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H).

Ejemplo 14



4-(3-[[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

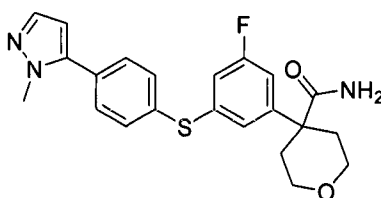
Etapas 1: Preparación de 5-(4-bromo-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol.

Se dispusieron 0,1 g de 1-bromo-4-yodo-5-metilbenceno, 0,043 g de ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilborónico y 0,045 g de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno], dicloropaladio(II) en un vial sellado con septo, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron luego 3 mL de 1,4-dioxano, seguidos de adición de 0,5 mL de carbonato de cesio 1 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 0,05 g de producto. LCMS (M+H): 252.

10 Etapa 2: Preparación de 4-(3-([3-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 0,157 g de 4-{3-[(triisopropilsilil)tio]fenil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, 0,068 g de cloruro de tetraetilamonio, 0,01 g de óxido-2,1-fenileno bis-(difenilfosfina), 0,024 g paladio(0)tetrakis-(trifenilfosfina), 0,1 g de 5-(4-bromo-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol y 0,065 g de fluoruro de cesio en un matraz de reacción, y se evacuó y llenó con nitrógeno 3 veces. Se añadieron 5 mL de isopropanol purgado con nitrógeno, seguidos de la adición de 0,6 mL de *t*-butóxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 0,082 g de producto. HRMS (M+H) calc. 408,1746, encontrado 408,1743; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 (s, 3 H) 2,09 (s, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,38 (s, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,59 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=15,74 Hz, 2 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,62 (s, 1 H).

Ejemplo 15



4-(3-fluoro-5-{[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

30 Etapa 1: Preparación de 4-(3,5-difluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

Se combinó lentamente 4-(3,5-difluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (preparado de acuerdo con los procedimientos de la Síntesis (2004), 16, 2625-2628),

(10 g) con 100 mL de ácido sulfúrico enfriado con hielo. La mezcla resultante se calentó a 145 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo, y el pH se ajustó hasta 10 con NaOH 5 N. El sólido se aisló por filtración, enjuagando con agua y hexanos para dar 2,2 g del producto.

- 5 LC/MS (M+H): 242; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 (ddd, *J*=13,83, 10,61, 3,76 Hz, 2 H) 2,39 (d, *J*=13,16 Hz, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,73 (dt, *J*=11,61, 3,73 Hz, 2 H) 7,02 - 7,18 (m, 4 H) 7,29 (s, 1 H).

Etapas 2: Preparación de 1-metil-5-{4-[(trisiopropilsilil)tio]fenil}-1*H*-pirazol.

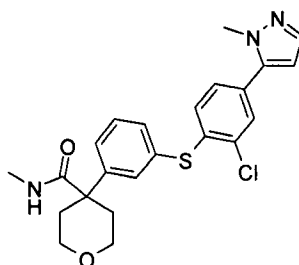
- Se dispusieron 5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol (7,84 g), *tert*-butoxido de sodio (3,81 g), 1,1'-bis(di-*i*-propilfosfino)ferroceno (332 mg) y acetato de paladio (148 mg) bajo nitrógeno y se combinaron con 60 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir trisiopropilsilanotiol (7,81 mL) seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua dos veces y cloruro de sodio acuoso al 5% una vez. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título. LCMS (M+H): 347; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 3 H) 0,96 - 1,02 (m, 18 H) 3,84 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,32 Hz, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H).

- 20 Etapas 3: Preparación de 4-(3-fluoro-5-{[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

- Se dispuso 1-metil-5-{4-[(trisiopropilsilil)tio]fenil}-1*H*-pirazol (100 mg) bajo nitrógeno y se disolvió con 1,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. Se añadió agua (5,2 µL) y la solución se agitó durante 40 minutos. Se añadió *tert*-butoxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,29 mL) y la solución se agitó durante 15 minutos. En un vial separado, se disolvió 4-(3,5-difluorofenil) tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (70 mg) en 1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra y se añadió a la mezcla de reacción principal. La solución resultante se calentó a 135°C durante 40 horas y luego se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto (27 mg). HRMS (M+H) calc. 412,1495, encontrado 412,1550; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72 - 1,83 (m, 2 H) 2,37 (d, *J*=12,89 Hz, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,72 (dt, *J*=11,55, 3,63 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 6,45 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,03 (dt, *J*=8,86, 1,88 Hz, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 (t, *J*=1,61 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, *J*=8,59, 2,01, 2,01 Hz, 3 H) 7,58 (ddd, *J*=8,46, 2,15, 2,01 Hz, 2 H).

35

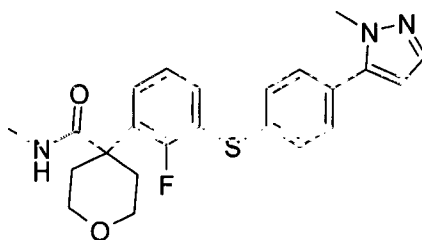
Ejemplo 16



4-(3-([2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se dispusieron 80 mg del compuesto del ejemplo 13 y 10 mL de tetrahidrofurano anhidro en un vial secado en estufa. Se añadieron 30 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 0,035 mL de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 0,042 mL de ácido acético glaciar y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 41 mg de producto. HRMS (M+H) calc. 442,1356, encontrado 442,1472; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,80 - 1,90 (m, 2 H) 2,40 (d, *J*=13,70 Hz, 2 H) 2,54 (d, *J*=4,30 Hz, 3 H) 3,43 (t, *J*=10,20 Hz, 2 H) 3,71 (dt, *J*=11,88, 3,73 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,46 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,32 Hz, 1 H) 7,38 (ddd, *J*=7,12, 1,75, 1,61 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J*=8,32, 1,88 Hz, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 4 H) 7,68 (q, *J*=4,39 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H).

Ejemplo 17



4-(2-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-N-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de (3-bromo-2-fluorofenil)metanol.

Se dispusieron 5,0 g de ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico y 40 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa y se enfriaron

hasta 0°C. Se añadieron 34,2 mL de complejo borano-tetrahidrofurano 1 M desde un embudo de adición, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 5 mL de agua, y la reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico y se extrajo con carbonato de potasio saturado, agua y cloruro de sodio al 5% antes de
 5 secar sobre sulfato de sodio. La solución se filtró, se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 4,26 g. GCMS (M) 204; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,57 (d, *J*=5,91 Hz, 2 H) 5,39 (t, *J*=5,77 Hz, 1 H) 7,15 (t, *J*=8,06 Hz, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H).

10 Etapas 2: Preparación de 1-bromo-3-(clorometil)-2-fluorobenceno.

Se dispusieron 4,26 g de (3-bromo-2-fluorofenil)metanol y 70 mL de cloruro de metileno anhidro bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa. Se añadió 1,64 mL de cloruro de tionilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y se diluyó con éter dietílico. Se añadieron 50 mL de carbonato de potasio saturado, y se dejó separar las fases. La capa orgánica se extrajo dos veces con agua y una vez con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 2,72 g de producto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,11 (ddd, *J*=16,45, 12,15, 0,94 Hz, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,73 (ddd, *J*=8,19, 6,85, 1,61 Hz, 1 H).
 15 20

Etapas 3: Preparación de (3-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo.

Se dispusieron 2,7 g de 1-bromo-3-(clorometil)-2-fluorobenceno, 0,83 g de cianuro de potasio y 25 mL de dimetilsulfóxido anhidro bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó en acetato de etilo y se extrajo cuatro veces con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 1,17 g de producto. GCMS (M) 213; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,14 (s, 2 H) 7,21 (td, *J*=7,85, 0,94 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, *J*=7,32, 7,32, 0,94, 0,81 Hz, 1 H) 7,71 (ddd, *J*=8,12, 6,65, 1,61 Hz, 1 H).
 25 30

Etapas 4: Preparación de 4-(3-bromo-2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

Se dispusieron 1,17 g de (3-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo y 15 mL de DMSO anhidro bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa. Se añadieron 459 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite), y la mezcla se agitó a temperatura
 35

ambiente durante 1 hora. Se añadió 0,86 g de éter 2-cloroetílico disuelto con 2 ml de DMSO anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 0,65 mL de ácido acético glaciar y la reacción se diluyó en acetato de etilo y se extrajo con agua y cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 730 mg de producto. GCMS (M) 283; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 2,17 - 2,25 (m, 2 H) 3,69 (td, *J*=12,08, 1,88 Hz, 2 H) 4,01 (dd, *J*=11,95, 2,82 Hz, 2 H) 7,27 (td, *J*=7,92, 1,07 Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,80 (ddd, *J*=8,12, 6,65, 1,61 Hz, 1 H).

10 Etapas 5: Preparación de 4-(3-bromo-2-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 705 mg de 4-(3-bromo-2-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo y 418 mg de hidróxido de potasio triturado en un vial secado en estufa, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 8 mL de alcohol terc-butílico, y la mezcla se calentó a 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo dos veces con agua y una vez con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 593 mg de producto. LCMS(M+H)302. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,93 (ddd, *J*=13,56, 7,79, 5,77 Hz, 2 H) 2,32 (d, *J*=13,70 Hz, 2 H) 3,59 - 3,70 (m, 4 H) 7,01 (br. s., 1 H) 7,07 (br. s., 1 H) 7,17 (td, *J*=7,92, 0,81 Hz, 1 H) 7,45 (td, *J*=7,65, 1,61 Hz, 1 H) 7,62 (ddd, *J*=8,06, 6,44, 1,61 Hz, 1 H).

25 Etapas 6: Preparación de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzenotiol.

Se dispusieron 3,41 g de *t*-butóxido de sodio dentro de una bolsa rellena de argón, en un matraz secado en estufa. Se añadieron 7,03 g de 5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol, 0,328 g de acetato de paladio y 0,7720 g de 1,1'-bis(di-*i*-propilfosfino)-ferroceno, y la mezcla se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 50 mL de 1,4-dioxano anhidro, seguidos de la adición de 7,00 mL de triisopropilsilanotiol. Después de calentar a reflujo durante 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió, y luego se añadieron 20 mL de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N y 15 mL de DMSO bajo nitrógeno. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se diluyó en éter. La adición de 125 mL de cloruro de sodio acuoso al 5% que contenía ~5 mL de ácido clorhídrico concentrado ajustó el pH de la fase

acuosa hasta 4, y la mezcla se extrajo, se separó, se extrajo la acuosa nuevamente con éter, se combinaron los extractos de éter, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un líquido oscuro. El producto bruto se diluyó en éter, se extrajo dos veces con porciones de 100 mL de hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (se desechó el éter), se combinaron los extractos acuosos, se extrajo la solución acuosa con éter (se desechó el éter), se ajustó cuidadosamente el pH hasta 3 con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo tres veces con éter, se combinaron los extractos etéreos, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 4,4600 g de producto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 5,65 (s, 1 H) 6,36 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,40 (s, 4 H) 7,44 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H).

Etapas 7: Preparación de 4-(2-fluoro-3-([4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)-fenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

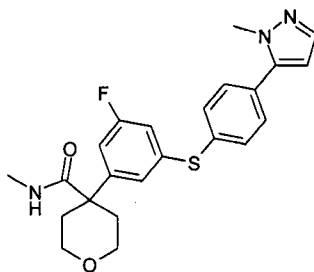
Se dispusieron 277 mg de 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)bencenotiol, 400 mg de 4-(3-bromo-2-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, 35,1 mg of bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter, 77,9 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en un vial secado en estufa, y se evacuó/lleó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 15 mL de 1,4-dioxano anhidro y 3,97 mL de carbonato de cesio 2 M, y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se enfrió, se concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para dar 223 mg de producto. HRMS (*M*+*H*) calc. 412,1495, encontrado 412,1593; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,32 (d, *J*=13,43 Hz, 2 H) 3,63 - 3,69 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 6,42 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,01 (br. s., 1 H) 7,06 (br. s., 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 4 H) 7,46 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H).

Etapas 8: Preparación de 4-(2-fluoro-3-([4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)-fenil)-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 198 mg de 4-(2-fluoro-3-([4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)-fenil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida y 20 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno en un vial secado en estufa. Se añadieron 39 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 0,050 mL de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 0,055 mL de ácido acético glaciar y la reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua y cloruro de sodio al 5%,

se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 108 mg de producto. HRMS (M+H) calc. 426,1651, encontrado 426,1750; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,96 (ddd, *J*=13,63, 8,12, 5,37 Hz, 2 H) 2,30 (d, *J*=13,43 Hz, 2 H) 2,54 (d, *J*=4,57 Hz, 3 H) 3,58 - 3,70 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 6,41 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 4 H) 7,41 (q, *J*=4,49 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 3 H).

Ejemplo 18

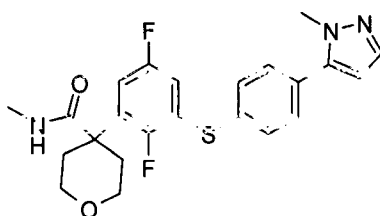


4-(3-fluoro-5-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)-fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

El compuesto del título se elaboró usando el método descrito en el ejemplo 16, usando el compuesto del ejemplo 15 como material de partida.

HRMS (M+H) calc. 426,1651, encontrado 426,1796; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 (ddd, *J*=13,90, 10,41, 3,89 Hz, 2 H) 2,35 (d, *J*=13,70 Hz, 2 H) 2,54 (d, *J*=4,57 Hz, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,70 (ddd, *J*=11,55, 3,76, 3,49 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 6,45 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,03 (ddd, *J*=8,39, 2,28, 1,95 Hz, 1 H) 7,11 (dt, *J*=10,54, 1,96 Hz, 1 H) 7,14 (t, *J*=1,48 Hz, 1 H) 7,46 (dt, *J*=8,86, 2,15 Hz, 3 H) 7,58 (ddd, *J*=8,46, 2,15, 2,01 Hz, 2 H) 7,69 (q, *J*=4,21 Hz, 1 H).

Ejemplo 19



4-(2,5-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo.

Se dispusieron 10 g de 4-bromo-2,5-difluoroanilina, 4,48 g de cianuro de cobre (I) y 110 mL de dimetilformamida anhidra bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa y se calentaron a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió y se añadieron 110 mL de cianuro de sodio acuoso al 10%, y se agitó durante 30 minutos.

- 5 La reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con carbonato de sodio al 5% y agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 5 g de producto. GCMS (M) 154; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,58 - 6,68 (m, 3 H) 7,57 (dd, *J*=11,14, 6,04 Hz, 1 H).
- 10

Etapas 2: Preparación de 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo.

Se dispusieron 5,0 g de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo, 5,13 g bromo, 2 mL de agua y 50 mL de ácido acético glaciar bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con agua y carbonato de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 6,9 g de producto. GCMS (M) 232; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,89 (s, 2 H) 7,71 (dd, *J*=11,14, 6,04 Hz, 1 H).

- 15
- 20 Etapas 3: Preparación de 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzaldehído.

Se dispusieron 6,70 g de 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo y 0,754 g de óxido de platino(IV) en un frasco a presión Fischer-Porter, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 36 mL de ácido fórmico y 9 mL de agua saturada con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se filtró sobre una capa de Celite, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 4,61 g de producto. GCMS (M) 235; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 (br. s., 2 H) 7,44 (dd, *J*=11,01, 6,18 Hz, 1 H) 9,90 (d, *J*=2,95 Hz, 1 H).

- 25
- 30

Etapas 4: Preparación de 3-bromo-2,5-difluorobenzaldehído.

Se dispusieron 4,6 g de 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzaldehído, 110 mL de ácido acético glaciar y 54 mL de ácido hipofosfórico bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa y se enfriaron hasta 0°C. Se disolvieron 1,96 g de nitrito sódico con 11 mL de agua y se agregaron a la mezcla de reacción desde un embudo de adición,

- 35

manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 15°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se diluyó en 300 mL de agua con hielo y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua, 2 veces con hidróxido sódico al 10%, 2 veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 2,79 g de producto. GCMS (M) 222; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (ddd, *J*=8,06, 4,83, 3,22 Hz, 1 H) 8,12 (ddd, *J*=7,52, 5,37, 3,22 Hz, 1 H) 10,13 (d, *J*=2,42 Hz, 1 H).

10 Etapas 5: Preparación de (3-bromo-2,5-difluorofenil)metanol.

Se dispusieron 2,69 g de 3-bromo-2,5-difluorobenzaldehído y 30 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa y se enfriaron hasta 0°C. Se añadieron lentamente 18,3 mL de complejo borano-tetrahidrofurano desde un embudo de adición, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadieron 5 mL de agua, y la reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico y se extrajo con carbonato de potasio saturado. La capa acuosa se extrajo 3 veces con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua y cloruro de sodio al 5%, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se formaron cristales tras dejar en reposo y se secaron a vacío para dar 2,7 g de producto. GCMS (M) 222; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,57 (d, *J*=5,91 Hz, 2 H) 5,53 (t, *J*=5,91 Hz, 1 H) 7,29 (ddd, *J*=8,73, 5,24, 3,22 Hz, 1 H) 7,58 (ddd, *J*=7,99, 5,17, 3,22 Hz, 1 H).

20 Etapas 6: Preparación de 1-bromo-3-(clorometil)-2,5-difluorobenceno.

Se dispusieron 590 mg de (3-bromo-2,5-difluorofenil)metanol y 5 mL de cloruro de metileno anhidro bajo nitrógeno en un vial secado en estufa y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió 0,42 mL de cloruro de tionilo, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico y 5 mL de carbonato de potasio saturado, y se añadió más agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y se extrajeron con agua, cloruro de sodio al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 275 mg de producto. GCMS (M-Cl) 220.

30 Etapas 7: Preparación de (3-bromo-2,5-difluorofenil)acetonitrilo.

Se dispusieron 775 mg de 1-bromo-3-(clorometil)-2,5-difluorobenceno, 251 mg de cianuro de potasio y 7 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro bajo nitrógeno en un vial secado en estufa y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo cuatro veces con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 277 mg de producto. GCMS (M)231; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,13 - 4,17 (m, 2 H) 7,40 (ddd, *J*=8,59, 5,37, 3,22 Hz, 1 H) 7,76 (ddd, *J*=8,06, 5,10, 2,95 Hz, 1 H).

10 Etapas 8: Preparación de 4-(3-bromo-2,5-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo.

Se dispusieron 930 mg de (3-bromo-2,5-difluorofenil)acetonitrilo, 373 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%) y 10 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro bajo nitrógeno en un matraz secado en estufa, y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió 0,71 ml de éter 2-cloroetílico y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió 0,53 ml de ácido acético glaciar, y la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo dos veces con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 748 mg de producto. GCMS (M)301; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 2,16 - 2,25 (m, 2 H) 3,68 (td, *J*=12,15, 1,75 Hz, 2 H) 4,01 (dd, *J*=12,35, 2,42 Hz, 2 H) 7,41 (ddd, *J*=9,33, 5,84, 3,09 Hz, 1 H) 7,85 (ddd, *J*=7,85, 5,03, 2,95 Hz, 1 H).

20 Etapas 9: Preparación de 4-(3-bromo-2,5-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 748 mg de 4-(3-bromo-2,5-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo y 417 mg de hidróxido de potasio triturado en un vial secado en estufa, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 20 mL de alcohol *tert*-butílico anhidro, y la mezcla se calentó a 80° C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo una vez con agua y tres veces con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico al 50% en hexanos, se filtró y se secó a vacío para dar 631 mg de producto. LCMS (M+H) 320; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,91 (dt, *J*=13,63, 6,75 Hz, 2 H) 2,28 (d, *J*=13,43 Hz, 2 H) 3,65 (dd, *J*=6,44, 3,76 Hz, 4 H)

7,03 (br. s., 1 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,30 (ddd, $J=10,07, 5,77, 3,22$ Hz, 1 H) 7,65 (ddd, $J=7,59, 4,90, 3,09$ Hz, 1 H).

Etapla 10: Preparación de 4-(2,5-difluoro-3-([4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

5 Se dispusieron 405 mg de 4-(3-bromo-2,5-difluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, 265 mg de 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzenotiol, 33,5 mg de bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter, 74,5 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en un vial secado en estufa, y se evacuó/lleó con nitrógeno tres veces. Se añadieron 6 mL de 1,4-dioxano anhidro y 3,8 ml de carbonato de cesio 2 M, y la mezcla se calentó a 80°C

10 durante una noche. La reacción se enfrió, se concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó una segunda vez por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar

15 137 mg de producto. HRMS ($M+H$) calc. 430,1401, encontrado 430,1459; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,93 (dt, $J=13,90, 6,88$ Hz, 2 H) 2,29 (d, $J=13,70$ Hz, 2 H) 3,66 (dd, $J=6,44, 3,76$ Hz, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 6,46 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,01 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,28 (ddd, $J=9,87, 6,11, 3,09$ Hz, 1 H) 7,44 (ddd, $J=8,53, 2,28, 2,08$ Hz, 2 H) 7,48 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,57 (dt, $J=8,59, 2,15$ Hz, 2 H).

20 Etapla 11: Preparación de 4-(2,5-difluoro-3-([4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 106 mg de 4-(2,5-difluoro-3-([4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, 48,6 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) y 10 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno en un

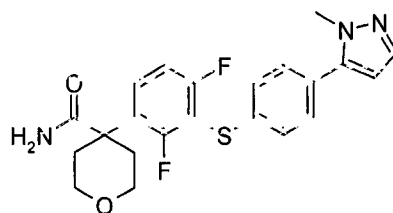
25 vial secado en estufa, y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 129 mg de yodometano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 0,07 ml de ácido acético glacial, y la reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua, cloruro de sodio al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se

30 filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 28 mg de producto. HRMS ($M+H$) calc. 444,1557, encontrado 444,1658; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 2,22 - 2,31 (m, 2 H) 2,54 (d, $J=4,57$ Hz, 3 H) 3,60 - 3,68 (m, $J=5,91, 4,03$ Hz, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 6,44 (d,

35

$J=1,88$ Hz, 1 H) 7,09 (ddd, $J=7,85$, 5,03, 2,95 Hz, 1 H) 7,30 (ddd, $J=9,67$, 6,04, 3,09 Hz, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 3 H) 7,47 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 7,56 (dt, $J=8,66$, 2,11 Hz, 2 H).

Ejemplo 20



5 **4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Etapas 1: Preparación de 4-(2,3,4-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

Se dispusieron 1 g de 2,3,4-trifluorofenilacetoneitrilo, 0,52 g de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) y 10 mL de sulfóxido de dimetilo anhidro bajo nitrógeno en un vial secado en estufa, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 0,733 mL de éter 2-cloroetilico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se extrajeron con cloruro de hidrógeno 1 N y cloruro de sodio al 5%, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron y secaron a vacío para dar 175 mg de producto. GCMS (M) 241; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,10 (ddd, $J=13,43$, 11,95, 4,43 Hz, 2 H) 2,16 - 2,24 (m, 2 H) 3,68 (td, $J=12,15$, 1,75 Hz, 2 H) 4,01 (ddd, $J=12,49$, 3,89, 1,34 Hz, 2 H) 7,31 - 7,50 (m, 2 H).

