



Organización y  
Digitalización CSA Ltda



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

**PCT**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

**08-125935**

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/38

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 NOV. 2008

(FORMA P 10)

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
 No. 08-125935-00000-0000  
 Fecha: 2008-11-26 16:29:49 Dep. 2020 NUECREACION  
 Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
 Act 411 PRESENTACION Folios: 179

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

### SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House,  
 Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex  
 UB6 0NN, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,  
 Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐  
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,  
 Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐  
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BARNETT, Heather, Anne; CAMPBELL, Ian, Baxter; COE, Diane, Mary;  
 COOPER, Anthony, William, James; INGLIS, Graham, George, Adam; JONES,  
 Haydn, Terence; KEELING, Steven, Philip; MACDONALD, Simon, John, Fawcett;  
 MCLAY, Iain, McFarlane; SKONE, Philip, Alan; WEINGARTEN, Gordon, Gad y  
 WOOLVEN, James, Michael.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1  
 2NY.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/055724

Fecha: 11/06/07

Publicación Internacional No. WO 2007/144327 A3

Fecha: 21/12/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE  
 GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/38

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

12/06/06

0611587.7

GB

20/12/06

0625457.7

GB

29/05/07

0710217.1

⑨

Comprobante de Pago No. 08-91,875

Fecha: Noviembre 25 de 2008

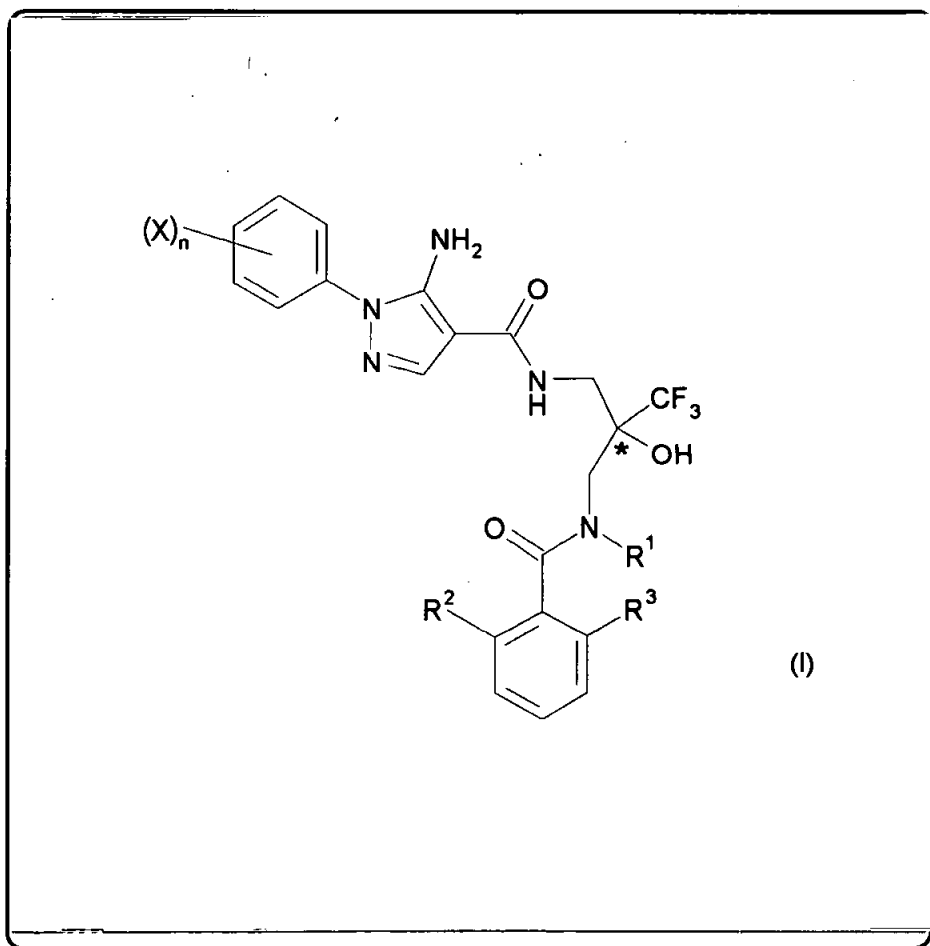
10

## 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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda, Publicación y Opinión Escrita.