20 Etapas 2: Preparación de S-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil] etanotioato.

Se dispusieron 1,60 g de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzenotiol bajo nitrógeno y se disolvieron en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se añadieron 0,200 g de 4-dimetil-aminopiridina y 0,70 mL de piridina anhidra seguidos de adición de 0,960 mL de anhídrido acético. La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se diluyó con éter, se extrajo con agua, se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 0,1N, se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso al 1%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida para dar 1,57 g de producto. LCMS (M+H) 233; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,49 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 2 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H).

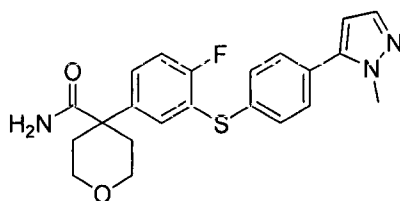
Etapas 3: Preparación de 4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)-fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

Se dispusieron 169 mg de S-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil] etanotioato y 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra bajo nitrógeno en un vial secado en estufa y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió 0,726 mL de t-butoxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadieron 175 mg de 4-(2,3,4-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo disueltos en 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra, y la mezcla se agitó a 45°C durante una noche. La reacción se enfrió y se añadió 0,041 mL de ácido acético glacial y la reacción se diluyó en acetato de etilo y se extrajo tres veces con cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 48,1 mg de producto. LC/MS (M+H)412; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,11 (td, *J*=12,76, 4,30 Hz, 2 H) 2,19 - 2,26 (m, 2 H) 3,68 (td, *J*=12,08, 1,61 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,97 - 4,05 (m, 2 H) 6,40 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, *J*=8,59, 2,42, 2,15 Hz, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,50 (ddd, *J*=8,73, 2,28, 2,15 Hz, 2 H) 7,72 (td, *J*=3,86, 6,18 Hz, 1 H).

Etapas 4: Preparación de 4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)-fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 45 mg de 4-(2,4-difluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo bajo nitrógeno en un vial secado en estufa. Se añadieron 1,5 mL de una solución 4:1 (v/v) de ácido trifluoroacético-ácido sulfúrico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La reacción se diluyó en acetato de etilo y se extrajo con carbonato de sodio al 10%, agua y cloruro de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se secó a vacío para dar 32 mg de producto. HRMS (M+H) calc. 430,1401, encontrado 430,1508; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,30 (d, *J*=13,96 Hz, 2 H) 3,66 (dd, *J*=6,71, 3,76 Hz, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 6,39 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,04 (br, s., 1 H) 7,06 (br. s., 1 H) 7,20 (ddd, *J*=8,53, 2,15, 1,95 Hz, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,46 (dt, *J*=9,06, 2,18 Hz, 3 H) 7,67 (td, *J*=8,79, 6,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 21



4-(4-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)acetonitrilo.

5 Se trató una solución de 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno (5,0 g, 18,7 mmol) en DMSO (80 mL) con cianuro de sodio (1,16 g, 22,4 mmol) y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó 4x con cloruro de sodio al 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta un aceite. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título como un aceite ámbar claro (3,6 g, 75%).

10 LC/MS: gradiente 10% - 90% CH₃CN:H₂O durante 5 minutos: 2,57 min., 214, 216 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,73 (s, 2 H) 7,15 (t, *J*=8,40 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 7,56 (dd, *J*=6,25, 2,35 Hz, 1 H).

15 Etapas 2: Preparación 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

Se trató una solución de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)acetonitrilo (300 mg, 1,40 mmol) en DMSO (5 mL) con hidruro de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y se agitó durante 1 hora. La reacción se trató luego con éter 2-cloroetílico (409 mg, 0,335 mL, 2,8 mmol) y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con ácido acético, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo 3x. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un aceite. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título como un aceite ámbar claro (240 mg, 30%).

20 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,05 - 2,15 (m, 4 H) 3,86 - 3,94 (m, 2 H) 4,07 - 4,11 (m, 1 H) 4,10 - 4,15 (m, 1 H) 7,19 (dd, *J*=8,70, 8,11 Hz, 1 H) 7,43 (ddd, *J*=8,60, 4,30, 2,54 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=6,25, 2,54 Hz, 1 H).

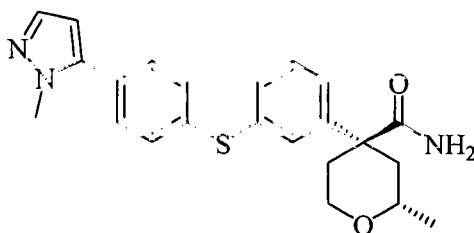
Etapas 3: Preparación de 4-(4-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Se trató una solución de 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (100 mg, 0,352 mmol) en *t*-butanol (1 mL) con hidróxido de potasio en polvo (59,2 mg, 1,06 mmol) y se calentó hasta 80°C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y el sólido resultante se separó

30

por filtración y se secó (93 mg). El sólido se combinó con *S*-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil etanotioato (71,5 mg, 0,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (57,8 mg, 0,05 mmol) y bis(2-difenilfosfinofenil)éter (32,3 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL). La mezcla se desgaseó y purgó con Ar(g), se añadió carbonato de sodio acuoso (1,21 mL, 2M) y la mezcla resultante se calentó hasta 85°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (1 mL) y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título (36 mg, 39%). LC/MS: gradiente 10% - 90% CH₃CN:H₂O durante 5 minutos: 2,72 min., 412 (M+H).

Ejemplo 22



(2*S*,4*R*)-2-metil-4-(3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de (2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)propanoato de (S)-etilo.

Se disolvieron (S)-(-)-lactato de etilo (738 g, 6247 mmol, 1eq.) y carbonato de potasio (856 g, 6,193 mmol, 1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (7,0 L) y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió bromoacetato de etilo (1049 g, 6,200 mmol, 0,98 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con agua (25 L) y se extrajo con diclorometano (3 x 3L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 3L) y se concentraron hasta un aceite. El aceite se destiló a vacío (1 mmHg) para dar 418 g (33%) del intermedio deseado. LC/MS (M+H) = 205.

Etapas 2: Preparación de (S)-2-(2-hidroxietoxi)propan-1-ol.

Se disolvió 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)propanoato de (S)-etilo (418 g, 2050 mmol, 1 eq.) en THF (3,0 L). Mientras se agitaba, se añadió gota a gota hidruro de aluminio y litio (2,52 L, 2520 mmol, 1,2 eq.) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura debajo de 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (47 mL). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (94 mL, 2,5 N) a la mezcla seguida por la adición de agua (141 mL). La mezcla se agitó durante 30 min., y los sólidos se filtraron y enjuagaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un aceite puro. El aceite se destiló a vacío (1 mmHg, 90 -

105°C) para dar 146 g (59%) del alcohol deseado. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,93 - 1,08 (m, 3 H) 3,20 - 3,81 (m, 7 H) 4,10 - 4,33 (m, 1 H) 4,50 (d, J=17,59 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 121.

Etapas 3: Preparación de (S)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano.

5 Se disolvieron trifenilfosfina (45,0 g, 166 mmol, 4 eq.) e imidazol (11,7 g, 166 mmol, 4 eq.) en acetonitrilo (100 mL) y éter dietílico (300 mL). Se añadió lentamente yodo (52,4 g, 206 mmol, 5 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota (S)-2-(2-hidroxi-etoxi)propan-1-ol (5,0 g, 42 mmol, 1 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 h, evitando la exposición a la luz. Los sólidos
10 resultantes se filtraron y lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un residuo oleoso. El residuo se filtró a través de una columna de sílica usando acetato de etilo al 5%/heptano para proporcionar un aceite. El aceite resultante se purificó por cromatografía quiral para eliminar todo remanente (5%) de (R)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano. GC/MS *m/z*= 340; ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ
15 ppm 1,28 (d, J=6,25 Hz, 3 H) 3,14 - 3,29 (m, 4 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,67 - 3,82 (m, 2 H).

Procedimiento para potenciar la pureza quiral de (S)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano

Las separaciones se realizaron con un cromatógrafo Berger MultiGram II SFC, usando una columna Chiralpak AS-H 30 x 250 mm de Chiral Technologies, Inc. La elución isocrática con MeOH al 5%/CO₂ al 95% a 70 ml/min. Las muestras se disolvieron a 50 mg/ml en MeOH, 2 ml/inyección. El pico 1 es el enantiómero menor, el pico 2 es el enantiómero mayor y el pico 3 es una impureza desconocida. Los análisis analíticos se realizaron con una columna Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm de Chiral
25 Technologies, Inc. La elución isocrática usando MeOH al 20%/CO₂ al 80% a 3 ml/min. El pico 1 se eluyó a 1,86 minutos, el pico 2 se eluyó a 1,99 minutos y el pico de impurezas se eluyó a los 2,26 minutos.

Etapas 4: Preparación de (2S,4R)-4-(3-bromofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

30 Se disolvieron 3-bromofenil acetonitrilo (1,04 g, 5,3 mmol, 1 eq.) y (S)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano (2,13 g, 6,25 mmol, 1,2 eq.) en sulfóxido de dimetilo (20 mL). Se añadieron hidruro de sodio (405 mg, 10,1 mmol, 1,9 eq.) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y las capas se separaron. La fase
35 orgánica se lavó con HCl 1 M (1x10 ml) seguido de agua (1x10 ml) y salmuera (1x10

ml). La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar un líquido amarillo. La mezcla de diastereómeros (1:1) formada se separó por cromatografía de fase inversa (40 - 90% acetonitrilo-agua) para obtener el compuesto del título (350 mg, 24%) como un isómero sencillo. La estereoquímica se confirmó por NMR. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (d, J=6,14 Hz, 3 H) 1,71 (dd, J=13,31, 11,26 Hz, 1 H) 2,02 - 2,12 (m, 3 H) 3,91 - 4,00 (m, 2H) 4,10 - 4,16 (m, 1 H) 7,31 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,63 (t, J=1,88 Hz, 1 H). LCMS (M+H) = 280 (100%), 282 (98,5%).

10 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-metil-4-(3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo.

Se mezclaron 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil etanotioato (296 mg, 1,27 mmol, 1 eq.), (2*S*,4*R*)-4-(3-bromofenil)-2-metil-tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (350 mg, 1,20 mmol, 1 eq.), paladio tetrakis (80 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq.) y DPEphos (37 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq.), *tert*-butoxido de potasio (3,75 mL de 1 M en THF, 3,75 mmol, 3 eq.) en isopropanol (5 mL) a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La solución se calentó hasta 65°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40 - 90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (49,4 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,62 - 1,74 (m, 1 H) 1,98 (td, J=12,81, 4,39 Hz, 1 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 2,18 (d J=13,18 Hz, 1 H) 3,64 - 3,80 (m, 2 H) 3,72 (d, J=12,45 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 4,03 (dd, J=12,08, 4,03 Hz, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 7,36 - 7,59 (m, 9 H); ES-HRMS *m/z* 390,1696 (M+H calc.: 390.1640).

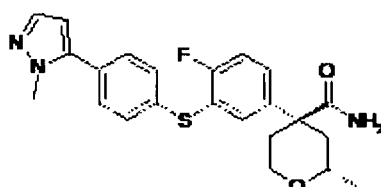
25 Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-metil-4-(3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida.

Se disolvieron (2*S*,4*R*)-2-metil-4-(3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (443 mg, 1,14 mmol, 1 eq.) e hidróxido de potasio (300 mg, 5,4 mmol, 4,7 eq.) en alcohol *tert*-butilico (10,0 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La fase orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40 - 90% acetonitrilo-agua) para proporcionar el producto del título (143 mg, 31%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, $J=6,22$ Hz, 3 H) 1,20 - 1,31 (m, 1 H) 1,50 - 1,63 (m, 1 H) 2,45- 2,62 (m, 3 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,40 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,23 - 7,55 (m, 9 H) 8,12 (s, 1 H); ES-HRMS m/z 408,1816 ($M+H$ calc.: 408.1746).

Ejemplo 23

Quiral



5

(2S,4R)-4-(4-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

El compuesto del título se elaboró usando los métodos descritos en el ejemplo 15, usando el compuesto 2-(3-bromo-4-fluorofenil)acetonitrilo como material de partida.

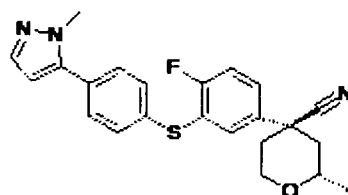
10

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,22 (d, $J=6,25$ Hz, 3 H) 1,53 (dd, $J=13,29, 11,14$ Hz, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,27 - 2,41 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 5,60 (br. s., 1H) 6,02 (br. s., 1 H) 6,34 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H) 7,15 (t, $J=8,50$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 4 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,49 (dd, $J=6,64, 2,35$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H); ES-HRMS m/z 426,1662 ($M+H$ calc.: 426,1651).

15

Ejemplo 24

Quiral



(2S,4R)-4-(4-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

20

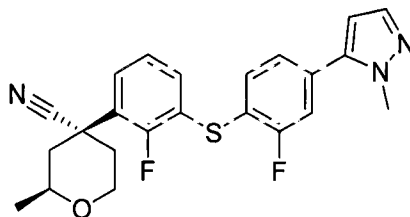
Los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto del ejemplo 27, a continuación, se usaron para preparar el siguiente compuesto, empleando 2-(3-bromo-4-fluorofenil)acetonitrilo como material de partida:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16-1,18 (d, 3 H), 1,64-1,7 (m, 1 H), 1,92-1,99 (m, 1 H), 2,07-2,11 (m, 1 H), 2,17-2,2 (m, 1 H), 3,64-3,73 (m, 2 H), 3,84 (s, 3H), 4,0-

25

4,04 (m, 1 H), 6,41 (m, 1H), 7,35-7,38 (d, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,53-7,55 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,67 (m, 1H); HRMS M+H calc.: 408,1546, encontrado 408,1619.

Ejemplo 25



5

(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona

10 A una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (3,0 g, 14 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,41 g, 1,3 mmol), dimetilaminopiridina (502 mg, 4,11 mmol) y morfolina (1,22 g, 14 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (300 mL), se lavó con agua (2x 100 mL), y los

15 extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida para proveer el compuesto del título (3,68 g) como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,31 - 3,92 (m, 8 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,40, 1,95 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,20, 6,64 Hz, 1 H).

20 LCMS: *m/z* [MH⁺] 288,0, 290,0.

Etapa 2: Preparación de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona.

A una solución enfriada en un baño de hielo de (4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona (3,14mg, 10,9mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45 mL), bajo argón, se le añadió cloruro de metilmagnesio (1,22 g, 16,4 mmol). La

25 reacción se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (350mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, para proveer el compuesto del título (2,8 g) como un líquido. ¹H NMR (400 MHz,

30 CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 7,52 - 7,77 (m, 3 H).

Etapa 3: Preparación de 5-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol.

- A una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (2,8 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10mL) se le añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (3,45 mL, 26 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante tres horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con hidrazina de metilo (2,5 mL, 46 mmol) y se calentó hasta 75°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL), se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (20:80, en volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (60:40 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (1,66 g) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,34 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,11 (dd, *J*=8,01, 1,76 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,99, 1,95 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,20, 7,03 Hz, 1 H).
- LCMS: *m/z* [MH⁺] 255,0, 257,0.

Etapa 4: Preparación de S-2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato.

- A una solución de 5-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (120 mg, 0,470 mmol) en 1,4-dioxano desgaseado, anhidro (13 mL), bajo argón, se le añadieron acetato de paladio (8,1 mg, 0,036 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (9,7 mg, 0,018 mmol), carbonato de cesio (234 mg, 0,719 mmol) y triisopropilsilano tiol (205 mg, 0,231 mL, 1,08 mmol). La reacción se calentó hasta 95°C durante 45 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con anhídrido acético (1,5 mL). Después de 18 horas, la reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL), se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (5:95, en volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (40:60 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (50 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 6,38 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,51 (dd, *J*=8,30, 6,93 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).
- LCMS: *m/z* [MH⁺] 251.1

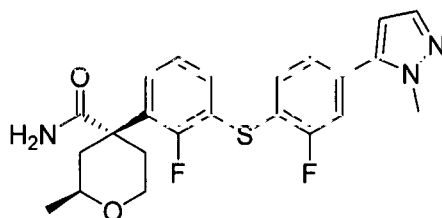
Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

- A una solución de S-2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (100mg, 0,400mmol) en 1,4-dioxano desgaseado, anhidro (3mL), bajo argón, se le añadieron

((2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo) (119mg, 0,0400mmol), acetato de paladio (13,7mg, 0,060mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (21,5mg, 0,040mmol) y carbonato de cesio sólido (391mg, 1,20mmol). Después de calentar hasta 85°C durante 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (44mg) como un sólido vidrioso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, *J*=6,22 Hz, 3 H) 1,72 (dd, *J*=13,18, 10,98 Hz, 1 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,19 (dt, *J*=13,36, 1,19 Hz, 1 H) 2,28 (dt, *J*=13,45, 2,24 Hz, 1 H) 3,69 - 3,81 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 - 4,06 (m, 1 H) 6,52 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H).

LCMS: *m/z* [MH⁺] 425.1.

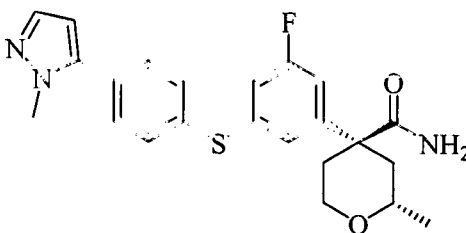
Ejemplo 26



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se trató una solución del compuesto del ejemplo 25 (98mg, 0,23mmol) en *t*-butanol (2mL) con hidróxido de potasio en polvo (41,6mg, 0,741mmol) y se calentó hasta 70°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (38 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,59 Hz, 3 H) 1,36 - 1,48 (m, 1 H) 1,71 - 1,83 (m, 1 H) 2,33 - 2,49 (m, 2 H) 3,57 - 3,73 (m, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 6,51 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,25 (t, *J*=6,59 Hz, 3 H) 7,38 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,59 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H). LCMS: *m/z* [MH⁺] 444.2.

Ejemplo 27

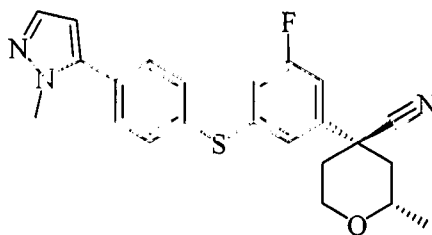


(2*S*,4*R*)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

Etapla 1: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo

- 5 Se disolvieron 2-(3-bromo-5-fluorofenil)acetonitrilo (1,40 g, 4,6 mmol, 1 eq.) y (S)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano (2,30 g, 6,87 mmol, 1,5eq) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (450 mg, 11 mmol, 2,5 eq.) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y las capas se
- 10 separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1x10 ml) seguido de agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml). La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar una mezcla diastereomérica de (2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo y (2*S*,4*S*)-4-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (1:1). La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía de fase
- 15 inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para obtener el compuesto del título (522 mg, 38%) como un isómero sencillo. LCMS (*M*+1) = 298 (100%), 300 (98%).

Etapla 2: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo



- 20 Se mezclaron 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil etanotioato (407 mg, 1,75 mmol, 1 eq.), (2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (522 mg, 1,75 mmol, 1 eq.), paladio tetrakis (111 mg, 0,096 mmol, 0,05 eq.) y DPEphos (51,7 mg, 0,096 mmol, 0,05 eq.), *tert*-butóxido de potasio (5,25 ml de 1 M en THF, 5,25 mmol, 3 eq.) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó
- 25 nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La solución se calentó hasta 65°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite
- 30 resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (520 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (d,

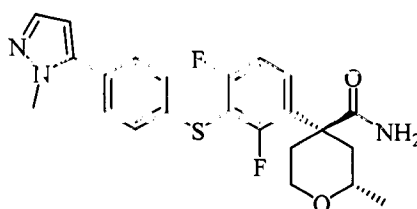
46
47
48

J=6,59 Hz, 3 H) 1,63 - 1,72 (m, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 2,04- 2,11 (m, 1 H) 2,17 (d, J=13,91 Hz, 1 H) 3,61 - 3,74 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,01 (dd, J=12,08, 3,29 Hz, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 7,12 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 - 7,49 (m, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 4 H); ES-HRMS m/z 408,1611 (M+H calc: 408,1546).

5 **Etapas 3: Preparación de (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.**

Se disolvieron (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (370 mg, 0,91 mmol, 1 eq.) e hidróxido de potasio (428 mg, 7,6 mmol, 8,7 eq.) en alcohol *tert*-butílico (5,0 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La fase orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para proporcionar el producto del título (126 mg, 33%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,21 - 1,30 (m, 1 H) 1,51 - 1,62 (m, 2 H) 2,41- 2,56 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,81 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 6,44 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,79 Hz, 1H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,35 (br, s., 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 2 H) 7,57 (d, J=3,05 Hz, 2 H); ES-HRMS m/z 426,1656 (M+H calc.: 426.1651).

Ejemplo 28



20 **(2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Etapas 1: Preparación de (2S,4R)-4-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

25 Se disolvieron 2-(3-bromo-2,4-difluorofenil)acetonitrilo (1,60 g, 9,4 mmol, 1 eq.) y (S)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano (3,40g, 10 mmol, 1,1 eq.) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (828 mg, 21 mmol, 2,2 eq.) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1x10 ml) seguido de agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml). La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar una mezcla diastereomérica de (2S,4R)-4-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-

piran-4-carbonitrilo y (2*S*,4*S*)-4-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (1:1). La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía de fase inversa (30-85% acetonitrilo-agua) para obtener el compuesto del título (251 mg, 11%) como un isómero sencillo. LC/MS (*M*+1) = 316 (100%), 318 (98%).

5 Etapa 2: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo.

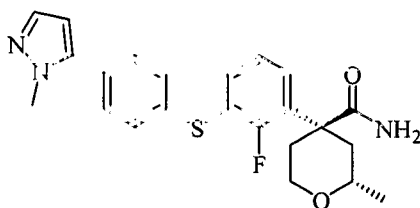
Se disolvió 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil etanotioato (233 mg, 1,0 mmol, 1 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) y se añadió *tert*-butoxido de potasio (1,0 ml de 1 M en THF, 1,0 mmol, 1 eq.). A la mezcla de reacción siguió LCMS hasta que se observó la conversión completa al tiol libre. Se añadió (2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (251 mg, 0,98 mmol, 1,0 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó a 45 °C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (110 mg, 26%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (d, *J*=6,59 Hz, 3 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,20(d, *J*=13,18 Hz, 1 H) 2,29 (d, *J*=13,18 Hz, 1 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,03 (dd, *J*=12,45, 2,93 Hz, 2H) 6,39 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,05 Hz, 2 H) 7,37 - 7,53 (m, 3 H) 7,65 - 7,75 (m, 1 H); ES-HRMS *m/z* 426,1515 (*M*+*H* calc.: 426,1451).

15 Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

25 Se disolvió (2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (100 mg, 0,23 mmol, 1eq) en 3 mL de una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico (4:1). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (1x10mL) y se concentró hasta un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para proporcionar el producto del título (37 mg, 36%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, *J*=5,86 Hz, 3 H) 1,37 - 1,46 (m, 1 H) 1,71 - 1,83 (m, 1 H) 2,39(dd, *J*=32,21, 13,91 Hz, 2 H) 3,57 - 3,73 (m, 2 H) 3,78 (d, *J*=3,66 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 6,38 (s, 1 H)

7,11 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=8,05 Hz, 2 H) 7,32 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 3 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H); ES-HRMS m/z 444,1592 (M+H calc.: 444,1557).