11

## FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

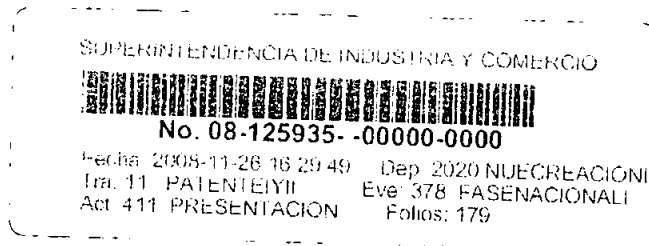
FIRMA:

*Alicia Lloreda Ricaurte*

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,875  
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 80211891 | 25/11/2008 | 5,703,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                                 |
|-------|-------------|-------------|------------------------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00 |
|       |             |             | TOTAL : \$ 501,000.00                          |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440  
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO  
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

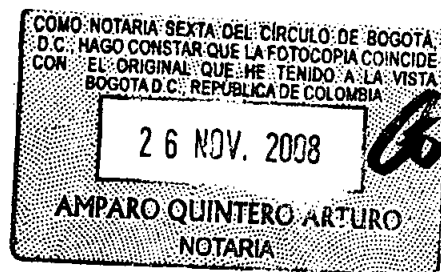
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

258650  
*Ana Escobar*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 SET -3 P 12 12

*mes*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA  
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

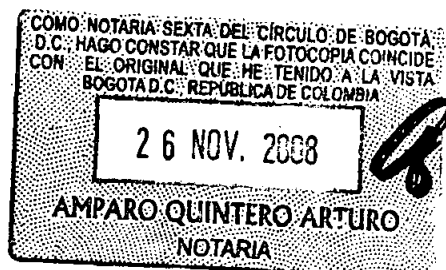
Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

**Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país.** Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177  
*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

**CERTIFICO:**

**QUE** es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

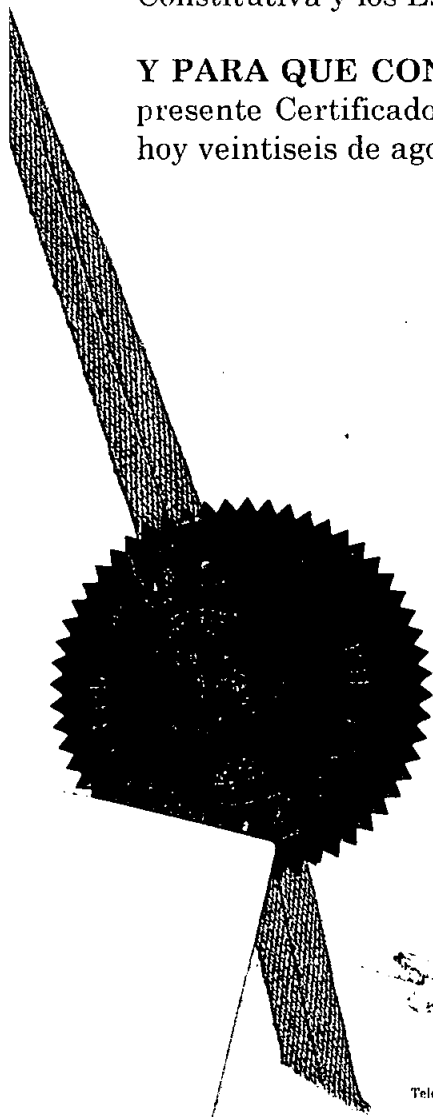
**QUE** el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

**Y QUE** los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

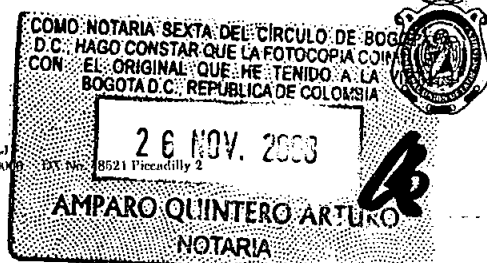
**Y PARA QUE CONSTE** donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



**Martin Emil BUCHNER**  
Notario Público de Londres, Inglaterra



DE PINNA  
35 Piccadilly London W1J 0LJ  
Telephone: +44 (0)20 7208 2000 Facsimile: +44 (0)20 7208 0000



**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 **Martin E Buchner**  
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 August 2004**

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 **G499865**

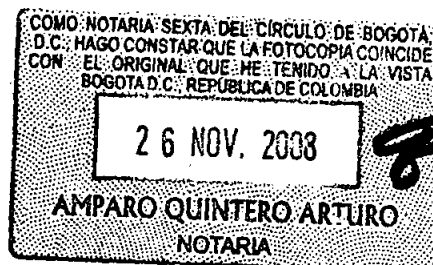
9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



*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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales.

con domicilio en **Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford Middlesex UB6 0NN  
Inglaterra**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para protocolizar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier otro que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

hecho y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford Middlesex UB6 0NN  
Great Britain**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