Ejemplo 29

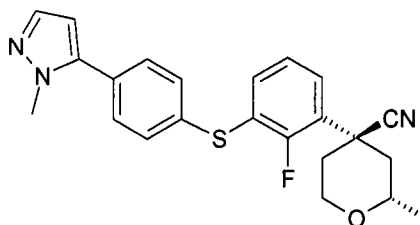


5 **(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Etapas 1: Preparación de (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

Se disolvieron 2-(3-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (800 mg, 3,7 mmol, 1 eq.) y (S)-1-yodo-2-(2-yodoetoxi)propano (1,27 g, 3,74 mmol, 1 eq.) en sulfóxido de dimetilo (10 mL). Se añadió hidruro de sodio (331 mg, 8,3 mmol, 2,2 eq.) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1x10 ml) seguido de agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml). La fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar una mezcla diastereomérica de (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y (2S,4S)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (1:1). La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para obtener el compuesto del título (252 mg, 23%) como un isómero sencillo. La estereoquímica se confirmó por NMR. **(2S,4R):** ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 1,81 (dd, J=13,2, 11,0 Hz, 1 H) 2,03 - 2,26 (m, 3 H) 3,89 - 4,02 (m, 2H) 4,04 - 4,16 (m, 1 H) 6,99 - 7,13 (m, 1 H) 7,32-7,44 (m, 1H) (s, 1 H) 7,51-7,63 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 298 (100%), 300 (98,5%), **(2S,4S):** ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,22 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 2,05 (dd, J=14,5, 10,7 Hz, 1 H) 2,25-2,44 (m, 1 H) 2,49 - 2,63 (m, 2 H) 3,44 - 3,59 (m, 2H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 7,02 - 7,13 (m, 1 H) 7,19-7,31 (m, 1H) (s, 1 H) 7,53-7,64 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 298 (100%), 300 (98,5%),

Etapas 2: Preparación de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



Alternativa 1

Se mezclaron 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil etanotioato (156 mg, 0,67 mmol, 1 eq.), (2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (200 mg, 0,67 mmol, 1 eq.), paladio tetrakis (42,8 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq.) y DPEphos (19,9 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq.), *tert*-butóxido de potasio (2,01 ml de 1 M en THF, 2,01 mmol, 3 eq.) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La solución se calentó hasta 65°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (220 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,22(dd, J=35,87, 13,18 Hz, 2 H) 3,68 - 3,80 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,02 (dd, J=12,44, 2,93 Hz, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 7,27 - 7,58 (m, 3 H); ES-HRMS *m/z* 408,1634 (M+H calc.: 408,1516).

Alternativa 2

Se mezclaron juntos (2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (80g, 268 mmol), 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil etanotioato (62 g, 268 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (17 g, 15 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (8 g, 15 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (4 g, 13 mmol) en tolueno (800 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidróxido de sodio 2,5 M (365 mL, 912 mmol) a la mezcla, y ésta se calentó hasta reflujo. La reacción se produjo por lo general dentro de las tres horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C y las fases se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal. El producto (89 g) se obtuvo como un material vidrioso, duro y amorfo.

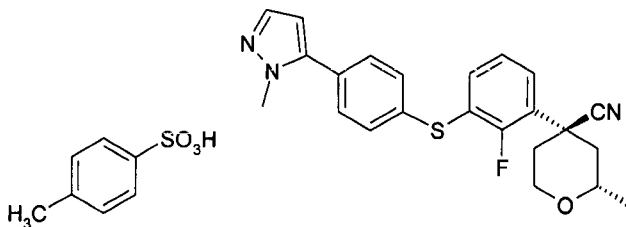
Etapas 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

Se disolvieron (2*S*,4*R*)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (200 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) e hidróxido de potasio (428 mg, 7,6 mmol, 15 eq.) en alcohol *terc*-butilico (5,0 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La fase orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para proporcionar el producto del título (100 mg, 48%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,22 (d, J=6,18 Hz, 3 H) 1,61 (dd, J=13,43, 11,28 Hz, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 2 H) 2,37 - 2,51 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,91 - 3,98 (m, 2 H) 5,38 (br, s., 2 H) 6,31 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,21 - 7,24 (m, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 5 H) 7,52 (d, J=1,88 Hz, 1 H); ES-HRMS *m/z* 426,1645 (M+H calc.: 426,1651).

Procedimiento para potenciar la pureza quiral de los compuestos finales

Las separaciones se realizaron con un cromatógrafo Berger MultiGram II SFC, usando una columna Chiralpak AS-H 30 x 250 mm de Chiral Technologies, Inc. La elución isocrática usando MeOH al 30%/CO₂ al 70% a 70 ml/min. Las muestras se inyectaron en 3 mg/ml MeOH, 5 ml/inyección. En el caso de (2*S*,4*R*)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo, se obtuvieron dos picos: el pico 1 fue el enantiómero menor y el pico 2 fue el enantiómero mayor. El análisis analítico se realizó con una columna Chiralpak AS-H 4,6 x 250 mm, MeOH al 20%/CO₂ al 80%; El pico 1 se eluyó a TA = 4,446 minutos y el pico 2 se eluyó a TA = 6,345 minutos.

Ejemplo 29bis



(2*S*,4*R*)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo, sal tosilato, relación molar 1:1

(2*S*,4*R*)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo – es decir, el compuesto preparado en la etapa 2 del Ejemplo 29 - (4,5 g, 11,0 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (2,3 g, 12,1 mmol) se mezclaron entre sí en acetato de etilo (66 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo y se mantuvo hasta tornarse homogénea. La mezcla se enfrió hasta 65°C y se mantuvo hasta que comenzó la cristalización. La mezcla se enfrió hasta 60°C y se mantuvo durante 30



minutos. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se mantuvo durante 60 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. Se obtuvo un sólido blanco (5,81 g, 90%).

Análisis TGA/SDTA

5 Se usó un analizador diferencial térmico simultáneo a analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851e para recoger la pérdida de peso y los datos de temperatura de la muestra frente a temperatura. Las muestras se sellaron en cápsulas de aluminio perforable de 40 µl. Se calentaron muestras a 5°C/min desde 20°C a 4000°C máximo. Los ejes de temperatura y flujo de calor simulado se
10 calibraron usando indio. El análisis TGA/SDTA se muestra en la Figura 2.

Método de difracción de rayos X de polvo

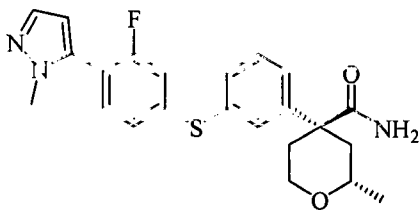
El patrón de difracción de rayos x de polvo se midió usando un difractómetro Bruker D-8. El sistema usó una fuente de rayos-X de cobre mantenida a 40 kV y 40 mA para proporcionar radiación de Cu Kα₁ (1,5406 Å) y Cu Kα₂ (1,54439 Å) con una
15 intensidad media ponderada de (Kα_{ave}) 1,54184 Å. Se usó un contador de centelleo para la detección. Se recogieron datos usando una etapa de barrido de 0,02°por punto con una duración del cómputo de 1 segundo/punto por encima de un intervalo de 3 a 35°dos-theta. Se utilizaron insertos de aluminio fabricados, sostenidos en un
20 portarrecipiente plástico de muestras Bruker para todos los análisis. Las muestras se pasaron tal cual y se giraron durante el análisis para minimizar la orientación preferida. El patrón medido se muestra a continuación (posiciones de los picos que derivan del patrón PXRD de la Figura 1; ángulos 2 theta ± 0,1. grados):

Ángulo 2 theta	% Intensidad	Ángulo 2 theta	% Intensidad
5,6	10	22,8	15,4
7,8	5,3	23,3	33,1
8,5	15,2	23,7	12
10,5	13,1	24,2	14,1
11,4	8,8	24,5	37
12,6	9,2	25,3	10,6
13,2	13,4	25,9	6,7
13,5	28	26,3	15,1
14,3	56,2	26,6	17
15,0	10,5	27,1	8

29/1

15,5	14,5	27,4	5,7
15,8	6,1	28,3	5,1
16,5	10,4	28,8	14,2
17,1	13	29,2	8,7
17,7	8,8	30,5	6,1
18,9	100	31,4	7,1
19,3	10,6	31,9	5,1
19,6	6,5	32,1	6,2
20,1	12,1	32,6	4,3
21,4	24,1	33,4	6,6
21,7	15,5	34,2	4
22,0	8,9	34,6	6,1

Ejemplo 30



5 **(2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Etapa 1: preparación de S-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato

Se disolvieron S-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (2,00 g, 7,8 mmol, 1 eq), terc-butóxido de sodio (753 mg, 7,8 mmol, 1 eq), acetato de paladio (35,2 mg, 0,157 mmol) y (1,1'-Bis(Difenilfosfina)ferroceno-dicloropaladio (115 mg, 0,157 mmol) en 1,4 dioxano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h.

10 Se añadió triisopropilsilano tiol (1,49 g, 7,80 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 1h, luego se vertió en acetato de etilo (30 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 30 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos se evaporaron para obtener un aceite

15 bruto. El aceite se disolvió en 16 mL de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió anhídrido acético (7,42 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se

concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía (Heptano/Acetato de etilo) (0-100%) para dar un aceite ámbar. No hubo purificación adicional. LCMS (M+1)= 251.

Etapas 2: preparación de (2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

5 Se mezclaron S-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (692 mg, 2,76 mmol, 1,1 eq), (2S,4R)-4-(3-bromofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (700 mg, 2,50 mmol, 1 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (150 mg, 0,130mmol, 0,05eq) y DPEphos (70,0 mg, 0,130 mmol, 0,05eq), terc-butóxido de potasio (7,50 ml de 1 M en THF, 7,49 mmol, 3eq) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó

10 nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La solución se calentó hasta 65°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite

15 resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (620 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,66 - 1,74 (m, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 2,07 - 2,14 (m, 1 H) 2,20 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 2,47 - 2,50 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,03 (dd, J=12,45, 2,93 Hz, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,15 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=10,25 Hz, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 3 H)

20 7,55 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,65 - 7,68 (m, 1 H). ES-HRMS m/z 408.1584(M+H calc: 408.1546).

Etapas 3: preparación de (2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

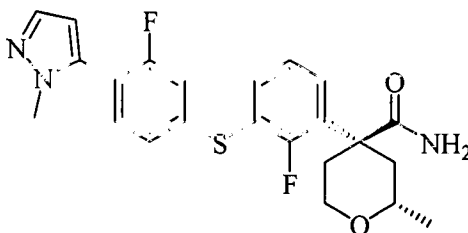
Se disolvieron (2S,4R)-4-(3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-

25 metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (380 mg, 0,93mmol, 1eq) e hidróxido de potasio (812 mg, 14,5 mmol 15,5eq) en alcohol terc-butílico (5,0 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La fase orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para

30 proporcionar el producto del título (210 mg, 53%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,23 - 1,33 (m, 1 H) 1,59 (td, J=12,61, 4,39 Hz, 2 H) 2,58 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 3,39 - 3,51 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,84 (dd, J=11,71, 2,93 Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 7,30 - 7,54 (m, 7 H). ES-HRMS m/z 426,1589(M+H calc: 408,1651).

35

Ejemplo 31



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

5 Etapa 1: preparación de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

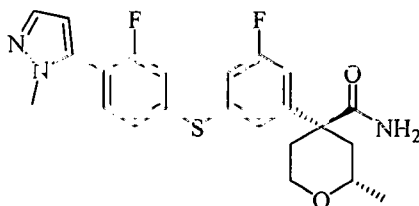
Se mezclaron S-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (539 mg, 2,15 mmol, 1,1eq), (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (580 mg, 1,94 mmol, 1eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (117 mg, 0,101 mmol, 0,05eq) y DPEphos (54,4 mg, 0,101 mmol, 0,05eq), terc-butóxido de potasio (5,84 ml de 1 M en THF, 5,84 mmol, 3eq) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La solución se calentó hasta 65°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (274 mg, 33%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=5,83 Hz, 3 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 2,02 (td, J=12,81, 4,39 Hz, 1 H) 2,20 (d, J=13,91 Hz, 1 H) 2,29 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 3,69 - 3,81 (m, 5 H) 4,03 (dd, J=12,45, 2,93 Hz, 1 H) 6,39 (s, 1 H) 7,15 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=10,25 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,57 (q, J=7,57 Hz, 2 H). ES-HRMS m/z 426,1445(M+H calc: 426,1451).

25 Etapa 2: preparación de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se disolvieron (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (160 mg, 0,376 mmol, 1eq) e hidróxido de potasio (812 mg, 14,5 mmol 15,5eq) en alcohol terc-butílico (5,0 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La fase orgánica se concentró para dar un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para proporcionar el producto del título (115, 69%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,37 - 1,45 (m, 1 H) 1,77 (td, J=13,00, 4,76 Hz, 1 H) 2,36 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 2,44 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,79 (dd, J=11,71, 2,93 Hz, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 4 H) 7,30 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,49 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 (t, J=7,32 Hz, 1 H). ES-HRMS m/z 444,1521(M+H calc: 444,1557).

Ejemplo 32



(2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

10 Etapla 1: preparación de (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

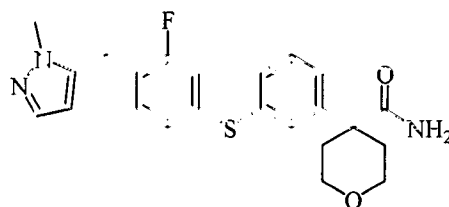
Se mezclaron S-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (349 mg, 1,39 mmol, 1,1eq), (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (375 mg, 1,26 mmol, 1eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (75 mg, 0,065 mmol, 0,05eq) y DPEphos (35 mg, 0,065 mmol, 0,05eq), terc-butóxido de potasio (3,77 ml de 1 M en THF, 3eq) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La solución se calentó hasta 65°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se aisló por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para dar el producto deseado (300 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,66 - 1,74 (m, 1 H) 1,98 (td, J=13,00, 4,76 Hz, 1 H) 2,08 - 2,14 (m, 1 H) 2,21 (d, J=13,91 Hz, 1 H) 3,62 - 3,71 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,02 (dd, J=12,45, 2,93 Hz, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H). ES-HRMS m/z 426,1565(M+H calc: 426,451).

20 Etapla 2: preparación de (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

30 Se disolvió (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (169 mg, 0,397 mmol, 1eq) en sulfóxido de dimetilo (6,0 mL). Se añadió hidróxido de sodio (0,476 mL, 2,5 N) a la

mezcla de reacción, seguido de peróxido de hidrógeno (0,476, 35%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (40-90% acetonitrilo-agua) para proporcionar el producto del título (117, 66%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,23 - 1,32 (m, 1 H) 1,58 (td, J=12,81, 4,39 Hz, 1 H) 2,46 (br. s., 1 H) 2,57 (br. s., 1 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,84 (dd, J=11,71, 2,93 Hz, 1 H) 6,40 (s, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 4 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H). ES-HRMS m/z 444,1606(M+H calc: 444,1557).

Ejemplo 33



Amida del ácido 4-{3-[3-fluoro-4-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil) fenilsulfanil]-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico

Etapa 1: preparación de 5-(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-1-metil pirazol

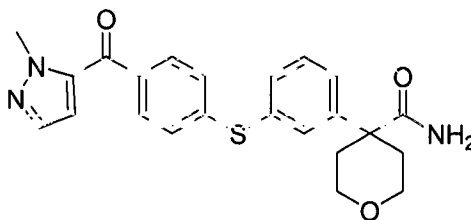
El ácido 1-metil-1H-pirazol-5-ilborónico (224 mg, 1,78 mmol, 1 eq.), 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (500 mg, 1,87 mmol, 1,05 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) y solución de carbonato de sodio acuoso 2N (2,4 eq) se absorbieron en tolueno:etanol (4:3) y se purgaron con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2-20 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100% diclorometano en hexanos para obtener 0,60 g del intermedio como un aceite bruto. APCI(+) = 269, 271

Etapa 2: preparación de la amida del ácido 4-{3-[3-Fluoro-4-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil) fenilsulfanil]-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico.

A una solución de 4-(3-(triisopropilsililtio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (630 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq) en isopropanol anhidro se le añadió 5-(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-1-metil pirazol (430 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq), cloruro de tetraetilamonio (1 eq), fluoruro de cesio (1,0 eq), DPEPhos (0,066 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,22 eq). Esta mezcla se desgaseó y llenó con nitrógeno. Se añadió luego solución de terc-butóxido de potasio (1M en THF, 2 eq) y la mezcla de reacción resultante se

calentó a 70 °C con agitación durante 15 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió con gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando 1-5% metanol / cloroformo como el eluyente para aislar 17 mg (4%) del producto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz) δ ppm): 7,43-7,36 (m, 3H), 7,42-7,24 (m, 6H), 7,28-7,17 (m, 4H), 7,10-7,04 (m, 3H), 5,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (dm, J = 11,6 Hz, 2H), 3,41 (bt, J = 10,2 Hz, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,39 (bd, J = 13,8 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H). APCI(+) m/z = 426 amu.

Ejemplo 34



10 4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de (4-fluorofenil)(1-metil-1H-5-il)metanol.

Se disolvió 1-metil-1H-pirazol (1,32 g, 16,1 mmol) en THF anhidro (50 ml). La solución se enfrió hasta -78 grados Celsius y se añadió una solución 1,6 M de nBuLi (1,2 equiv) con jeringa. La solución se dejó agitar a -78 grados Celsius durante 5 minutos antes de añadir 4-fluorobenzaldehído (2,0 g, 16,1 mmol). El baño de hielo luego se eliminó, y la mezcla se dejó equilibrar hasta temperatura ambiente, momento en el cual se dejó agitar durante una hora. La reacción luego se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio 1N (25 ml). La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (25 mL). Las capas se mezclaron y la fase orgánica se recogió y lavó nuevamente con agua. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar (4-fluorofenil)(1-metil-1H-5-il)metanol como un aceite viscoso. Rendimiento = 3,1 g, 93 %.

Etapas 2: Preparación de (4-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona.

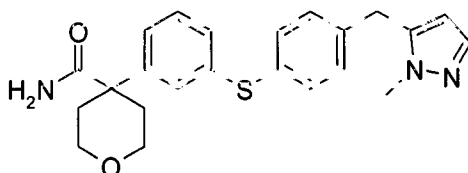
Se suspendió (4-fluorofenil)(1-metil-1H-5-il)metanol (3,1 g, 15,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se añadió clorocromato de piridinio (6,4 g, 30,2 mmol) y la reacción se calentó a 50 grados Celsius durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml), para formar un precipitado. El precipitado se recogió usando filtración con succión. Se lavó abundantemente con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto, (4-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona, como un sólido de color beis. Rendimiento = 1,65 g, 53 %. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-

d) δ ppm 4,23 (s, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 7,20 (t, $J=8,45$ Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,95 (dd, $J=8,19, 5,63$ Hz, 2 H).

Etapla 3: Preparación de 4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida:

5 Se añadieron (4-fluorofenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona (250 mg, 1,2 mmol) y 4-[3-[(triisopropilsilil)tio]fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (482 mg, 1,2 mmol) a una solución 1:1 de tolueno/THF (20 ml). La mezcla se calentó hasta 80 grados Celsius y se tornó homogénea. Se añadió fluoruro de Tetra n-butilamonio (1,5 equiv, como una solución 1 M en THF) y se siguió agitando a 80 grados Celsius
10 durante 12 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se formó un precipitado pardo liviano, fino durante 5 horas. El precipitado, 4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, se recogió por filtración con succión y se lavó con agua y éter etílico. Rendimiento = 265 mg, 51%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 2,42 (d, $J=13,18$ Hz, 2 H) 3,48
15 (t, $J=10,61$ Hz, 2 H) 3,74 (d, $J=11,35$ Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 6,75 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,03 (br. s., 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,30 (d, $J=8,42$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J=4,03$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=4,76$ Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,57 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=8,42$ Hz, 2 H). HRMS calc M+H: 422,1538, encontrado 422,1651.

Ejemplo 35



4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

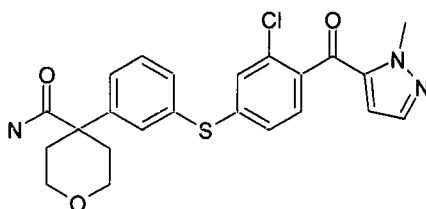
Etapla 1: Preparación de 5-(4-bromobencil)-1-metil-1H-pirazol.

Se dispusieron 0,25 g de bromuro de 4-bromobencilo, 0,208 g de 1-metil-5-
25 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 0,022 g de tetrakis-(trifenilfosfina) paladio (0) en un vial sellado con septo, y se evacuó/llenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron luego 8 ml de 1,4-dioxano, seguidos de la adición de 2 ml de carbonato de cesio 1M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se
30 diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 0,13 g de producto. LCMS (M+H): 252.

Etapla 2: Preparación de 4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]fenil}tio)-fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Se dispusieron 0,59 g de 4-(3-(triisopropilsililtio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 0,253 g de cloruro de tetraetilamonio, 0,04 g de bis-(difenilfosfina), 0,89 g m tetrakis-(trifenilfosfina) paladio(0) de oxidi-2,1-fenileno, 0,377 g 5-(4-bromobencil)-1-metil-1H-pirazol y 0,228 g de fluoruro de cesio en un matraz de reacción, y se evacuó y llenó con nitrógeno 3 veces. Se añadieron 10 mL de isopropanol purgado con nitrógeno, seguidos de la adición de 1,5 mL de t-butóxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 0,202 g de producto. HRMS(M+H) calc. 408,1746 observ. 408,2033 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 - 1,81 (m, 2 H) 2,36 (d, *J*=13,54 Hz, 2 H) 3,45 (t, *J*=10,80 Hz, 2 H) 3,71 (br, s., 1 H) 3,68 (s, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 5,98 (s, 1 H) 6,98 (br, s., 1 H) 7,11 (d, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J*=8,42 Hz, 3 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,30 (d, *J*=8,78 Hz, 4 H).

Ejemplo 36



4-[3-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapla 1: Preparación de (2-cloro-4-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol.

A una solución de N-metilpirazol (1,0 g, 12,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 mL), enfriada hasta -78°C, se le añadió, con jeringa, una solución 1,6 M de n-butil-litio (9,1 mL). La reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos antes de añadir 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,93 g, 12,2 mmol). El baño de hielo luego se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cloruro de amonio 1 M (12 mL) y la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y cloruro de sodio saturado (20 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo bruto. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el compuesto del título como un aceite claro (0,94 g).

LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente 4 min) 2,87 min [(M+H)⁺ = 241].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,72 (1 H, dd, *J*=8,8, 6,4 Hz), 7,43 (1 H, dd, *J*=8,9, 2,6 Hz), 7,27 - 7,38 (1 H, m), 7,24 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 6,30 (1 H, d, *J*=5,5 Hz), 6,01 (1 H, d, *J*=5,5 Hz), 5,59 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 3,86 (3 H, s)

5 Etapa 2: Preparación de (2-cloro-4-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona.

A una suspensión de (2-cloro-4-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (0,94 g, 3,91 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió clorocromato de piridinio (1,26 g, 5,86 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. Se añadió agua (13 mL) a la mezcla de reacción, causando la formación de un precipitado. Se recogió el precipitado por filtración con succión y se lavó abundantemente con 100 ml de agua. El precipitado se lavó con éter etílico (100 mL) y se combinaron los dos filtrados. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y cloruro de sodio saturado (50 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,86 g).

LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 4 min) 3,47 min [(M+H)⁺ = 239].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 - 7,74 (2 H, m), 7,56 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 7,33 - 7,43 (1H, m), 6,53 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 4,17 (3 H, s)

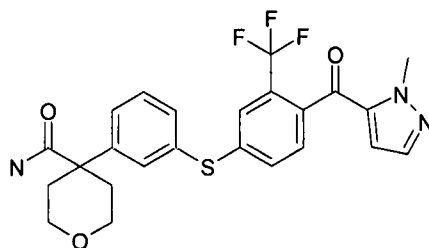
20 Etapa 3: Preparación de 4-[3-({3-cloro-4-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

A una solución de (2-cloro-4-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (500 mg, 2,10 mmol) y 4-{3-[(triisopropilsilil)tio]fenil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (825 mg, 2,10 mmol) en dimetilformamida (14 mL) se le añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (2,72 mL, 2,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió por filtración con succión y se lavó con agua y éter etílico. El precipitado se desecó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,82 g).

LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 4 min) 3,53 min [(M+H)⁺ = 456].

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,37 - 7,61 (6 H, m), 7,31 (2 H, s), 7,21 (1 H, dd, *J*=8,0, 1,7 Hz), 7,10 (1 H, s), 6,55 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 4,15 (3 H, s), 3,66 - 3,79 (2 H, m), 3,47 (2 H, t, *J*=10,6 Hz), 2,42 (2 H, d, *J*=13,7 Hz), 1,73 - 1,89 (2 H, m)

Ejemplo 37



4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-3-(trifluorometil)fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

5 Etapa 1: Preparación de (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol.

A una solución de N-metilpirazol (1,0 g, 12,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 mL), enfriada hasta -78°C , se le añadió, con jeringa, una solución 1,6 M de n-butil-litio (9,1 mL). La reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos antes de añadir 4-fluoro-2-trifluorometilbenzaldehído (2,34 g, 12,2 mmol). El baño de hielo luego se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cloruro de amonio 1 M (12 mL) y la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y cloruro de sodio saturado (20 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo bruto. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (1,39 g).

15 LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 4 min) 3,11 min $[(M+H)^+ = 275]$.
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,92 (1 H, dd, $J=8,6, 5,6$ Hz), 7,57 - 7,72 (2 H, m), 7,22 (1 H, d, $J=1,9$ Hz), 6,42 (1 H, d, $J=5,6$ Hz), 6,03 (1 H, d, $J=5,4$ Hz), 5,49 (1 H, d, $J=1,9$ Hz), 3,84 (3 H, s).

20 Etapa 2: Preparación de (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona.

A una suspensión de (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (1,37 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió clorocromato de piridinio (1,62 g, 7,49 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante 18 h. Se añadió agua (13 mL) a la mezcla de reacción, causando la formación de un precipitado. Se recogió el precipitado por filtración con succión y se lavó abundantemente con 100 mL de agua. El precipitado se lavó con éter etílico (100 mL) y se combinaron los dos filtrados. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y cloruro de sodio saturado (50 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. La

filtración y evaporación del disolvente a presión reducida proporcionaron el compuesto del título como un aceite amarillo (1,23 g).

LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 4 min) 3,54 min [(M+H)⁺ = 273].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,77 - 7,92 (2 H, m), 7,65 - 7,75 (1 H, m), 7,56 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 6,51 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 4,17 (3 H, s)

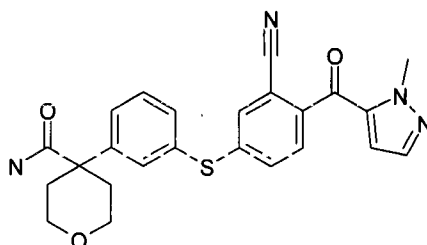
Etapas 3: Preparación de 4-[3-({4-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-3-(trifluorometil)fenil}tio)fenil]tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida.

A una solución de (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (510 mg, 1,87 mmol) y 4-{3-[(triisopropilsilil)tio]fenil}tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (885 mg, 2,25 mmol) en dimetilformamida (14 mL) se le añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (2,44 mL, 2,44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción para precipitar el producto. El producto precipitado se recogió por filtración con succión y se lavó con agua y éter etílico. El precipitado se desecó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido tostado (0,83 g).

LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 4 min) 3,57 min [(M+H)⁺ = 490].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23 - 7,74 (9 H, m), 7,09 (1 H, s), 6,54 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 4,16 (3 H, s), 3,64 - 3,83 (2 H, m), 3,47 (2 H, t, *J*=10,5 Hz), 2,42 (2 H, d, *J*=13,5 Hz), 1,68 - 1,92 (2 H, m)

Ejemplo 38



4-[3-({3-ciano-4-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida

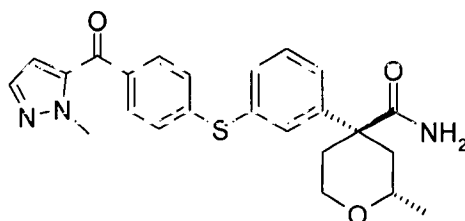
A un recipiente para microondas que contenía el compuesto del ejemplo 36, cianuro de sodio (103 mg, 2,10 mmol) y bromuro de níquel (II) (230 mg, 1,05 mmol) se le añadió 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL). La reacción se dispuso en un aparato de microondas a 200 °C, 120 W durante 1 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido bruto. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (6 mg).

LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 5 min) 4,62 min [(M+H)⁺ = 447].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,70 - 7,89 (2 H, m), 7,41 - 7,66 (6 H, m), 7,31 (1 H, br, s.), 7,10 (1 H, br. s.), 6,74 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 4,13 (3 H, s), 3,73 (2 H, d, *J*=11,7 Hz), 3,47 (2 H, t, *J*=10,4 Hz), 2,42 (2 H, d, *J*=13,7 Hz), 1,72 - 1,90 (2 H, m)

5

Ejemplo 39

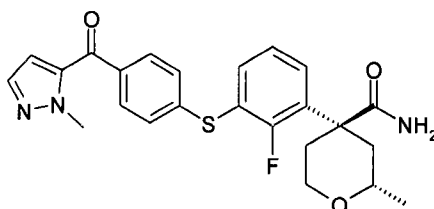


(2S,4R)-2-metil-4-(3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

El compuesto del ejemplo 55, a continuación, (77 mg, 0,18 mmol) se disolvió en 5 mL de solución de 4:1 TFA:H₂SO₄. La mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se neutralizó con NaOH 2,5N, se extrajo en acetato de etilo (5 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta 173 mg de aceite. El producto se aisló por cromatografía quiral de fase inversa y se obtuvo un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,79 (2 H, m, *J*=8,4 Hz), 7,57 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 7,53 (1 H, s), 7,31 - 7,50 (4 H, m), 7,27 (2 H, m, *J*=8,4 Hz), 7,12 (1 H, s), 6,75 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 4,06 (3 H, s), 3,81 - 3,88 (1 H, m), 3,39 - 3,51 (2 H, m), 2,55 - 2,61 (2 H, m), 1,54 - 1,64 (1 H, m), 1,24 - 1,33 (1 H, m), 1,10 (3 H, d, *J*=6,2 Hz).

20

Ejemplo 40



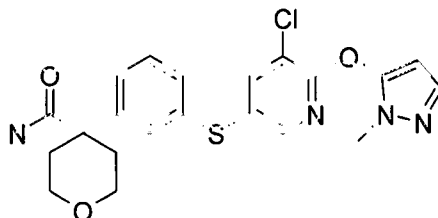
(2S,4R)-2-metil-4-(3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)feniltio)fenil)-2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se disolvió (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (150 mg, 0,36 mmol) en 5 mL de solución 4:1 de TFA:H₂SO₄. La mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se neutralizó con NaOH 2,5N, se extrajo en acetato de etilo (5 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta 173 mg de aceite. El producto se aisló por cromatografía quiral de fase inversa y se obtuvo un sólido amarillo claro.

25

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,83 (2 H, m, J=8,4 Hz), 7,59 - 7,65 (2 H, m), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,36 (1 H, t, J=7,9 Hz), 7,29 (2 H, m, J=8,4 Hz), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 6,81 (1 H, d, J=2,2 Hz), 4,11 (3 H, s), 3,80 - 3,88 (1 H, m), 3,63 - 3,78 (2 H, m), 2,44 (2 H, d, J=19,0 Hz), 1,78 - 1,87 (1 H, m), 1,43 - 1,52 (1 H, m), 1,13 (3 H, d, J=6,2 Hz). HRMS calc M+H: 454,1601, encontrado 454,1603.

Ejemplo 41



4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-iltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

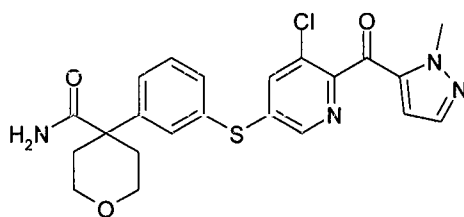
10 Etapas 1: Preparación de 1-metil-1H-pirazol-5-ol.

A una solución en MeOH (6 mL) de trans-3-metoxiacrilato de metilo (2,32 g, 20,0 mmol) se le añadió metilhidrazina (0,92 g, 20,0 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla se enfrió y concentró hasta un semisólido que se usó sin purificación adicional. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,02 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 5,23 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 2,44 (dt, J=3,71, 1,86 Hz, 1 H).

15 Etapas 2: Preparación de 4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-iltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

Una solución de 4-{3-[(5,6-dicloropiridin-3-il)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (310 mg, 0,809 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-5-ol (120 mg, 0,41 mmol) en 12 mL de NMP se trató con carbonato de cesio (255 mg, 0,783 mmol) y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y el producto se aisló por cromatografía de fase inversa hasta un sólido amarillo claro (21 mg, 18%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (dd, J=8,42, 2,20 Hz, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,09 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 3,70 (dt, J=11,81, 3,98 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,40 - 3,48 (m, 2 H), 2,31 - 2,43 (m, 2 H), 1,70 - 1,81 (m, 2 H). HRMS calc M+H: 445,1101, encontrado 445,1106.

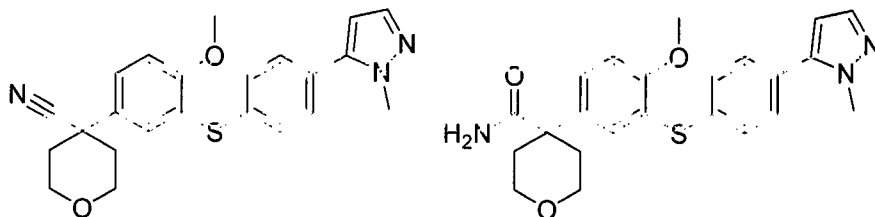
Ejemplo 42



4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)piridin-3-iltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (27,2 mg, 0,679 mmol) a una mezcla de 4-{3-[(5,6-dicloropiridin-3-il)tio]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (200 mg, 0,522 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (57,5 mg, 0,522 mmol) y cloruro de 1,3-dimetilimidazolio (20,8 mg, 0,157 mmol) en DMF anhidra (6 mL). La reacción se calentó a 65°C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y el pH se ajustó con ácido acético. El producto se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y sulfato de sodio saturado antes de secarse sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida proporcionaron un sólido que se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado (4,4 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 - 1,93 (m, 2 H) 2,29 - 2,47 (m, 2 H) 3,42 - 3,58 (m, 2 H) 3,72 (dt, *J* = 11,44, 3,98 Hz, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 6,71 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 7,84 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H).

Ejemplos 43 y 44



4-(4-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

y

4-(4-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de 2-bromo-4-(bromometil)-1-metoxibenceno.

A una solución de 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (2,5g, 12mmol) en tetracloruro de carbono (40mL) se le añadieron N-bromosuccinimida (2,77g, 15,5 mmol) y peróxido de benzoílo (0,331g, 1,37mmol). Después de someter a reflujo durante 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (5:95, en volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (50:50 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (2,71g) como un aceite.¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 6,86 (d, *J*=8,60 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J*=8,40, 2,15 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).

LCMS: *m/z* [M-Br] 198,9, 200,9.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)acetonitrilo.

A una solución de 2-bromo-4-(bromometil)-1-metoxibenceno (2,71g, 9,68 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (30mL), bajo nitrógeno, se le añadió cianuro de sodio (549mg, 10,6 mmol). Después de 2 horas, la reacción se vertió en cloruro de sodio al 5% (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (5:95, en volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (50:50 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (1,45g) como un aceite.¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,69 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 6,90 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,51 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H).

LCMS: *m/z* [M-CN] 198,9, 200,9.

Etapa 3: Preparación de 4-(3-bromo-4-metoxifenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)acetonitrilo (500mg, 2,21 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5mL), bajo argón, se le añadió hidruro de sodio (186mg, 4,64 mmol). Después de agitar durante una hora, se añadió éter 2-cloroetílico (0,556mL, 4,64 mmol) y se siguió agitando durante 18 horas. Después, la reacción se vertió en agua (150mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 75mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se

eliminó por evaporación a presión reducida, para proveer el compuesto del título (662mg) como un aceite. LCMS: m/z [MH⁺] 295,2, 297,2

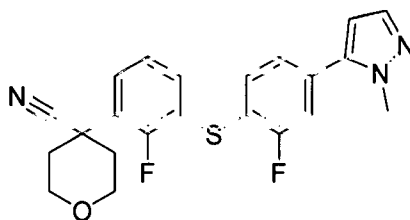
Etapas 4: Preparación de 4-(4-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo.

- 5 A una solución de -(3-bromo-4-metoxifenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (635mg, 2,14 mmol), bajo argón, en 1,4-dioxano desgaseado (10mL), se le añadió S-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (498mg, 2,14 mmol), acetato de paladio (48mg, 0,214mmol) y bis(2-difenilfosfinofenil)éter (57,6mg, 0,107mmol) y terc-butóxido de sodio (412mg, 4,29 mmol). Después de calentar hasta 100°C durante 20min, la
- 10 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (200mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 75mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (50:50, en
- 15 volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (100:0 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (610 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,91 - 2,08 (m, 4 H) 3,34 (s, 3 H) 3,54 - 3,65 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,92 - 3,96 (m, 1 H) 3,96 - 4,00 (m, 1 H) 6,41 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,05 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,55 (dd, J=8,79, 2,93 Hz, 1 H). LCMS: m/z [MH⁺] 406,2.
- 20

Etapas 5: Preparación de 4-(4-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

- A una solución de 4-(4-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (100mg, 0,247mmol) en terc-butanol (3mL) se le
- 25 añadió hidróxido de potasio. Después de calentar hasta 70°C durante 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 75mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz,
- 30 CLOROFORMO-*d*₃) δ ppm 1,94 - 2,07 (m, 2 H) 2,27 - 2,31 (m, 1 H) 2,31 - 2,37 (m, 1 H) 3,70 - 3,79 (m, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 5,26 (br. s., 2 H) 6,31 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 6 H) 7,51 (d, J=1,95 Hz, 1 H). LCMS: m/z [MH⁺]424,2

Ejemplo 45



Etapas 1: Preparación de (4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona

5 A una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (3,0 g, 14 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se le añadió hidrócloruro de 1-etil-3(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,41g, 1,3 mmol), dimetilaminopiridina (502 mg, 4,11 mmol) y morfolina (1,22 g, 14 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (300mL), se lavó con agua (2x 100mL), y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, para proveer el compuesto del título (3,68g) como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,31 - 3,92 (m, 8 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,20 (dd, $J=8,40$, 1,95 Hz, 1 H) 7,62 (dd, $J=8,20$, 6,64 Hz, 1 H). LCMS: m/z [MH⁺] 288,0, 290,0.

Etapas 2: Preparación de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona.

15 A una solución enfriada en un baño de hielo de (4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona (3,14mg, 10,9mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45mL), bajo argón, se le añadió cloruro de metilmagnesio (1,22g, 16,4mmol). La reacción se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (350mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 75mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, para proveer el compuesto del título (2,8g) como un líquido. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 7,52 - 7,77 (m, 3 H).

Etapas 3: Preparación de 5-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol.

25 A una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (2,8g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10mL) se le añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (3,45mL, 26mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante tres horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con hidrazina de metilo (2,5mL, 46mmol) y se calentó hasta 75°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (3 x 75mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (20:80, en volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (60:40 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (1,65 g) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,34 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,11 (dd, *J*=8,01, 1,76 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,99, 1,95 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,20, 7,03 Hz, 1 H). LCMS: *m/z* [MH⁺] 255,0, 257,0.

Etapas 4: Preparación de S-2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato.

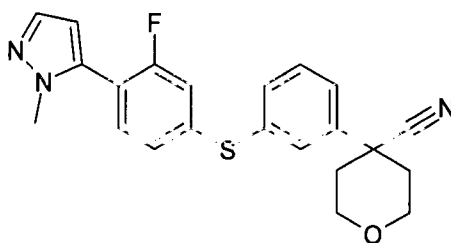
A una solución de 5-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (120 mg, 0,470 mmol) en 1,4-dioxano desgaseado, anhidro (13mL), bajo argón, se le añadieron acetato de paladio (8,1mg, 0,036mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (9,7mg, 0,018mmol), carbonato de cesio (234mg, 0,719mmol) y triisopropilsilano tiol (205mg, 0,231mL, 1,08mmol). La reacción se calentó hasta 95°C durante 45 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con anhídrido acético (1,5mL) y se agitó durante 18 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 75mL), se lavó con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:heptano (5:95, en volumen), cambiando a acetato de etilo:heptano (40:60 en volumen), para proporcionar el compuesto del título (50 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 6,38 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,51 (dd, *J*=8,30, 6,93 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H). LCMS: *m/z* [MH⁺] 251,1

Etapas 5: Preparación de 4-(2-fluoro-3-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.

A una solución de S-2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil etanotioato (100mg, 0,400mmol) en 1,4-dioxano desgaseado, anhidro (3mL), bajo argón, se le añadieron ((2*S*,4*R*)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo) (119mg, 0,0400mmol), acetato de paladio (13,7mg, 0,060mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (21,5mg, 0,040mmol) y carbonato de cesio (391mg, 1,20mmol). Después de calentar hasta 85°C durante 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (44mg) como un sólido vidrioso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, *J*=6,22 Hz, 3 H) 1,72 (dd, *J*=13,13, 10,98 Hz, 1 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,19 (dt, *J*=13,36, 1,19 Hz, 1 H) 2,28 (dt, *J*=13,45, 2,24 Hz, 1 H) 3,69 - 3,81 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 - 4,06

(m, 1 H) 6,52 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H). LCMS: m/z $[MH^+]$ 425.1.

Ejemplo 46

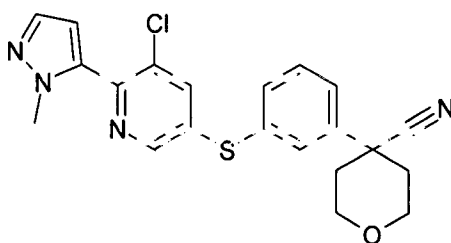


5 4-(3-{[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

A una solución de 4-(3-{[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en 3 mL de diclorometano se le añadió piridina (0,099 mL, 1,22 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (0,119 mL, 0,354 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó hasta un residuo. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,42 - 7,75 (6 H, m), 7,27 (1 H, dd, $J=10,6, 1,6$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J=8,1, 1,6$ Hz), 6,39 (1 H, d, $J=1,5$ Hz), 3,95 - 4,09 (2 H, m), 3,58 - 3,78 (5 H, m), 2,01 - 2,20 (4 H, m)

15

Ejemplo 47



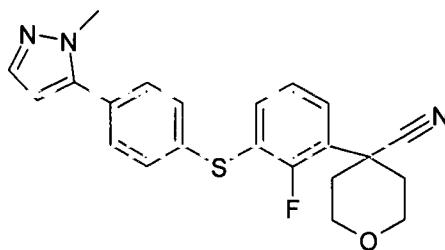
4-(3-{[5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

A una solución de 4-(3-{[5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (35 mg, 0,082 mmol) en 3 mL de diclorometano se le añadió piridina (0,066 mL, 0,82 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (0,08 mL, 0,574 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó hasta un residuo. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,53 (1 H, d, $J=1,8$ Hz), 8,01 (1 H, d, $J=2,0$ Hz), 7,73 (1 H, br. s.), 7,47 - 7,68 (4 H,

25

m), 6,66 (1 H, d, $J=2,0$ Hz), 3,95 - 4,08 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,57 - 3,73 (2H, m), 2,00 - 2,21 (4 H, m)

Ejemplo 48

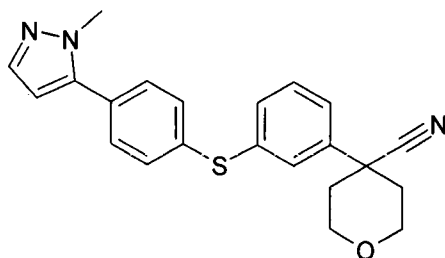


5 4-(2-fluoro-3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

A una solución de 4-(2-fluoro-3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (30 mg, 0,073 mmol), en 3 mL de diclorometano, se le añadió piridina (0,059 mL, 0,73 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (0,071 mL, 0,511 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó hasta un residuo. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,27 - 7,64 (8 H, m), 6,44 (1 H, d, $J=1,8$ Hz), 4,01 (2 H, dd, $J=12,1, 2,6$ Hz), 3,86 (3 H, s), 3,69 (2 H, t, $J=11,4$ Hz), 2,03 - 2,29 (4 H, m)

15

Ejemplo 49

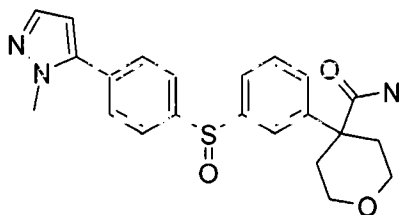


4-(3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

A una solución de 4-(3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (50 mg, 0,13 mmol), en 3 mL diclorometano, se le añadió piridina (0,103 mL, 1,27 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (0,124 mL, 0,889 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó hasta un residuo. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,28 - 7,65 (9 H, m), 6,43 (1 H, d, $J=1,8$ Hz), 3,93 - 4,10 (2H, m), 3,85 (3 H, s), 3,53 - 3,74 (2 H, m), 1,96 - 2,19 (4 H, m)

25

Ejemplo 50

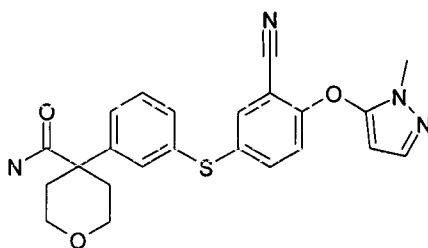


4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfinil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

5 Se dispusieron 187,2 mg de 4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida y 2 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol en un vial secado en estufa. Se añadieron 40 ul de peróxido de hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con la adición de 8 ml de cloruro de metileno y 2 ml de tiosulfato de sodio acuoso al 5%.

10 La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones de producto se diluyeron en acetato de etilo, se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 175 mg de producto. HRMS(M+H) calc 410,1538, encontrado 410,1511. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 2,45 (d, *J*=12,89 Hz, 2 H) 3,47 (t, *J*=11,01 Hz, 2 H) 3,73 (dt, *J*=11,55, 3,49 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,47 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,48 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=5,10 Hz, 2 H) 7,61 (td, *J*=4,43, 1,61 Hz, 1 H) 7,70 (ddd, *J*=8,46, 2,15, 2,01 Hz, 2 H) 7,83 (dt, *J*=8,39, 1,98 Hz, 3 H).

Ejemplo 51



4-[3-([3-ciano-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: preparación de 5-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)benzonitrilo.

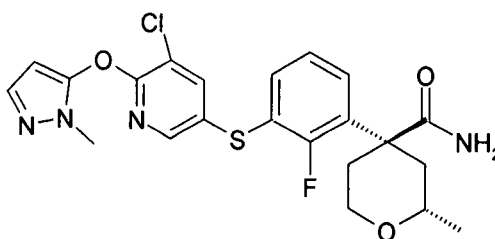
25 Se trató una solución de 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo (100 mg, 0,405 mmol) y 2-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (63,6 mg, 0,648 mmol) en 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona con carbonato de cesio (396 mg, 1,22 mmol) y se agitó a 110 °C durante

2 horas. La reacción se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo 2 x 50 ml. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de agua, 50 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el material bruto. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (93 mg). LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 6 min) 4,74 min $[(M+H)^+ = 326]$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,33 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 8,04 (1 H, dd, $J=8,9, 2,2$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J=2,0$ Hz), 6,95 (1 H, d, $J=8,9$ Hz), 5,99 (1 H, d, $J=2,0$ Hz), 3,67 (3 H, s)

Etapas 2: preparación de 4-[3-((3-ciano-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)oxil)fenil)tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se dispusieron 4-[[3-((trisisopropilsilil)tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (131 mg, 0,332 mmol), 5-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)benzonitrilo (90 mg, 0,28 mmol), bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter (7,5 mg, 0,014 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (19,6 mg, 0,017 mmol) en un matraz, y se evacuó/llenó con argón tres veces. Se añadió luego 1,4-dioxano anhidro (2 ml), seguido de la adición de 0,554 ml de carbonato de cesio acuoso 2M (argón saturado). La reacción se calentó a 80 °C durante cuatro horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se lavó con acetato de etilo 2 x 50 ml. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de agua, 50 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el material bruto. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (41 mg). LC/MS 5-100% acetonitrilo/tfa-agua/tfa (gradiente de 6 min) 4,46 min $[(M+H)^+ = 435]$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,92 (1 H, d, $J=2,4$ Hz), 7,60 (1 H, dd, $J=8,9, 2,2$ Hz), 7,31 - 7,51 (4 H, m), 7,12 - 7,31 (3 H, m), 7,07 (1 H, br. s.), 5,98 (1 H, d, $J=2,0$ Hz), 3,61 - 3,82 (5 H, m), 3,45 (2 H, t, $J=10,5$ Hz), 2,39 (2 H, d, $J=13,7$ Hz), 1,68 - 1,87 (2 H, m).

Ejemplo 52



(2S,4R)-4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-iltio)-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Etapas 1: Preparación de 1-metil-1H-pirazol-5-ol

236

A una solución de éster metílico del ácido 3-metociacrílico (2,44 g, 20 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió metilhidrazina (921 mg, 20 mmol). la reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar el producto bruto como un semisólido blanquecino (2,97 g, 96,8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H), 5,31 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H).

Etapas 2: Preparación de 5-bromo-3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridina

A una solución de 5-bromo-2,3-dicloropiridina (3,22 g, 14 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-5-ol (1,4 g, 14 mmol en DMF (4 ml) se le añadió carbonato de cesio (13,9 g, 42 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a 100°C, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto bruto como un aceite que se solidificó tras el reposo (3,2 g, 79%). LC/MS (5%-95% CH₃CN:H₂O) gradiente durante 5 minutos: 2,89 min. 289 M+H.

Etapas 3: Preparación de S-5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-il etanotioato

Se dispusieron dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (202 mg, 0,276 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (77,1 mg, 0,139 mmol) en un matraz bajo nitrógeno, y luego se añadió 5-bromo-3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridina (1,60 g, 5,5 mmol) en 20 mL de 1,4-dioxano. La reacción se desgaseó durante 15 min. y luego se añadió triisopropilsilanotiol (1,17 mg, 6,16 mmol) y t-butoxido de potasio 1,0 M en THF (6,10 mL, 6,10 mmol). La mezcla se calentó a 92°C durante 3 horas. Se añadió t-butoxido de potasio 1,0 M (6,0 mL, 6,0 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (202 mg, 0,276 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (77,1 mg, 0,139 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl sat. (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se recogió la capa orgánica. Se añadió una solución de TBAF (1,0M en THF) (7,65 mL, 2,00 g, 7,65 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió anhídrido acético y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico (2x30mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. La purificación sobre sílice proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (210 mg, 13%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J*=2,05 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J*=2,39 Hz), 6,14 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H), 3,64 (s, 5 H).

272

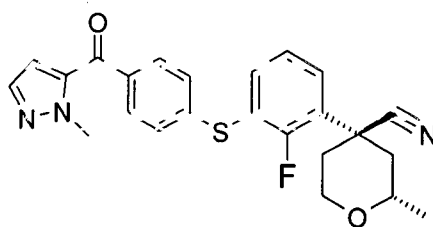
Etapla 4: Preparación de (2S,4R)-4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-iltio)-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

A una solución en dioxano desgaseado (3mL) de (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (231 mg, 0,775 mmol) y S-5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-il etanotioato (220 mg, 0,775 mmol) se le añadieron DPEphos (42 mg, 0,078 mmol) y acetato de paladio (II) (27 mg, 0,116 mmol). A esto se le añadió Cs₂CO₃ desgaseado 2N. El vial se selló bajo N₂ y se calentó hasta 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con 25 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 25mL), se combinaron los extractos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un aceite tostado. El producto se aisló por cromatografía de fase inversa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 6,11 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J=12,08, 2,93 Hz, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,26 (d, J=13,54 Hz, 1 H), 2,16 (br. s., 1 H), 1,99 (td, J=12,90, 4,58 Hz, 1 H), 1,70 (dd, J=13,18, 10,98 Hz, 1 H), 1,18 (d, J=6,22 Hz, 3 H)

Etapla 5: Preparación de (2S,4R)-4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-iltio)-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se disolvió (2S,4R)-4-(3-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)piridin-3-iltio)-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (77 mg, 0,17 mmol) en 5 mL de una solución 4:1 de TFA:T₂SO₄. La mezcla se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se neutralizó con NaOH 2,5N, se extrajo en acetato de etilo (5 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta 100 mg de aceite. El producto se aisló por cromatografía quiral de fase inversa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 - 8,22 (m, 1 H), 8,11 - 8,15 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,06 - 7,23 (m, 3 H), 6,08 - 6,12 (m, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,61 (s, 4 H), 2,31 - 2,41 (m, 1 H), 1,69 - 1,80 (m, 1 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 1,19 - 1,25 (m, 1 H), 1,03 - 1,10 (m, 3 H).

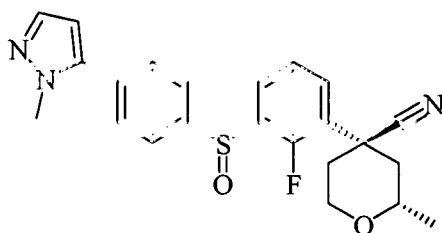
Ejemplo 53



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

A una solución en dioxano desgaseado (3mL) de (2S,4R)-4-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (286 mg, 0,959 mmol) y S-4-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)fenil etanotioato (250 mg, 0,959 mmol) se le añadieron DPEphos (51,7 mg, 0,096 mmol) y Pd(II)(OAc)₂ (33 mg, 0,144 mmol). A esto se le añadió Cs₂CO₃ 2N desgaseado (2 ml). El vial se tapó bajo N₂ y se calentó hasta 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con 25 ml de agua, extrajo con acetato de etilo (2 x 25mL), se combinaron los extractos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un aceite tostado (620 mg). El producto se aisló por cromatografía quiral de fase inversa y se obtuvo un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 (d, J=8,42 Hz, 3 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,39 (t, J=7,37 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=8,42 Hz, 2 H), 6,75 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,99 - 4,05 (m, 1 H), 3,68 - 3,81 (m, 2 H), 2,28 (dt, J=13,18, 2,20 Hz, 1 H), 2,19 (dt, J=13,54, 1,10 Hz, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 1,73 (dd, J=13,18, 10,96 Hz, 1 H), 1,14 - 1,22 (m, 3 H). HRMS calc M+H: 436,1495, encontrado 436,1494.

Ejemplo 54



(2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilsulfinil)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

Se disolvió (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)feniltio)fenil)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (70 mg, 0,17 mmol, 1eq) en hexafluoroisopropanol (10,0 mL). Se añadió peróxido de hidrógeno 30% (4,0 mL, 40 mmol) a la solución y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml) y acetato de etilo (15 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se concentró a vacío hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa para obtener el producto deseado (70,0mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (dd, J=6,22, 3,29 Hz, 3 H) 1,60 - 1,77 (m, 2 H) 1,92 - 2,03 (m, 2H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (d, J=11,71 Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,56 (t, J=8,05 Hz, 1H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 4 H) 7,89 (t, J=6,22 Hz, 1 H). ES-HRMS *m/z* 424,1504 (M+H calc: 424,1495).

320

Usando los procedimientos y los esquemas generales anteriormente descritos en este documento, se prepararon también los siguientes compuestos:

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
55	4-(2-cloro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-N-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,33 (ddd, $J=13,29, 5,64, 2,55$ Hz, 2 H) 2,53 (d, $J=4,57$ Hz, 3 H) 3,54 - 3,63 (m, 2 H) 3,81 (ddd, $J=11,28, 8,19, 2,82$ Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 6,48 (d, $J=1,88$ Hz, 1 H) 6,99 (dd, $J=7,79, 1,34$ Hz, 1 H) 7,04 (q, $J=4,39$ Hz, 1 H) 7,35 (t, $J=7,92$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 4 H) 7,61 (ddd, $J=8,46, 2,15, 2,01$ Hz, 2 H).
56	4-(3-([4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluorofenil]tio)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,04 - 2,13 (m, 2 H) 2,34 - 2,41 (m, 2 H) 3,75 (d, $J=1,37$ Hz, 3 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 5,28 (br. s., 2 H) 6,97 (dd, $J=10,16, 1,76$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,01, 1,76$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,45 (d, $J=1,17$ Hz, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H); ES-HRMS m/z 446,1202 ($M+H$ calc.: 446,1105).
57	4-(3-([4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,03 - 2,12 (m, 2 H) 2,32 - 2,39 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 7 H) 5,24 (br. s., 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 7 H) 7,48 - 7,49 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H); ES-HRMS m/z 428,1299 ($M+H$ calc.: 428,1199).
58	4-[3-([3-fluoro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil]tio)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 - 1,87 (m, 2 H), 2,36 - 2,45 (m, 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,65 - 3,77 (m, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 6,63 - 6,69 (m, 1 H), 7,04 (d, $J=9,52$ Hz, 3 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,51 (dd, $J=19,76, 5,12$ Hz, 6 H)

Handwritten signature or mark.

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
59	4-(3-([4-(4-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,14 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 2,38 (d, J=13,18 Hz, 2 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 3,43 (t, J=10,62 Hz, 2 H) 3,71 (d, J=11,71 Hz, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 1 H) 7,25- 7,45 (m, 7 H) 7,52 (br. s., 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 2 H)
60	4-(3-([4-(4-bromo-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,71 - 1,83 (m, 2 H) 2,39 (d, J=13,18 Hz, 2 H) 3,44 (t, J=11,71 Hz, 2H) 3,72 (d, J=11,71 Hz, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H) 7,33 - 7,48 (m, 4 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,78 -7,85 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H)
61	4-[3-([5-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]piridin-3-il]tio)-2-fluorofenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,86 - 2,06 (m, 2 H) 2,16 (s, 1 H) 2,30 (d, J=13,91 Hz, 2 H) 3,60 - 3,74 (m, 5 H) 3,96 (s, 1 H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,50 - 7,66 (m, 7 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H).
62	4-[3-([4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 8,24 (1 H, d, J=2,0 Hz), 8,18 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,38 - 7,60 (5 H, m), 7,25 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,06 - 7,18 (1 H, m), 3,93 - 4,06 (2 H, m), 3,57 - 3,71 (2 H, m), 1,97 - 2,16 (4 H, m)
63	4-[3-([2,5-difluoro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,40 (d, J=13,91 Hz, 2 H), 3,46 (t, J=10,25 Hz, 2 H), 3,67 - 3,75 (m, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,77 (d, J=4,39 Hz, 1 H), 7,03 (br. s., 1 H), 7,23 (br. s., 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,46 - 7,61 (m, 5 H)

22

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
64	4-[3-({3-metoxi-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,78 - 1,91 (m, 2 H), 2,36 - 2,42 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,41 (t, J=10,25 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,63 - 3,78 (m, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 6,48 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,33 - 7,57 (m, 6 H) 7,63 (d, 1 H)
65	4-[3-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 7,37 - 7,73 (7 H, m), 7,16 - 7,35 (2 H, m), 6,55 (1 H, d, J=2,2 Hz), 4,15 (3 H, s), 3,64 - 3,81 (2 H, m), 3,45 (2 H, t, J=10,2 Hz), 2,52 - 2,60 (3 H, m), 2,40 (2 H, d, J=13,5 Hz), 1,75 - 1,95 (2 H, m)
66	4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}sulfenil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,76 - 1,86 (m, 1 H), 1,81 (d, J=2,93 Hz, 1H), 2,44 (d, J=13,17 Hz, 2 H), 3,26 (s, 1 H), 3,48 (t, J=10,61 Hz, 2 H), 3,73 (d, J=11,71 Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 6,76 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 7,05 (br. s., 1 H), 7,27 (br. s., 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 (d, J=3,29 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,88 - 7,99 (m, 3 H)
67	4-[3-({2-fluoro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 7,35 - 7,76 (7 H, m), 7,25 (1 H, br. s.), 6,99 - 7,18 (2 H, m), 6,82 (1 H, d, J=2,0 Hz), 4,08 (3 H, s), 3,73 (2 H, d, J=11,7 Hz), 3,47 (2 H, t, J=11,4 Hz), 2,41 (2 H, d, J=13,7 Hz), 1,74 - 1,92 (2 H, m)

322

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
68	4-[3-({2-cloro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 7,89 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,41 - 7,77 (6 H, m), 7,26 (1 H, br.s.), 7,05 (1 H, br. s.), 6,73 - 6,93 (2 H, m), 4,07 (3 H, s), 3,74 (2 H, d, J=11,7 Hz), 3,40 - 3,59 (2 H, m), 2,43 (2 H, d, J=12,8 Hz), 1,76 - 1,94 (2 H, m)
69	4-[3-({6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]piridin-3-il}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,82 - 2,02 (m, 2 H), 2,43 - 2,58 (m, 2 H), 3,51 - 3,65 (m, 2 H), 3,78 -3,91 (m, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 3 H), 7,63 -7,72 (m, 2 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 8,04 - 8,15 (m, 1 H), 8,55 - 8,68 (m, 1 H)
70	4-[3-({2-metoxi-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,70 - 1,92 (m, 2 H), 2,24 - 2,47 (m, 2 H), 3,48 (t, J=10,25 Hz, 2 H), 3,62 - 3,81 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 6,67 - 6,90 (m, 2 H), 7,04 (br. s., 1 H), 7,13 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,69 (m, 7 H)
71	4-[3-({3-metoxi-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,62 - 1,91 (m, 2 H), 2,26 - 2,47 (m, 2 H), 3,48 (t, J=10,25 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,67 - 3,81 (m, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 6,50 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 6,86 - 7,12 (m, 2 H), 7,11 - 7,63 (m, 7 H)
72	N-metil-4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,83 (br. s., 2 H), 2,37 (d, J=14,64 Hz, 2 H), 2,52 (d, J=5,12 Hz, 3 H), 3,42 (s, 2 H), 3,69 (d, J=11,71 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 6,73 (s, 1 H), 7,27 (m, J=8,78 Hz, 2 H), 7,44 (dd, J=10,61, 3,29 Hz, 4 H), 7,56 (s, 2 H), 7,77 (m, J=8,78 Hz, 2 H)

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
73	(2S,4R)-4-(3-([4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)-2-fluorofenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 1,42 (t, 1 H) 1,77 (td, J=13,00, 4,76 Hz, 1 H) 2,34 - 2,45 (m, 1 H) 3,57 - 3,72 (m, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,79 (dd, J=11,71, 3,66 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=5,86 Hz, 2H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (t, J=6,22 Hz, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H)
74	(2S,4S)-4-(4-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,25 Hz, 3 H) 2,05 (dd, J=14,27, 10,55 Hz, 1 H) 2,31 - 2,39 (m, 3 H) 3,35 - 3,51 (m, 2 H) 3,81 - 3,97 (m, 4 H) 6,33 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 6 H) 7,56 (d, J=1,95 Hz, 1 H)
75	(2R,4S)-4-(4-fluoro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H) 1,49 - 1,63 (m, 2 H) 2,51 - 2,59 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,39 (s, 1 H) 7,12 (br. s., 1 H) 7,26 (d, J=8,05 Hz, 2 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,54 (m, 4 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H)
76	4-(3-([4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,01 - 2,11 (m, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 7 H) 5,25 (br. s., 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 7 H) 7,46 - 7,49 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H); ES-HRMS m/z 472,0796 (M+H calc.: 472,0694).

[Handwritten signature]

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
77	(2S,4S)-4-(4-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 1,13 (d, J=6,06 Hz, 3 H) 1,84 - 2,05 (m, 1 H) 2,18 - 2,29 (m, 3 H) 3,31 - 3,42 (m, 2 H) 3,85 (dd, J=4,30, 1,95 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 5,08 (br. s., 1 H) 5,25 (br. s., 1 H) 6,31 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 7,18 (t, J=8,70 Hz, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 6 H) 7,53 (d, J=1,95 Hz, 1 H)
78	4-(3-[[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluorofenil]tio}fenil)t etrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 2,42 (d, J=13,18 Hz, 2 H) 3,46 (t, J=10,98 Hz, 2H) 3,66 - 3,76 (m, 5 H) 7,05 - 7,17 (m, 3 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,39 - 7,51 (m, 4 H) 7,56 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H)
79	(2S,4S)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 7,54 (1 H, d, J=1,9 Hz), 7,32 (5 H, m), 7,22-7,28 (1 H, m), 7,17 (1 H, t, J=7,8 Hz), 6,32 (1H, d, J=1,9 Hz), 5,50 (1 H, br.s), 3,92-3,99 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,48-3,59 (2 H, m), 2,28-2,43(H, m), 1,99 (1 H, dd, J=14,1, 11,4 Hz), 1,20 (3 H, d, J=6,2 Hz)
80	2,2-dimetil-4-(3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,06 - 1,29 (m, 6 H) 1,43 (s, 1 H) 2,74 (t, J=6,95 Hz, 2 H) 3,41 (t, J=6,95 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 5,18 (br. s., 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,27 - 6,50 (m, 2 H) 6,87 (br. s., 1 H) 6,98 (br. s., 2 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H)

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
81	(2S,4S)-2-metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (d, J=6,14 Hz, 3 H) 1,97 (dd, J=14,00, 11,26 Hz, 2 H) 2,24 - 2,34 (m, 1 H) 2,24 - 2,34 (m, 2H) 3,42 (td, J=10,41, 6,14 Hz, 2 H) 3,87 (dd, J=4,10, 2,05 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 5,17 (br. s., 1 H) 5,59 (br. s., 1 H) 6,31 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,38 (d, J=3,07 Hz, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,41 - 7,43 (m, 1 H) 7,51 (d, J=1,71 Hz, 1 H)
82	(2R,4S)-2-metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carbonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 - 1,32 (m, 2 H) 1,27 (d, J=2,73 Hz, 3 H) 1,71 (dd, J=13,48, 11,09 Hz, 1 H) 2,01 - 2,13 (m, 2H) 3,89 - 3,99 (m, 4 H) 4,11 (dd, J=3,93, 2,22 Hz, 1 H) 6,33 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 7 H) 7,53 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H)
83	(2R,4R)-2-metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carbonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (d, J=6,14 Hz, 3 H) 1,26 (s, 1 H) 2,08 (dd, J=14,34, 10,58 Hz, 1 H) 2,34 - 2,50 (m, 2 H) 3,43 - 3,55 (m, 2 H) 3,89 (d, J=4,10 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 6,33 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 8 H) 7,54 (d, J=2,05 Hz, 1 H)
84	(2S,4S)-2-metil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carbonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 1,91 (dd, J=13,91, 10,98 Hz, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 3,34 (dd, J=9,88, 5,49 Hz, 1 H) 3,77 (d, J=11,71 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 6,42 (s, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,48 - 7,60 (m, 5 H)
85	4-[3-([2-ciano-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil]tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,25 (1 H, d, J=1,9 Hz), 7,98 (1 H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,47 - 7,70 (5 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,02 - 7,19 (2 H, m), 6,88 (1 H, d, J=2,2 Hz), 4,08 (3 H, s), 3,66 - 3,81 (2 H, m), 3,47 (2 H, t, J=10,4 Hz), 2,43 (2 H, d, J=13,5 Hz), 1,76 - 1,92 (2 H, m)

23

Ej No	NOMBRE DE IUPAC	Datos de NMR
86	N-etil-4-(3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) d ppm): 7,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 2Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,43 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,40 (d, J = 13,8, 2H), 1,90 (td, J = 12,1, 3,9 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H). APCI+= 422.
87	4-(2-cloro-3-([4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,35 (d, J=13,96 Hz, 2 H) 3,55 - 3,63 (m, 2 H) 3,82 (ddd, J=11,21, 7,99, 2,82 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,48 (d, J=1,88 Hz, 1 H) 6,62 (br. s., 1 H) 6,95 (br. s., 1 H) 6,97 (dd, J=8,06, 1,34 Hz, 1 H) 7,33 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 2H) 7,51 (ddd, J=8,46, 2,15, 2,01 Hz, 2 H) 7,62 (ddd, J=8,53, 2,28, 2,08 Hz, 2 H).
88	4-(3-([2-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 2,32 - 2,44 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,45 (t, 2 H) 3,71 (d, J=14,46 Hz, 2 H) 6,49 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,17 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,44 - 7,57 (m, 4 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 8,07 (d, J=1,46 Hz, 1 H)
89	4-(3-([3-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfinil)fenil)tetra hidro-2H-piran-4-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 2,46 (d, J=13,43 Hz, 2 H) 3,47 (t, J=10,34 Hz, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,69 - 3,77 (m, 2 H) 6,37 (d, J=1,88 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,51 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=5,10 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,80 (dd, J=8,06, 1,88 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,99 (d, J=1,88 Hz, 1 H)

DATOS BIOLÓGICOS

ENSAYOS PARA ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALÉRGICAS Y NO ALÉRGICAS

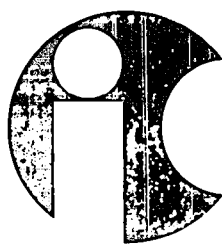
5 **Ensayo de la enzima 5-LOX de intensidad de fluorescencia**

El ensayo de la enzima se basa en la oxidación del compuesto no fluorescente diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H2DCFDA) al compuesto fluorescente 2',7'-diclorofluoresceína por 5-LOX en una reacción dependiente del ácido araquidónico. La escisión del éster de los grupos acetato del sustrato H2DCFDA debe tener lugar antes de la oxidación. Esto se logra mediante el uso de una preparación de lisado celular bruta de 5-LOX recombinante humana. El ensayo enzimático (40 L) contenía Tris 50 mM (pH 7,5), CaCl_2 2 mM, EDTA 2 mM, 3 μM ácido araquidónico (Nu-Chek Prep; #S-1133), 10 μM ATP, 10 μM H2DCFDA (Invitrogen; #D399), inhibidor (concentración variable) y enzima 5-LOX recombinante humana (1,25 μL lisado bruto por pocillo).

Los inhibidores (disueltos en DMSO) se dispusieron en placas de ensayo de 384 pocillos (Corning #3654) a 1 μL y después se añadieron 20 μL de una solución que contenía la enzima 5-LO y H2DCFDA. La enzima y H2DCFDA se preincubaron durante 5 min para dar tiempo a la escisión del grupo acetato del tinte antes de añadir a la placa de ensayo. Después de una preincubación de 10 min del inhibidor y la mezcla enzima/tinte se inició el ensayo por adición de una solución de sustrato que contenía ácido araquidónico y ATP. La reacción enzimática se llevó a cabo durante 20 min a temperatura ambiente y finalizó por adición de 40 μL de acetonitrilo. Las placas de ensayo se leyeron en una lectora de placas, utilizando longitudes de onda estándar para fluoresceína. Las CI_{50} de los inhibidores se calcularon usando un ajuste de 4 parámetros, empleando 7 concentraciones del inhibidor por duplicado con diluciones en serie triples. Los controles de cada placa no incluyeron inhibidor (efecto cero por ciento) y sí incluyeron 25 μM CJ-13610 (efecto cien por ciento). La concentración inhibidora más alta ensayada fue típicamente 25 μM . La concentración de DMSO final en el ensayo fue 2,5%.

Ensayo de sangre completa humana

Se recoge sangre completa humana en tubos de heparina de 10 ml (Vacutainer, Becton Dickenson). La sangre recogida se mezcla y se dispensan 80 μL a cada pocillo de placas de polipropileno de 384 pocillos. Se usa un PlateMate para añadir 2 μL de solución del compuesto en DMSO a los 80 μL de sangre en las placas de polipropileno. La placa, con sangre y el compuesto añadido, se incuba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden luego a la sangre 2 μL de una solución de calcimicina (800 ng/ml) (A23187 C-7522, Sigma) y ácido araquidónico (30 μM) (NU-Chek PREP, INC. S-1133) en etanol al 80%, usando un Micromultidrop. Las placas después se incuban a 37°C en un baño de agua superficial durante 15



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-63358

54. TÍTULO 3/3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D.C., _____

PATENTE DE

INVENCIÓN

10-633558

3/3



minutos. Las placas luego se centrifugan a 800g durante 10 minutos a 4°C. Se elimina el sobrenadante y se ensayan por Elisa (Caymen Chemical).

Producción eicosanoide de sangre completa humana:

Se recogió sangre completa humana de donantes humanos sanos o asmáticos en tubos heparinizados de 10 ml (Vacutainer tubes; Becton Dickenson, Franklin Lakes, NJ). La sangre recogida se mezcló y se dispensaron 80 µL a cada pocillo de placas de polipropileno de 384 pocillos, usando un dispensador de 384 pocillos Multi-Drop™ (Titertek, Huntsville, Alabama). Se disolvieron concentraciones variables de compuestos en DMSO, luego se añadieron 2 µL/pocillo a la sangre, usando una estación de pipetas automáticas PlateMate Plus™ (Matrix Technologies, Hudson, NH). Los compuestos se preincubaron con la sangre a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguidos de estimulación con 40 µM ionóforo de calcio (A23187, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, Cat. # C-7522) y 30 µM ácido araquidónico (S-1133, NU-Chek PREP, Inc., Elysian, MN, Cat. # S-1133) disueltos en etanol al 60%. Después de 15 min de incubación a 37°C en un baño de agua superficial, la sangre se centrifugó a 800 g durante 10 minutos a 4°C, se recogieron los sobrenadantes y se midieron los niveles de leucotrieno y prostaglandina por ELISA según las instrucciones del fabricante (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI). El ensayo se realizó a una concentración final de DMSO al 2,5%.

Producción eicosanoide inducida por carragenina en sacos de aire de ratas:

Se utilizaron ratas Lewis macho (175 - 200 g), Charles River Laboratories, Wilmington, MA) en el estudio. Se produjeron sacos de aire por inyección subcutánea de 20 ml de aire estéril al área intraescapular de la espalda. Se permitió que los sacos se desarrollaran durante 1 día. Se mantuvo en ayunas a los animales (6 por grupo) con libre acceso a agua durante 16 a 24 horas antes de la administración del fármaco. Se les administró fármaco o vehículo por gavage 1 hora antes de inyectar 2 ml de una suspensión al 1% de carragenina (FMC BioPolymer, Filadelfia, PA, Cat. # GP209-NF) disuelta en solución salina al saco. Tres horas después de la inyección de carragenina, se inyectó 1 ml de 50 µg/ml ionóforo de calcio en solución salina (A23187, Sigma Chemical Co, St. Louis, M, Cat. #C-7522) al saco, y el fluido del saco se recogió 10 minutos después por lavado. El fluido se centrifugó a 3500 rpm durante 10 minutos a 4°C y se recogieron los sobrenadantes para análisis. Se cuantificaron los niveles de leucotrieno y prostaglandina por ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI).

Los resultados obtenidos en los ensayos para enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas se exponen en la Tabla III a continuación.

Ejemplo nº	(a)	(B)	(c)
1	89,7	76,5	50,5
2	660	196	0
3	102	17,9	n.a.
4	12,5	260	n.a.
5	15,9	410	n.a.
6	86,1	225	n.a.
7	38,6	78,5	n.a.
8	14	253	n.a.
9	14,8	208	n.a.
10	287	294	5
11	386	260	69
12	454	267	n.a.
13	54	119	1
14	110	447	n.a.
15	264	365	68,5
16	67,9	331	0
17	146	962	83
17(7)	126	256	n.a.
18	369	596	n.a.

Ejemplo nº	(a)	(B)	(c)
19	114	996	95,3
19(10)	50,5	480	n.a.
20	225	448	91
21	567	859	96
22	16,4	185	99,5
23	39,8	314	76
24	692	150	32
25	32,9	83,6	n.a.
26	28,4	690	n.a.
27	19,8	138	100
27(2)	331	123	100
28	21	227	100
28(2)	38,9	42,2	n.a.
29	14,9	265	100
29(2)	30	62,5	100
30	14	200	n.a.
30(2)	113	55,7	95
31	15,5	337	n.a.
31(1)	21,5	59,8	96

30

Ejemplo nº	(a)	(B)	(c)
32	16,8	232	n.a.
32(1)	151	107	93
33	110	492	76
34	40,2	549	99,5
35	313	769	n.a.
36	166	466	n.a.
37	60,7	394	n.a.
38	469	646	n.a.
39	23,8	407	66
40	21,9	407	96
41	277	405	98
42	737	851	n.a.
43	575	913	n.a.
44	138	866	n.a.
45	84	33	n.a.
46	4130	539	0
47	7770	676	n.a.
48	387	124	38
49	2710	999	n.a.
50	25000	n.a.	12
51	554	203	77

Ejemplo nº	(a)	(B)	(c)
52	20,7	272	100
52(4)	29,1	118	97
53	65,7	350	94
54	447	1160	n.a.
55	357	1240	64
56	43,2	472	62
57	85.1	514	62
58	156	1140	0
59	816	890	n.a.
60	608	1.400	n.a.
61	327	2160	n.a.
62	2160	1490	n.a.
63	256	1260	n.a.
64	470	8270	n.a.
65	81.3	1060	n.a.
66	25000	n.a.	n.a.
67	209	1210	n.a.
68	803	2480	n.a.
69	1590	3350	n.a.
70	740	3130	n.a.
71	430	1980	n.a.

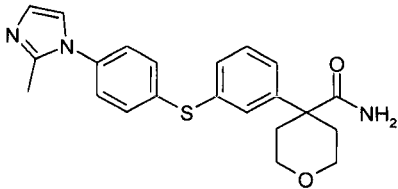
33

Ejemplo nº	(a)	(B)	(c)
72	109	6360	n.a.
73	13,4	672	n.a.
74	25000	n.a.	n.a.
75	12200	n.a.	n.a.
76	108	727	n.a.
77	6380	n.a.	n.a.
78	153	1380	n.a.
79	3310	n.a.	n.a.
80	3540	n.a.	n.a.
81	7560	n.a.	n.a.

Ejemplo nº	(a)	(B)	(c)
82	1200	530	n.a.
83	10300	n.a.	n.a.
84	2230	n.a.	n.a.
85	2750	n.a.	n.a.
86	324	565	n.a.
87	1100	1010	n.a.
88	3220	1170	n.a.
89	25000	n.a.	n.a.
(d)	877	275	73,1

TABLA III

- (a) CI50 del ensayo de la enzima 5-LOX de intensidad de fluorescencia
- (b) CI50 de la producción eicosanoide de sangre completa humana
- 5 (c) % de inhibición a 3 mpk de la producción eicosanoide inducida por carragenina en el saco de aire de la rata
- (d) 4-(3-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)tió)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida descrita en los documentos US 5.883.106 y EP 0767127)



- 10 Los números entre paréntesis indican la etapa de un ejemplo específico. Por ejemplo, 29(2) se refiere al compuesto preparado en la etapa 2 del ejemplo 29.

Determinación de parámetros PK

- Se adquieren ratas macho Sprague-Dawley de Charles River Laboratories (Wilmington, DE) y se aclimatan al ambiente durante aproximadamente una semana
- 15 con alimento y agua a voluntad. Un día antes del estudio, los animales son anestesiados con Isoflurano (hasta lograr el efecto) y luego se les implantan catéteres

vasculares en la arteria carótida y en la vena yugular. Los animales se aclimatan en jaulas Culex (Bioanalytical Systems, Inc.) durante una noche antes de la administración. Se mantiene la permeabilidad del catéter de la arteria carótida usando la función "tend" de Culex ABS. Los animales se mantienen en ayunas durante una

5 noche (~18 horas) antes de la administración oral, y se alimentan 4 horas después de la administración. La administración se realiza usando un diseño cruzado simple con una administración oral en el Día 1 seguida de administración intravenosa por el catéter de la vena yugular en el Día 2. En ambas vías se administra 1 mg/kg. Se determinan los pesos corporales en la mañana de la administración. Las extracciones

10 de sangre se realizan con Culex en puntos de tiempo determinados de 0,03, 0,06, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas. Las muestras se recogen en tubos heparinizados enfriados, se centrifugan durante 10 minutos a 3000 rpm y el plasma resultante se divide en alícuotas en placas de 96 pocillos para bioanálisis. Las muestras se congelan ni bien se cosecha el plasma, y la placa se congela a -80° C

15 después de completar el estudio hasta que se realiza el bioanálisis. Se toman muestras de orina entre 0 y 24 horas después de la administración intravenosa. Se divide en alícuotas una muestra de 200 µL en la placa de muestras y se analiza con las muestras de plasma. Se transfieren aproximadamente 1,8 mL de la muestra de orina restantes a un tubo de muestras y se reservan para análisis adicional, si es

20 necesario, y se desecha el resto de la muestra. El análisis se realiza por LC-MS en relación a una muestra estándar.

ENSAYOS PARA ENFERMEDADES QUE PROVOCAN DOLOR

In vivo

Todos los procedimientos siguen las pautas de Pfizer Animal Care and Use

25 Committee (Comité de Cuidado y Uso de animales de Pfizer) y cumplen con las pautas de los NIH estadounidenses sobre el bienestar de animales de laboratorio. Todos los reactivos se obtienen de Sigma (St. Louis, MO), a menos que se indique lo contrario.

Pata con carragenina

Los compuestos de ensayo se conservan como un polvo seco a temperatura

30 ambiente. Los compuestos se preparan en un vehículo que contiene metilcelulosa al 0,5% y Tween-20 al 0,025%, y se administran por gavage oral (volumen = 1 ml). Se emplean ratas Sprague-Dawley macho (Harlan, Indianapolis, IN) que pesan 150-250 gramos. Las ratas se mantienen en ayunas pero tienen libre acceso a agua durante la noche anterior al estudio. Cada grupo está formado por 6 ratas. Se prepara

35 carragenina como una suspensión al 1% en solución salina normal, y se inyecta un



volumen de 0,1 ml por vía intradérmica con una aguja de gauge 27 a la almohadilla plantar de la pata trasera derecha de ratas anestesiadas con CO₂/O₂. La pata trasera izquierda no inyectada sirve como control normal. Los compuestos se administran antes de la inyección de carragenina. La hiperalgesia se determina 3 horas después de la inyección de carragenina por medición de la respuesta de retirada a presión mecánica (Randall LO, Selitto JJ (1957) A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch Int Pharmacodyn Ther 111:409-419) aplicada a las patas traseras.

Adyuvante completo de Freund (CFA)

En estos estudios, se utilizan ratas macho Sprague Dawley adultas (Harlan, Indianapolis, IN o Charles River Laboratories, Portage, MI) (190-250 g). Las ratas no ayunan antes de la administración oral y tienen libre acceso a alimento y agua durante todo el experimento. Cada grupo de tratamiento está formado por 5 ó 6 ratas. En el modelo de rata CFA de dolor inflamatorio, se inyectan 150µl de suspensión de 1mg/ml de CFA (*Mycobacterium tuberculosis* destruida por calor suspendida en aceite mineral) a la superficie plantar de la pata trasera de ratas anestesiadas con CO₂/O₂. Esta inyección induce inmediatamente inflamación local, hinchazón de la pata y dolor medido como hiperalgesia mecánica (MH). Las patas contralaterales, no inflamadas, exhiben umbrales comparables a aquellos de los animales control/normales. Se realizan mediciones de dolor basales en todas las ratas un día después de la inyección de CFA, usando el Medidor de Analgesia Randall-Selitto para medir la MH de las patas traseras de la rata. Los estudios del fármaco se realizan con un gavage oral agudo 48 h después de la inyección de CFA. Las mediciones de la hiperalgesia mecánica se toman 2-3 horas después de la dosis única.

Transección del menisco medial (MMT)

En estos estudios, se usan ratas macho Sprague-Dawley (Harlan, Indianapolis, IN) que pesan 275-375 gramos. Cada grupo está formado por 6 u 8 ratas. Las ratas se someten a MMT de la rodilla derecha. Bajo el sistema de anestesia con gas, la piel del aspecto medial de la articulación femorotibial se prepara para la cirugía recogiendo el pelo con una grapa y luego lavando con betadina. La disección permite la exposición del ligamento colateral medial, que se corta transversalmente para exponer el menisco medial. El menisco se corta en dos partes (el extremo distal todavía está unido). El extremo proximal del menisco se deja en la articulación de la rodilla. La piel se cierra con suturas (monofilamento de nylon Ethicon de tamaño 5,0). Se extraen las grapas 10-14 días después de la cirugía. Todas las pruebas de conducta comienzan un mes

después de la cirugía. El compuesto se evalúa en ratas que desarrollan una respuesta al dolor basal constante después de la cirugía MMT. El compuesto se administra oralmente y las respuestas al dolor se evalúan 2-2,5 h después de la administración del compuesto. Las mediciones de dolor basales se realizan en todas las ratas 24 horas antes de la administración.

Ligadura del nervio espinal (SNL)

Se usan ratas Sprague-Dawley macho (Harlan, Indianapolis, IN) que pesan 275-375 gramos. Las ratas tienen libre acceso a alimento y agua durante todo el estudio. Cada grupo está formado por 5 ratas. Las ratas se someten a SNL en L5 y L6 izquierdo (Kim SH, Chung JM.; An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain, 1992; 50: 355-363). Después de la preparación del campo quirúrgico (betadina, alcohol), se palpa la cintura pelviana (hueso innominado) y se realiza una incisión de 4 cm en la piel, justo en el lateral izquierdo de la línea media dorsal, usando el nivel de las crestas ilíacas posteriores como el punto medio de la incisión. En la región del mesosacro, se realiza una puñalada con un escalpelo, deslizándolo por el lateral izquierdo de la columna ventral (en el plano sagital) hasta que el escalpelo toca el sacro. Se introducen puntas de tijera en la puñalada, y el músculo y los ligamentos se separan de la espina para exponer 2-3 cm de la columna vertebral, hasta el nivel del sacro/procesos transversales. Las estructuras óseas del músculo y la fascia se limpian para identificar el proceso transversal de L6 izquierdo. La fascia lumbosacra se divide para poder deslizar suavemente la punta de la pinza rongeur debajo del borde caudal del proceso L6. El proceso transversal se sujeta y extrae hasta que los nervios L4 y L5 quedan accesibles (yacen juntos encapsulados en la fascia debajo del músculo expuesto). Se coloca un pequeño gancho de vidrio medial a los nervios L4, L5 (hacia abajo, contra la espina), la punta se rota lateral debajo de los nervios para engancharlos. Se elevan suavemente desde el tejido del músculo circundante. El L5 es dorsomedial, el gancho se descendió levemente y se movió hacia la línea media para dejar salir a L4, el nervio lateral/profundo. A medida que L4 dejaba caer el gancho, se evitaba estirar o jalar, lo que podría provocar parálisis de la pata trasera izquierda y hacer que el animal ya no pudiese utilizarse. Una vez que L4 está libre con el gancho de L5, se ata un pequeño largo con hilo de seda 6-0 alrededor de la bola de la punta del gancho y se pasa por debajo del nervio. Se realiza una ligadura suave pero firme (se ajusta con el dedo) del nervio L5 con un nudo cuadrado, usando una posición de mano/instrumento de atadura profunda. El nervio sobresale levemente en ambos lados de la ligadura. Una

vez ligado L5, se toma L6 con el gancho debajo del borde del sacro. El gancho se desliza debajo del hueso en el margen sacroiliaco en un ángulo de 45 grados en el plano horizontal. Se levanta suavemente L6 y se liga. La fascia sobre el músculo se sutura con vicryl 4-0 y la piel se cierra con grapas quirúrgicas. Se extraen las grapas
5 10-14 días después de la cirugía. Todas las pruebas de conducta comienzan un mes después de la cirugía.

El compuesto se administra oralmente y las respuestas al dolor se evalúan 2-2,5 h después de la administración del compuesto. Las mediciones de dolor basales se realizan en todas las ratas 24 horas antes de la administración.

10 **Ensayos conductuales**

Hiperalgesia mecánica

La hiperalgesia mecánica de la pata trasera se mide usando el método Randall-Selitto con Analgesy-Meter (Ugo-Basile). Cada pata trasera, primero la contralateral y luego la inflamada (ipsilateral), se disponen secuencialmente en una
15 plataforma de corte alternativa y se aplica presión a la pata a un índice que asciende en forma constante, hasta que la rata responde al estímulo (se mueve, forcejea, vocaliza). Se registra entonces la cantidad de presión necesaria para que la rata responda (medida en gramos). La diferencia entre el umbral de retirada de la pata contralateral (PWT) y el umbral de retirada de la pata inyectada se usa para
20 determinar la respuesta hiperalgésica.

Alodinia táctil (TA)

La alodinia táctil (estática) se determina midiendo la retirada de la pata después de sondear la superficie plantar con una serie de filamentos finos calibrados (filamentos von Frey, Stoelting Co., Wood Dale, IL). La fuerza de los filamentos von
25 Frey oscila entre 0,4 g y 8 g. Estos filamentos se usan como estímulos mecánicos inocuos para cuantificar la alodinia mecánica. Las ratas se disponen en jaulas de plástico transparente sobre piso de alambre mallado y una cubierta removible para aclimatarse durante 30 minutos. Se aplica una serie de filamentos (3 veces cada uno) en secuencia a la superficie plantar de la pata trasera derecha hasta que las ratas
30 responden con una retirada. Se registra la elevación de la pata como respuesta positiva y se elige el próximo filamento más liviano para la medición siguiente. En ausencia de una respuesta, se utiliza el próximo filamento de peso ascendente. Este paradigma (el método "up-down" descrito por primera vez por Dixon WJ (1980) Efficient analysis of experimental observations. Annu Rev Pharmacol Toxicol 20:441-
35 462) continúa hasta que se realizan cuatro mediciones después de un cambio inicial

de conducta o hasta que ocurran respuestas negativas consecutivas. La secuencia resultante de puntajes positivos y negativos se usa para interpolar el umbral de retirada de la pata (g).

Diferencial de soporte de peso

- 5 El diferencial de soporte de peso (WBD) entre las patas traseras se mide usando un medidor de fuerza con placas (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido). Las ratas se disponen en un sensor plano (dos placas/una para cada pata trasera) para medir el peso que soporta cada pata trasera. Se toman nueve lecturas y se registra el valor mediano.

10 ENSAYOS PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Materiales y métodos

Modelo de aterosclerosis en ratón nulo LDLr.

- Se alojan individualmente ratones macho receptores de LDL (6 semanas de vida), obtenibles de Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) en un ambiente de temperatura constante, alternando en ciclos de luz y oscuridad de 12 horas. Tiene libre acceso a agua en todo momento. Después del periodo de aclimatación de dos a cuatro semanas con alimento para roedores convencional, los ratones pasan a una dieta occidental modificada Western Diet Mice (D06092202, Research Diets Inc.) con el agregado de 0,075% colesterol durante un periodo de 12 a 36 semanas. Los ratones se asignan a grupos de tratamiento de 8-20 ratones por grupo, usando un procedimiento de aleatorización en bloque, de modo que todos los grupos tengan promedios e intervalos de colesterol en suero y peso corporal similares, y se les ofrece libre acceso a la mezcla dietaria utilizando la dieta occidental (D060922, Research Diets Inc.) a concentraciones variables +/- de PF-4332150. La concentración de fármaco en la dieta se ajusta de modo tal que el consumo de la dieta del ratón por día provoque exposiciones plasmáticas predecibles. Se recoge sangre para análisis de lípidos en suero, mediadores inflamatorios y otros biomarcadores, enzimas hepáticas y farmacocinética del fármaco en tubos heparinizados de 1 ml (Vacutainer tubes; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). en tiempos seleccionados durante el periodo de tratamiento por punción cardíaca o del seno orbital, se somete a 900 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente y se decanta el suero. Después del periodo de tratamiento, se extirpan el hígado, corazón, páncreas y el tejido vascular y se disponen en formalina tamponada al 10% (Sigma Aldrich, St. Louis) o se congelan rápidamente en nitrógeno líquido para posterior análisis.

35 Determinación de lípidos en tejido y suero

Análisis de colesterol total

El análisis de tejidos de colesterol total se realiza usando el estuche Total Cholesterol E (Wako Chemicals USA, VA, EE. UU.) según las especificaciones del fabricante. Se añaden cinco microlitros de muestra, diluidos dentro de la linealidad del ensayo en PBS pH 7,4 (Invitrogen, WI, EE.UU.), a una placa de 96 pocillos con fondo claro (Costar, NY, EE. UU.). Cada placa de 96 pocillos con fondo claro también contiene pocillos designados con 5 microlitros de estándar de colesterol provisto que tiene concentraciones que oscilan entre 18,75 y 200 miligramos por decilitro. Se prepara solución de reactivo de color 2x por adición de 75 mililitros de la solución de tampón provista de 75 mililitros al reactivo de color liofilizado. Se añaden 95 microlitos de solución de Reactivo de Color 2x a cada pocillo y luego se incuba durante 30 minutos a 37°C. Los cambios colorimétricos se miden en un Tecan Safire 2 a 600 nm. Se cuantifica el colesterol total mediante un ajuste de curvas lineal de los estándares de colesterol.

Análisis de colesterol libre

El análisis de tejidos de colesterol libre se realiza usando el estuche Free Cholesterol E (Wako Chemicals USA, VA, EE. UU.) según las especificaciones del fabricante. Se añaden cinco microlitros de muestra, diluidos dentro de la linealidad del ensayo en PBS pH 7,4 (Invitrogen, WI, EE.UU.), a una placa de 96 pocillos con fondo claro (Costar, NY, EE. UU.). Cada placa de 96 pocillos con fondo claro también contiene pocillos designados con 5 microlitros de estándar de colesterol provisto que tiene concentraciones que oscilan entre 10 y 100 miligramos por decilitro. Se prepara solución de reactivo de color 2x por adición de 75 mililitros de la solución de tampón provista de 75 mililitros al reactivo de color liofilizado. Se añaden 95 microlitos de solución de Reactivo de Color 2x a cada pocillo y luego se incuba durante 30 minutos a 37°C. Los cambios colorimétricos se miden en un Tecan Safire 2 a 600 nm. Se cuantifica el colesterol libre mediante un ajuste de curvas lineal de los estándares de colesterol.

Análisis de triglicéridos

El análisis de tejidos de triglicérido se realiza usando el estuche TG H de tipo L (Wako Chemicals USA, VA, EE. UU.) según las especificaciones del fabricante. Se añaden cinco microlitros de muestra, diluidos dentro de la linealidad del ensayo en PBS pH 7,4 (Invitrogen, WI, EE.UU.), a una placa de 96 pocillos con fondo claro (Costar, NY, EE. UU.). Cada placa de 96 pocillos con fondo claro también contiene pocillos designados con 5 microlitros de estándar de triglicérido provisto que tiene

AB
95

concentraciones que oscilan entre 5,5 y 110 miligramos por decilitro. Se añaden 150 microlitos de Reactivo de Color A de Enzimas TG H de tipo L (R1) a cada pocillo y se agita durante 5 minutos, luego se incuba durante 5 minutos a 37°C. Los cambios colorimétricos se miden en un Tecan Safire 2 a 600 nm y los valores se retienen para normalización del fondo de los datos. Se añaden 75 microlitos de Reactivo de Color B de Enzimas TG H de tipo L (R2) a cada pocillo y se agita durante 5 minutos, luego se incuba durante 30 minutos a 37°C. Los cambios colorimétricos se miden en un Tecan Safire 2 a 600 nm. Los valores de fondo de la primera lectura se restan antes de determinar las concentraciones mediante un ajuste de curvas lineales de los estándares de triglicéridos.

Análisis de ácido graso no esterificado

Los análisis de tejido de ácidos grasos no esterificados (NEFA) se realizan usando un estuche Wako NEFA C (Wako Chemicals USA, VA, EE.UU.) según las especificaciones del fabricante. Se añaden diez microlitros de muestra, diluidos dentro de la linealidad del ensayo en PBS pH 7,4 (Invitrogen, WI, EE.UU.), a una placa de 96 pocillos con fondo claro (Costar, NY, EE. UU.). Cada placa de 96 pocillos con fondo claro también contiene pocillos designados con 10 microlitros de estándar de NEFA provisto que tiene concentraciones que oscilan entre 0,05 y 1 milimol. Se prepara Reactivo de Color A por adición de la solución de tampón A provista al reactivo de color liofilizado. Se añaden 75 microlitos de Reactivo de Color B a cada pocillo y se agita durante 5 minutos, luego se incuba durante 5 minutos a 37°C. Los cambios colorimétricos se miden en un Tecan Safire 2 a 550 nm y los valores se retienen para normalización del fondo de los datos. Se prepara Reactivo de Color B por adición de la solución de tampón B provista al reactivo de color liofilizado. Se añaden 150 microlitos de Reactivo de Color B a cada pocillo y se agita durante 5 minutos, luego se incuba durante 30 minutos a 37°C. Los cambios colorimétricos se miden en un Tecan Safire 2 a 550 nm. Los valores de fondo de la primera lectura se restan antes de determinar las concentraciones mediante un ajuste de curvas lineales de los estándares de NEFA.

Análisis de colesterol asociado a lipoproteínas

El análisis de colesterol asociado a lipoproteínas se realiza usando una cromatografía líquida de proteína rápida (FPLC) que emplea una columna Superose 6HR y análisis post-columna en línea de los niveles de colesterol en las lipoproteínas. Se prefiltran muestras de plasma a través de una placa de 0,6µ de 96 pocillos antes de la inyección de 50µL en una columna Superose 6 – 10/300GL (Amersham Biosciences, Suecia) vía un automuestreador Varian 430 (Varian Inc., Ca, EE. UU.).



Las lipoproteínas se separan por exclusión de tamaño isocrático a 0,518mL/min. con solución salina al 0,9% como la fase móvil. El eluyente combinado con una solución de colesterol al 50% R1 (Roche Diagnostics, IN, EE. UU.) se bombeó a 0,182mL/min. (26% del caudal total) antes de ingresar a un reactor post-columna CRX 400 regulado a 37°C (Pickering Laboratories, Ca, EE. UU.). Después de la reacción de tinción del colesterol, el eluyente lipoproteína-colesterol se detecta a 490nm con un detector Varian Pro-Star UV-Vis. Las concentraciones de colesterol (mg/dL) en cada lipoproteína se cuantifican por multiplicación de la respectiva distribución de colesterol relativo por el colesterol en plasma total determinado enzimáticamente como se describió anteriormente.

Análisis de lípidos neutros mediante cromatografía líquida de alta resolución - Detección de dispersión de luz evaporativa (HPLC-ELSD)

Se extraen muestras de tejido con 3 mL de una mezcla 4:1 de 2,2,4-trimetilpentano (TMP) y alcohol isopropílico (IPA). Se añaden 10 µL de una solución de 2mg/mL de alcohol araquidónico (AA) a cada muestra para que sirva como estándar interno para análisis analítico. Las muestras se agitan durante 24 horas a temperatura ambiente en ausencia de luz. Después de la extracción, se añade un 1 mL de agua a la muestra y se agita en vórtex durante 15 minutos. La muestra luego se centrifuga a 1,500 rpm durante 15 minutos. Se transfieren 2 ml de la fase orgánica (capa superior) a un vial de vidrio para análisis y se seca bajo N₂. Cada muestra se reconstituye con 50uL de TMP, se agita en vórtex y luego se transfiere a un vial de 2mL HPLC con 100uL de inserto de vidrio.

Cromatografía: Se mantiene una columna analítica Waters Spherisorb S3W 4,6 100 x 100 mm a 30°C por la unidad de calentamiento de la columna Agilent. El automuestreador de HPLC se programa para mantener la temperatura de muestra a 20°C a lo largo del ensayo. Se inyectan 10 microlitros de cada muestra. La fase móvil consiste en un gradiente de dos disolventes. El disolvente A es trimetilpentano (TMP; Mallincrodt 6051-08) y el disolvente B es acetato de etilo (EA; Mallincrodt 3442-10). El gradiente se describe en la tabla siguiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (mL/min)
0	99	1	2
5	65	35	2
6	5	95	2

gyl

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (mL/min)
7	5	95	2
7,1	99	1	2

5 Detección: El ELSD opera a 45°C con un aumento de 8, y la presión de N₂ se mantiene a 3,1 bar. La señal analógica obtenida por el instrumento se envía al módulo de interfase A/D de Agilent, donde se convierte en una salida digital. La conversión se basa en un punto de ajuste a 10,000 mAU/V, y la velocidad de datos se ajusta a 10 Hz (0,03 min). La salida digital resultante se introduce entonces en el programa informático Agilent ChemStation® para la integración del área de pico. La concentración de colesterol y éster de colesterol se convierte a µg/mL usando una

10 curva de calibración de colesterol (Sigma-Aldrich 362794) y oleato de colesterilo (Sigma-Aldrich C9253). Ambas curvas de calibración se ajustan mejor a una ecuación polinómica de segundo orden $Y=A + B(X) + C(X^2)$. La respuesta de colesterol es lineal de 20 a 800µg/mL. La respuesta de éster de colesterol es lineal de 20 a 700µg/mL.

Modelo de absorción de colesterol de etiqueta dual

15 Se alojan ratones macho LDLr^{-/-} de 6 semanas de vida adquiribles de Jackson Laboratory, bajo un ciclo de luz y oscuridad normal de 12 horas, y se les provee libre acceso a alimento y agua durante todo el periodo del estudio. Los ratones se aclimatan al ambiente del laboratorio durante 7 días con alimento para roedores Purina 5001 con posterior aclimatación durante siete días a una dieta occidental modificada y

20 luego se dividen en grupos de tratamiento. La evaluación del impacto de los artículos de ensayo sobre la absorción del colesterol intestinal se determina usando un método de relación de isótopo fecal con etiqueta dual, como se describió previamente. Después de 4 días de exposición a la mezcla dietaria del estudio, a los ratones, sin estar en ayunas y sin anestesia, se les administra un gavage intragástrico de ³H-

25 sitostanol (2,78uCi) y ¹⁴C-colesterol (1,74uCi) disuelto en 150 µl de aceite de triglicérido de cadena media (MCT) al 100%. Los ratones se transfieren inmediatamente a jaulas individuales con fondo de alambre en donde continúan ingiriendo sus respectivas mezclas dietarias del estudio durante 72 horas más, tiempo durante el cual las heces se recogen y mezclan diariamente.

30 Las muestras fecales totales de 3 días mezcladas se secan en gas N₂, se pulverizan y se oxida una muestra de cada animal del estudio para contenido de

isótopo ^3H y ^{14}C (DPM) vía la metodología de recuento dual estándar utilizada por WBAL-IMS COE para cuantificación de concentraciones ^{14}C y ^3H . El valor DPM corregido se refina sustrayendo el fondo y dividiendo por la eficacia de oxidación media. Este valor se usa para calcular la actividad del isótopo inestable final en nCi, que posteriormente se divide por la masa de la muestra fecal seca oxidada para proveer el contenido de isótopo inestable en las heces nCi/mg. La relación de contenido ^{14}C a ^3H se determina para cada animal y el % de Absorción de colesterol se determina de la siguiente manera: % Absorción de colesterol =

$$\frac{[(^{14}\text{C}\text{-colesterol}^{\text{administrado}} / ^3\text{H}\text{-sitostanol}^{\text{administrado}}) - (^{14}\text{C}\text{-colesterol}^{\text{fecal}} / ^3\text{H}\text{-sitostanol}^{\text{fecal}})]}{(^{14}\text{C}\text{-colesterol}^{\text{administrado}} / ^3\text{H}\text{-sitostanol}^{\text{administrado}})} \times 100$$

- Las desviaciones media y estándar de la media para "% absorción de colesterol" se determinan para todos los grupos. La significancia estadística para los grupos de tratamiento, en comparación con los ratones no tratados, se determina usando la comparación pareada Dunnette con un valor P de un solo lado ($P < 0,05$).

Incorporación de ^{14}C -acetato a lípidos no saponificables y saponificables

(5LOCS-001)

- Se alojan ratones macho LDLr-/- de 21 semanas de vida de Jackson Laboratory bajo un ciclo de luz y oscuridad normal de 12 horas y se les provee libre acceso a agua y a las dietas del estudio, con la excepción de que se provee solamente agua durante un ayuno de 6 horas en el último día del estudio. Los ratones se aclimatan durante 7 días a una dieta occidental modificada (D06092202, Research Diets Inc.) y posteriormente se dividen en grupos de tratamiento. Tanto los ratones tratados crónicamente como los agudos ayunan 2,5 horas antes del gavage intragástrico de vehículo o artículo de ensayo. Para ambos grupos de exposición al artículo de ensayo agudos y crónicos, se administra una única inyección intraperitoneal de 25uCi de $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -acetato en solución salina 1,5 horas después de la administración del artículo de ensayo o el vehículo intragástrico. Se sacrifican los ratones con inhalación de CO_2 2,5 horas después de la exposición a $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -acetato y se recoge la sangre y después se procede a la separación de suero. La incorporación de $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -acetato a lípidos de suero saponificables (SAP) y no saponificables (NONSAP) se determina como se describió previamente, entre 0,175ml y 0,3ml de suero. Se determina el DPM por mililitro de suero para lípidos SAP y no NONSAP para cada animal, y se determina la desviación media y estándar de la media para todos los grupos. La significancia estadística para los grupos de tratamiento, en comparación con los ratones no tratados, se evalúa usando una prueba T de Student no apareada ($P < 0,05$).

20/12

Biomarcadores solubles

Se recogen muestras de suero o plasma de ratón en distintos momentos a partir de una diversidad de estudios de eficacia realizados para este proyecto. Las muestras se ensayan en varios sistemas de ensayo diferentes, tanto internos como
5 externos a la compañía. El ADVIA® 1650 Chemistry System se usa para la determinación cuantitativa de diagnóstico *in vitro* de la fosfatasa alcalina (ALPAMP), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).

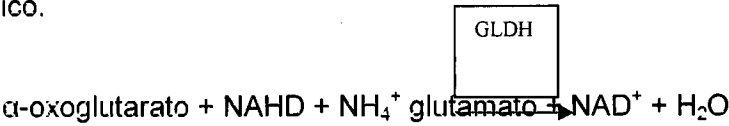
(ALPAMP) La fosfatasa alcalina hidroliza el sustrato PNPP para formar p-nitrofenol que se colorea (amarillo) y proporciona su propio cromógeno. Después de la
10 reacción se realiza la medición colorimétrica del índice de formación de p-nitrofenol a 410nm, que es proporcional a la actividad de la fosfatasa alcalina. Se usa un tampón de 2-amino-2-metil-1 propanol (AMP) para mantener la reacción a pH a 10,3 – 10,4. Se añaden iones de magnesio y zinc al tampón AMP para activar y estabilizar la enzima.

(ALT) La reacción se inicia por la adición de α-cetoglutarato como segundo reactivo. La concentración de NADH se mide por su absorbancia a 340nm, y el índice de disminución de la absorbancia es proporcional a la actividad ALT.

(AST) La concentración de NADH se mide por su absorbancia a 340nm, y el índice de disminución de la absorbancia es proporcional a la actividad AST. La
20 reacción se inicia por la adición de α-cetoglutarato como segundo reactivo.

El ADVIA® 1650 Chemistry System se controla usando el Control 1 Bayer Assayed Chemistry (REF 05788372; Prod. No. T03-1220-62) y el Control 2 (REF 00944686; Prod. No. T03-1221-62).

Se mide la glutamato deshidrogenasa (GLDH) usando el estuche estándar optimizado provisto por RANDOX. Este procedimiento mide el movimiento no
25 específico.



30 Ya que NADH se oxida, la disminución de la absorbancia por minuto se mide espectrofotométricamente a 340nm y es proporcional a la actividad GLDH. Se envían muestras de suero y plasma externas a LinCo y Rules Based Medicine para formación de perfiles en paneles específicos de analitos preferidos.

Métodos de histología y análisis de imágenes

Histología: Los tejidos, incluyendo el tejido de la raíz y el seno aórtico, corazón, adiposo, hígado, músculo, etc., se extirpan inmediatamente después de la eutanasia y se disponen o bien en Formalina Tamponada Neutra al 10% o en N₂ Líquido congelado, y se embeben para corte como se describió. Las muestras congeladas de

5 tejido se criocortan y tiñen con aceite-rojo-o (ORO) para lípidos (Bowles et al, 2004) y rojo picrosirius (PSR) para colágeno (Rubio et al, 1988). El porcentaje de ORO (Bowles et al, 2004) y PSR (Rubio et al, 1988) del área se calcula usando un análisis de imágenes asistido por ordenador con ImageProPlus.

Para análisis de tejido fijo, los tejidos se fijan durante 24 horas en NBF al 10%

10 a temperatura ambiente. Los tejidos se deshidratan mediante alcoholes de grado y xileno en parafina usando un procesador de tejido Tissue Tek VIP. Los tejidos se embeben en parafina fresca, se realizan cortes de 4 micrómetros de espesor usando un micrótomos giratorio Leica RM 2235 montado a portaobjetos de vidrio.

Para medir el área y la composición de la placa de raíz aórtica, se realizan

15 cortes en serie de la raíz aórtica como lo describen Nishina et al. comenzando en las valvas de la válvula y realizando dos cortes por porción para generar un paso. Los pasos 2, 8, 14, 20, 26 y 32 se tiñen con tricromo de Masson (Prophet) y se usan para la medición y composición del área de la placa. La composición de la placa se mide en cada placa compleja (Tipo 3 ó 4). El área de las células de músculo liso (SMC) dentro

20 de las lesiones se visualiza usando un anticuerpo contra α -SMC actina (α -actina antihumana de ratón, Cat. No. M0851) adaptado para tejidos de ratón con el estuche Animal Research (ARK), Cat. No. K3955) ambos de DAKO Corp., Carpinteria, CA. Los macrófagos se tiñen con anticuerpo contra la proteína ED-1 de macrófago de rata (Serotec, Ltd., Oxford, Reino Unido) según se describe (Lutgens et al.)

25 Las placas se definen como de Tipo 1, 2, 3 ó 4 mediante los siguientes criterios:

Tipo 1 – 1-2 capas de células espumosas, sin expansión de células inflamatorias neoíntimas

Tipo 1B – Más liso que el Tipo 1. Sin inflamación. Colágeno del tejido de matriz.

30 Estable

Tipo 2 – Múltiples capas de células espumosas, protrusión en lumen, infiltrados mínimos en placa. Lámina/media intacta. Ausencia de células inflamatorias en región adventicial.

Tipo 2B- Tipo 2, contiene además más componente fibroso y más tejido de matriz

Tipo 2C- Tipo 2 y 2b, contiene además componente inflamatorio significativo en región adventicial.

5 Tipo 3 – Grandes impactos de la placa en lumen y media. Hendiduras de colesterol, infiltrados inflamatorios, superficie irregular, sin inflamación en lado adventicial, media degradada.

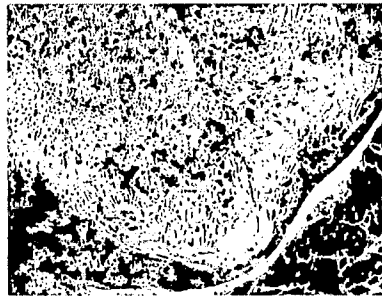
Tipo 3B- Aumento del componente de matriz

Tipo 4 – Similar a 3 excepto: inflamación adventicial, superficie de la placa lisa, endotelio intacto, puede o no haber respuesta inflamatoria en la placa

10 Procedimiento para medir el área y la composición de la placa usando el sistema CAST

Se usa CAST (Herramienta Estereológica Asistida por Ordenador por sus siglas en inglés) de Olympus Denmark, revisión 0.9 para el análisis del área y la composición de la placa. Las áreas de todas las placas se miden trazando a lo largo del perímetro de la placa bajo 10 x objetivos. La composición de placas complejas (tipos 3 ó 4) se mide bajo 10x objetivo usando "meander sampling". Para muestras que contienen 2 o más placas complejas, se aplica una sonda de puntos de 7 x 7 a la imagen y se realiza el muestreo aleatorio en toda la región de interés. Para muestras que contienen una placa compleja, se aplica una sonda de puntos de 8 x 8. En cada punto de muestreo, el tejido del cuadrante superior derecho de la cruz se identifica como: célula espumosa, colágeno y hendidura de colesterol, u otro. El porcentaje de tejido muestreado estará lo más próximo posible al 100% y no excederá el 100%.

Placa compleja (Tricromo)



25 Referencias:

- Alkaline Phosphatase Study Group. Committee on Standards of the AACC, Subcommittee on Enzymes, Tietz NW (chairman) et al. Progress in the development of a recommended method for alkaline phosphatase activity measurements. Clin Chem 26(7): 1-23 (1980)

- Bowles DK, Heaps CL, Turk JR, Maddali KK, Price EM. Hypercholesterolemia inhibits L-type calcium current in coronary macro-, not microcirculation. *J Appl Physiol.* 96:2240-2248, 2004.
- Chai S, Chai Q, Danielsen CC, Hjorth P, Nyengaard JR, Ledet T, Yamaguchi Y, Rasmussen LM, Wogensen L. Overexpression of hyaluronan in the tunica media promotes the development of atherosclerosis. *Circ Res.* 96:583-91, 2005
- Cramer et al, *JLR* (2004) 45:1289-1301
- duPont, N. C., K. Wang, et al. (2005). "Validation and comparison of luminex multiplex cytokine analysis kits with ELISA: Determinations of a panel of nine cytokines in clinical sample culture supernatants." *Journal of Reproductive Immunology* 66(2): 175-191.
- Lutgens E, Daemen M, Kockx M, Doevendans P, Hofker M, Havekes L, Wellens H y de Muinck ED (1999) Atherosclerosis in ApoE3-Leiden transgenic mice: From proliferative to atheromatous stage. *Circ* 99: 276-283
- Nachtigal, P., V. Semecky, A. Gojova, M. Kopecky, V. Benes y R. Juzkova, The application of stereological methods for the quantitative analysis of the atherosclerotic lesions in rabbits. *Image Analysis and Stereology*, 21: 165-174, 2002
- Nishina PM, Wang J, Toyofuku W, Kuypers FA, Ishida BY y Paigen B. (1993) Atherosclerosis and plasma and liver lipids in nine inbred strains of mice. *Lipids* 28: 599-605.
- Prophet EB, Mills, B, Arrington JB, Sobin LH, eds. *Armed Forces Institute of Pathology Laboratory Methods in Histotechnology*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1992.
- Rubio CA, Porwit A: Quantitation of fibrosis in liver biopsies. *Anal Quant Cytol Histol.* 10:107-109, 1988.
- Temel et al. *JLR* (2005) 46:2423 -2431
- Tietz NW: *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3ª Edición. WB Saunders Company, Filadelfia, PA pp20-21 (1995)
- Tietz NW: *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3ª Edición. WB Saunders Company, Filadelfia, PA pp30-33 (1995)

30 EVALUACIÓN DE EMESIS

Se había observado que los compuestos anteriores provocaban náuseas y emesis en seres humanos después de la administración oral a exposiciones similares a aquellas esperadas para la inhibición terapéutica de la enzima 5-lipoxigenasa para enfermedades tales como asma o trastornos inflamatorios. La aparición de estos

síntomas gastrointestinales después de la administración de estos compuestos limitó su utilidad clínica.

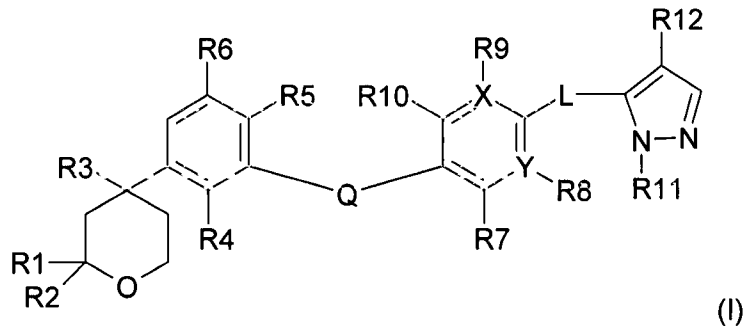
Se realizan experimentos para diferenciar los estímulos eméticos gastrointestinales locales durante la disolución y absorción de un compuesto oral de los estímulos eméticos producidos durante la exposición sistémica a través del torrente circulatorio. Anteriormente, se halló que los compuestos provocaban náuseas y emesis mediante la exposición sistémica, en lugar de mediante las concentraciones locales dentro del tubo digestivo en los sitios de disolución y absorción. Esto sugirió que las modificaciones en la formulación que alteraran la ubicación de la liberación o demoraran la disolución de los compuestos no sería eficaz para reducir los efectos colaterales gastrointestinales. Estos hallazgos se observan después de administrar a perros sabueso de 8-12 kg, 4-(3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida por infusión intravenosa, usando una dosis de carga seguida de una infusión lenta para lograr una concentración sanguínea máxima durante 30 minutos a 1 hora de duración. Más específicamente, los compuestos se diluyen en solución salina tamponada con fosfato hasta una concentración en la que se administran 10 ml/kg volumen total a través de un catéter intravenoso, usando una bomba de infusión, con aproximadamente 90% de la dosis total suministrada en los primeros 5 minutos, y el resto de la dosis administrada durante los siguientes 25 minutos. Se anticipan métodos de administración similares para producir una exposición que se aproxima al perfil farmacocinético sistémico observado con la administración oral para dar resultados similares. No se anticipan métodos más rápidos de administración y concentraciones resultantes en plasma elevadas para discriminar compuestos útiles de compuestos no útiles. Por ejemplo, la administración intravenosa rápida puede producir una concentración en plasma máxima más alta y efectos gastrointestinales sistémicos más altos que aquellos logrados con los compuestos que siguiendo la absorción del tubo digestivo tendrían concentraciones en plasma máximas y eficacia terapéutica aceptables. Durante y después de la administración de los compuestos, se observan los perros para detectar cualquier efecto clínico indeseable, principalmente emesis u otros signos de malestar gastrointestinal. Se obtienen muestras periódicas de suero y plasma durante las primeras 6 horas para documentar la inhibición sistémica de la enzima 5-lipoxigenasa como también los niveles de exposición del compuesto. Por lo tanto, se desea identificar nuevos compuestos que no tengan efectos similares no deseados que, en consecuencia, tengan mayor utilidad en la terapia de enfermedades inflamatorias tales

como el asma. Para los compuestos de la invención, la emesis, puede por ejemplo evaluarse administrando el compuesto mencionado oralmente en dosis de 10 mg por kg, 100 mg por kg en ayunas, y 100 mg por kg con alimentación, y evaluando la emesis en perros. Se pronostica que una reducción de la emesis en perros se traduciría en una reducción o eliminación de náuseas o emesis en seres humanos.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que,

5 Q es -S- o -S(O)-;

X y Y se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en C y N;

L se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) enlace
- 10 (b) $-(CH_2)-$
- (c) $-O-$
- (d) $-C(O)-$

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

- (a) H
- 15 (b) metilo
- (c) etilo

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) $\leftarrow CN$
- (b) $\leftarrow C(O)NH_2$
- 20 (c) $\leftarrow C(O)NH(CH_3)$
- (d) $\leftarrow C(O)N(CH_3)_2$

R^4 es H o halo

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) H
- 25 (b) halo
- (c) $\leftarrow CN$
- (d) $\leftarrow OCH_3$

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) H

(b) halo

(c) $\leftarrow \text{CN}$

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) H

5 (b) halo

(c) $\leftarrow \text{CN}$

(d) metilo

(e) $\leftarrow \text{OCH}_3$

R^8 está ausente cuando Y es N, o R^8 se selecciona del grupo que consiste en

10 (a) H

(b) halo

(c) $\leftarrow \text{CN}$

(d) metilo

(e) $\leftarrow \text{OCH}_3$

15 R^9 está ausente cuando X es N, o R^9 se selecciona del grupo que consiste en

(a) H

(b) halo

(c) $\leftarrow \text{CN}$

(d) metilo

20 (e) $\leftarrow \text{CF}_3$

(f) $\leftarrow \text{OCH}_3$

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en

(a) H

(b) halo

25 (c) $\leftarrow \text{CN}$

R^{11} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_7$),

R^{12} es H o halo

siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

(a) 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o

30 (b) 4-(3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

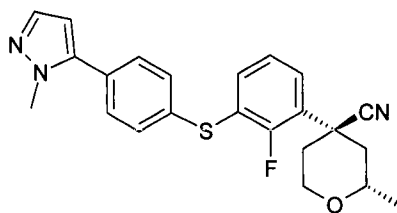
35 4-(3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



- 4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 4-(2,5-difluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 5 4-(2,4-difluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 4-(4-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- (2S,4R)-2-metil-4-(3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 10 (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- (2S,4R)-4-(4-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 15 (2S,4R)-4-(2,4-difluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 20 (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- (2S,4R)-4-(3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 25 (2S,4R)-4-(3-fluoro-5-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio]fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 4-[3-({3-fluoro-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 30 4-[3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 4-[3-({3-ciano-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]fenil}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- (2S,4R)-4-[2-fluoro-3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 35

Handwritten signature or mark.

- (2S,4R)-4-[2-fluoro-3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]fenil}tio)fenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- 4-[3-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]piridin-3-il}tio)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 5 (2S,4R)-4-[3-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]piridin-3-il}tio)-2-fluorofenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo
- (2S,4R)-4-[3-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]piridin-3-il}tio)-2-fluorofenil]-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. El compuesto según la reivindicación 2,
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo que tiene la fórmula



- o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. El compuesto según la reivindicación 3,
- (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo, sal tosilato
- o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. El compuesto según la reivindicación 4, que es una sal de (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]tio}fenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y ácido para-toluenosulfónico en una relación molar 1:1, que es cristalina y tiene un patrón de difracción de rayos x de polvo con los siguientes picos del patrón de rayos x de polvo principal expresado en términos de ángulo 2-theta ($\pm 0,1$ grados) cuando se mide usando radiación Cu K α_1 ((Longitud de onda = 1,5406 Å)
- 25

Ángulo 2-Theta °
13,5
14,2
18,9
23,3

Handwritten mark resembling a stylized '2' or a signature.

Ángulo 2-Theta °
24,5

5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según lo definido en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Una combinación particularmente para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO, comprendiendo dicha combinación un compuesto de fórmula (I) según lo definido en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes terapéuticos.

10 8. La combinación según la reivindicación 7, seleccionada del grupo que consiste en:

- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un glucocorticosteroide o un DAGR;
- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de COX, o bien inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos o no selectivos;
- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un 2 agonista;
- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un antagonista del receptor muscarínico M3 o un agente anticolinérgico;
- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un antagonista del receptor de histamina;
- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un diurético;
- una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un bloqueante del canal de calcio.

9. Un compuesto de fórmula (I) según se define en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato, para uso como medicamento.

30 10. Un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se define en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de fórmula (I) según se define en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO.

5 12. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO.

10 13. La invención según una o más de las reivindicaciones 7-12, en la que la enfermedad, afección o trastorno mediado por 5-LO se selecciona del grupo que consiste en:

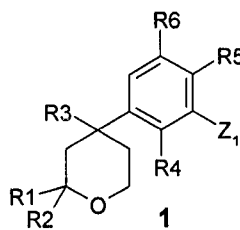
- 15 ➤ asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, de protozoos, o vírica, asma no alérgica, asma incipiente y síndrome sibilante de la infancia,
- 20 ➤ broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- 25 ➤ enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular cualquier enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias
- 30 consecuente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar,
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral,

laringotraqueobronquitis, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, estafilococos o bronquitis por estafilococos y bronquitis vesicular,

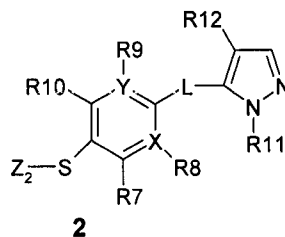
- lesión pulmonar aguda,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular
- 5 bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular,
- rinitis alérgica de cualquier tipo, incluyendo rinitis alérgica estacional, rinitis
- 10 alérgica perenne, rinitis vasomotora, rinitis medicamentosa y rinitis polínica
- dolor, incluyendo dolor nociceptivo o dolor neuropático,
- una enfermedad neurodegenerativa, y
- una afección cardiovascular.

14. Un método para la elaboración de un compuesto de fórmula (I) según se define en una o más de las reivindicaciones 1-5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho método

(i) poner en contacto un disolvente adecuado con un compuesto de fórmula 1



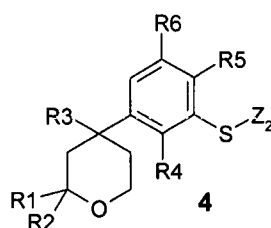
en donde R^1 a R^6 son como se definió en la reivindicación 1, y Z_1 es un grupo saliente o pareja de acoplamiento, con un compuesto de fórmula 2



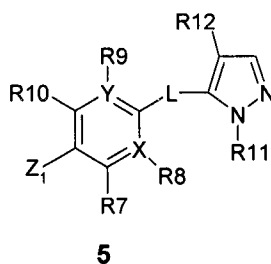
en donde X, Y, L y R^7 a R^{12} son como se definió en la reivindicación 1, y Z_2 es hidrógeno o un grupo protector;

o, en alternativa a (i)

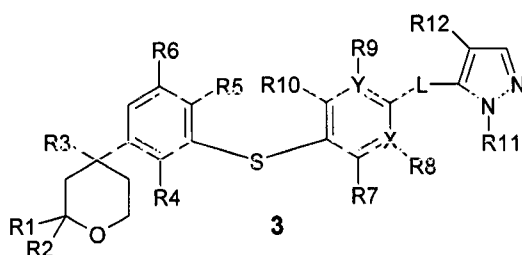
25 (ii) poner en contacto un compuesto de fórmula 4



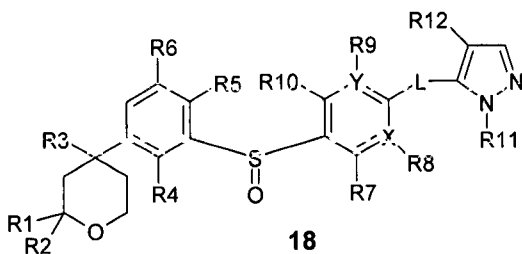
en donde R^1 a R^6 son como se definió en la reivindicación 1, y Z_2 es como se definió en (i), con un compuesto de fórmula **5**



- 5 en donde X, Y, L y R^7 a R^{12} son como se definió en la reivindicación 1 y Z_1 es como se define en (i) como para obtener un compuesto de fórmula **3**



- 10 (iii) opcionalmente, poner en contacto dicho compuesto de fórmula **3** con un agente oxidante en un disolvente adecuado como para obtener el sulfóxido correspondiente de fórmula **18**



Handwritten signature or initials.

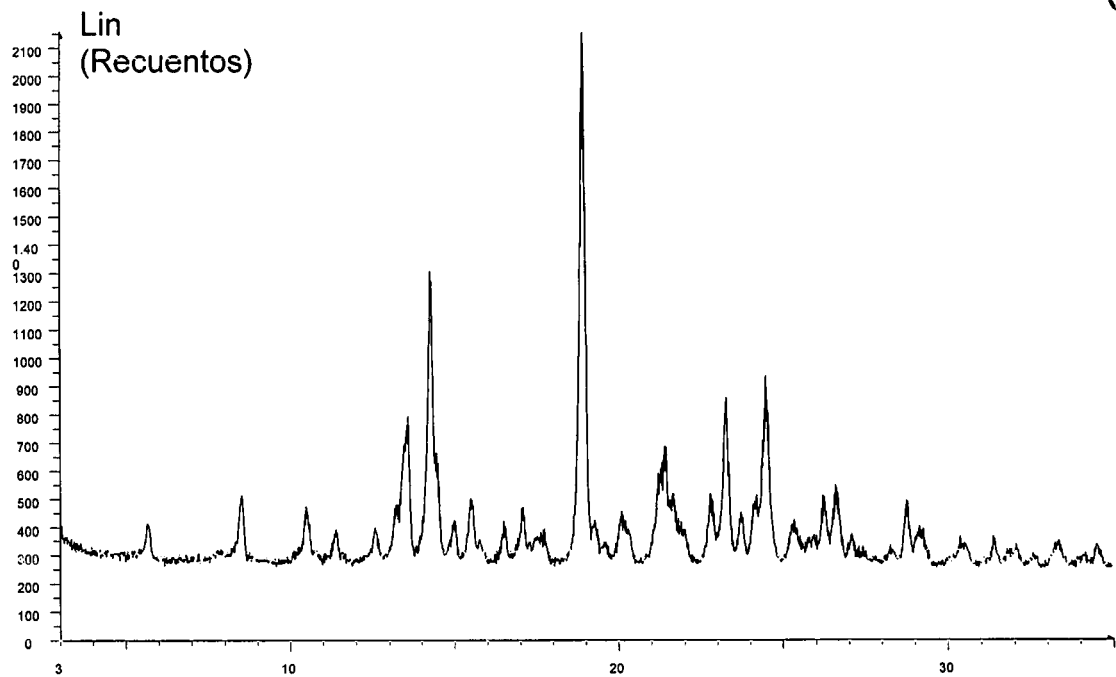


FIGURA 1

5

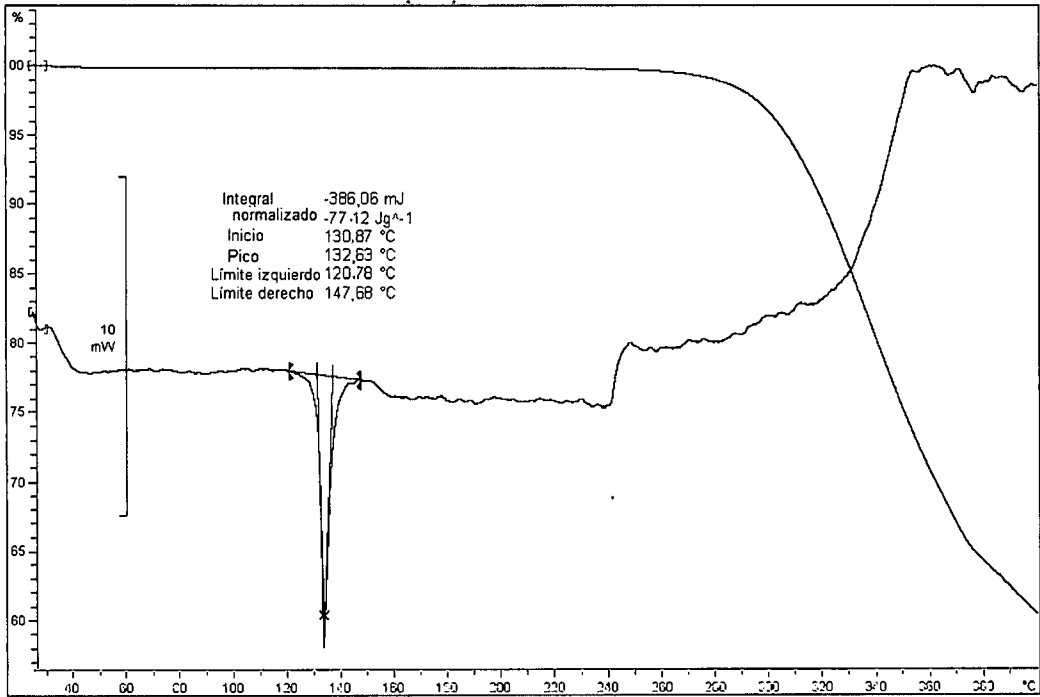
10

15

20

Handwritten signature or initials.

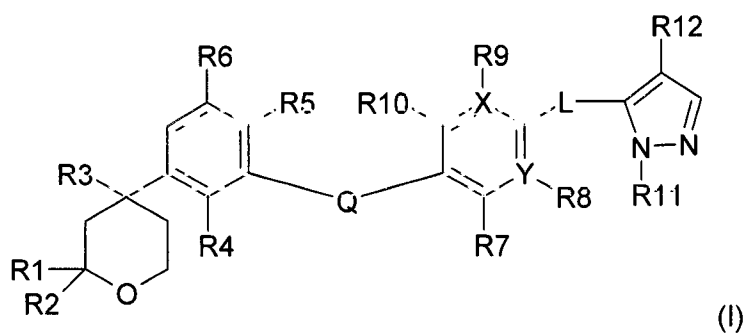
FIGURA 2



Escala 2-Theta

RESUMEN

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I)



procedimientos para su preparación, su uso como inhibidores de 5-lipoxigenasa y
5 composiciones farmacéuticas que los contienen.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/AB2008/054978

International filing date (day/month/year)
20.11.2008

Priority date (day/month/year)
26.11.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D405/12 C07D405/14 A61F31/4155 A61P11/06

Applicant
PFIZER INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80299 Munich
Tel. +49 89 2339-0
Fax: +49 89 2339-4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Weisbrod, Thomas

Telephone No. +49 89 2339-5921



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/054873

40

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/054873

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to pyrazole derivatives (I) (claims 1-5) and subject-matter referring to them (claims 6-14).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Claim 10 relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 59.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claim. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for a first or further medical treatment.

- 2 Reference is made to the following documents.

D1: WO 2008/085493 A, 5 June 2008.

D2: WO 96/11911 A, 25 April 1996; cited in the application.

D3: MAND ET AL. *BIOORG. MED. CHEM. LETT.* 2005, 15, 2611-2615.

Under the assumption that the claimed priority is valid, D1 is not considered as prior art under Rule 64.1 PCT.

- 3 Novelty

The present compounds (I) differ from those of D2 and D3 insofar as the pyrazole moiety is attached to the remaining part of the molecule via C instead of N. The present claimed matter is thus novel vis-à-vis D2 and D3.

- 4 Inventive Step

The application describes the synthesis of certain compounds (I). According to the application they are 5-lipoxygenase (5-LO) inhibitors and it is inter alia shown that they inhibit the carrageenan-induced eicosanoid production in the rat air pouch (the application pages 151-155, table III, column c). Accordingly, the compounds

(I) are expected to be inter alia useful in the treatment of airway diseases. **D2** and **D3** disclose 5-LO inhibitors. These compounds bear heteroaryl moieties (e.g. imidazolyl, pyrazolyl, etc.) bonded via a nitrogen atom of the heterocycle to the remaining part of the molecule, whereas in the present compounds (I) the pyrazole is bonded via carbon. In view of **D2** or **D3** as relevant state of the art the problem underlying the application is seen in providing further 5-LO inhibitors. In the prior art compounds the attachment of the heteroaryl moieties via N appears to be an essential technical feature, and according to **D3** a replacement of N-bonded imidazolyl with N-bonded pyrazolyl results in a loss of in vitro potency (table 4, compound 5; and section 4.2). The replacement of a N-bonded heteroaryl moiety of the prior art compounds with the present C-bonded pyrazolyl is neither suggested by the **D2** and **D3** nor does it appear obvious that the present compounds would retain the desired activity. In view of **D2** and **D3**, the claims 1-14 appear to involve an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2008/065493 A	05.06.2008	14.11.2007	27.11.2006

D1 discloses the compounds (I) which are excluded from the present claims.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 The term "alkyl" in claim 1 does not include cycloalkyl, contrary to what is defined on page 3 of the description (Rule 10.1(e) PCT). This inconsistency between claim and description implies that the subjected for which protection is sought may be different from what is defined in the claim, thereby resulting in a lack of clarity of the claim (Article 6 PCT).
- 2 The term "5-LO mediated disease" has no clear meaning and renders the claims

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/054873



10-12 unclear (Article 6 PCT). The objection could be overcome by introducing the list of diseases of claim 13 into claims 10-12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/054873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/12 C07D405/14 A61K31/4155 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2008/065493 A (PFIZER PROD INC [US]; GRANETO MATTHEW J [US]; MADDUX TODD MICHAEL [US]) 5 June 2008 (2008-06-05) Abstract; claims; examples.	1-14
Y	WO 96/11911 A (PFIZER [US]; PFIZER PHARMA [JP]; STEVENS RODNEY W [JP]; MANO TAKASHI []) 25 April 1996 (1996-04-25) cited in the application Abstract; claims; examples.	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2009

Date of mailing of the international search report

11/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5810 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/054873

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MANO ET AL.: "5-Lipoxygenase inhibitors: convenient synthesis of 4-[3-(4-heterocyclylphenylthio)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4- carboxamide analogues" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 15, no. 10, 16 May 2005 (2005-05-16), pages 2611-2615, XP025314339 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2005-05-16] Introduction; figure 1; scheme 2, products 22 and 5; page 2614, section 4.2. -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/054873

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008065493	A	05-06-2008	AR 063924 A1	25-02-2009
			CL 34032007 A1	04-07-2008
			US 2008125474 A1	29-05-2008
			UY 30743 A1	03-07-2008
WO 9611911	A	25-04-1996	AT 198474 T	15-01-2001
			AU 681520 B2	28-08-1997
			AU 2417495 A	06-05-1996
			BG 61768 B1	29-05-1998
			BG 100070 A	31-05-1996
			CA 2202057 A1	25-04-1996
			CN 1169722 A	07-01-1998
			CZ 9701177 A3	17-06-1998
			DE 69519804 D1	08-02-2001
			DE 69519804 T2	19-04-2001
			DK 787127 T3	05-02-2001
			EP 0787127 A1	06-08-1997
			ES 2153033 T3	16-02-2001
			FI 971632 A	17-04-1997
			GR 3035471 T3	31-05-2001
			HU 77363 A2	30-03-1998
			IL 115581 A	28-10-1999
			JP 11507322 T	29-06-1999
			KR 100239930 B1	02-03-2000
			LV 11468 A	20-08-1996
			NO 971773 A	17-06-1997
			NZ 285163 A	26-08-1998
			PL 319727 A1	18-08-1997
			RU 2136666 C1	10-09-1999
			SI 9500392 A	31-08-1996
			SK 128795 A3	03-07-1996
			TR 960320 A2	21-06-1996
			TW 411339 B	11-11-2000
			ZA 9508748 A	17-04-1997



No. 10-063358-00000-0000

Fecha: 2010-05-26 17:01:32
Tra. 11 PATENTE(YII)
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Lve: 378 FASENACIONALI
Folios: 367

S

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 436/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 436/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 063358
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/054873
	Fecha inicio fase nacional	26/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 08944

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **16 JUL. 2010**
adpa11



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

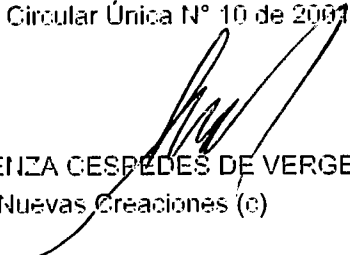
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 063358
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/054873
	Fecha inicio fase nacional	26/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08945

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUL. 2010
adpa11