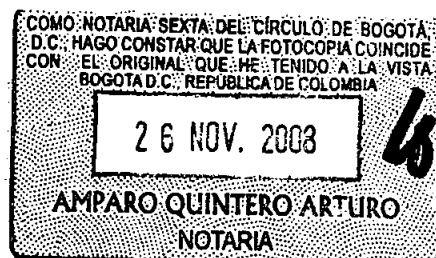
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and  
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



**LLOREDA & CIA. S.A.**

**ABOGADOS**

**CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO**

**APARTADO AEREO 12304**

**FAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704**

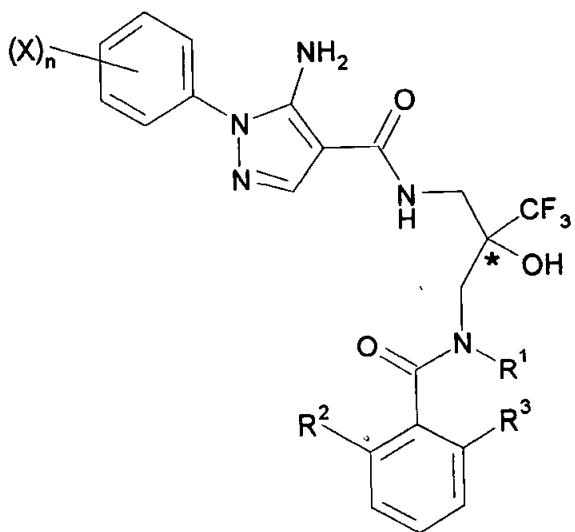
**BOGOTA, D.C. - COLOMBIA**

**GLAXO GROUP LIMITED**

**SOLICITUD DE PATENTE PCT**

**SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/EP2007/055724**

**ARTE FINAL (1)**



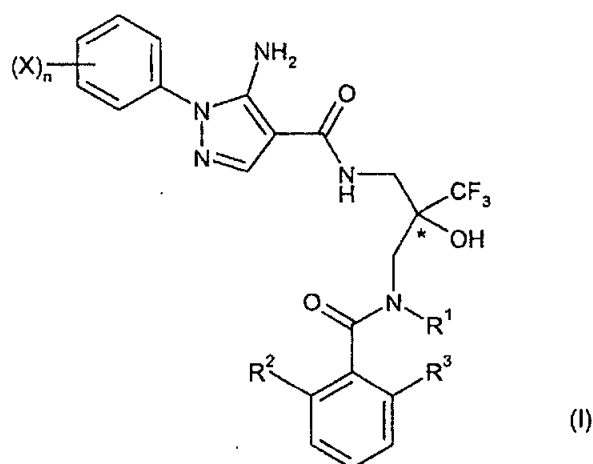
(I)

|                                                                           |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21) N° de solicitud:                                                      | (51) Int Cl:                                                                              | C07D 231/38                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 22) Fecha de solicitud: 26-11-08                                          | (71) Solicitante(s)                                                                       | GLAXO GROUP LIMITED                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 30) Prioridad (31) <b>No. Prioridad</b> 32) <b>Fecha</b> (33) <b>País</b> | (72) Inventor(es)                                                                         | BARNETT, Heather, Anne; CAMPBELL, Ian, Baxter; COE, Diane, Mary; COOPER, Anthony, William, James; INGLIS, Graham, George, Adam; JONES, Haydn, Terence; KEELING, Steven, Philip; MACDONALD, Simon, John, Fawcett; MCLAY, Iain, McFarlane; SKONE, Philip, Alan; WEINGARTEN, Gordon, Gad y WOOLVEN, James, Michael. |
| 0611587.7 12-06-06<br>0625457.7 20-12-06<br>0710217.1 29-05-07            | (74) Apoderado:                                                                           | ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 35) Fecha limite inicio fase nacional: 12-01-09                           | (87) Publicación internacional                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                 | Fecha:                                                                                    | 21/12/07                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Fecha de presentación de la solicitud: 11/06/07                           | N° publicación:                                                                           | WO 2007/144327 A3                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| No. de solicitud PCT/EP2007/055724                                        |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 34) Titulo:                                                               | "DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO" |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



\* = centro quiral

en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y 2-fluoroetilo;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre bromo, cloro, flúor, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCHF<sub>2</sub>, o R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2,

cuando n es 1, X se selecciona entre cloro y flúor, y

cuando n es 2, cada X es flúor;

o una sal o solvato del mismo.

N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26/11/08

Clasificación Internacional : C07D 231/38

Solicitante(s) **GLAXO GROUP LIMITED**

Inventor(es) BARNETT, Heather, Anne; CAMPBELL, Ian, Baxter; COE, Diane, Mary; COOPER, ony, William, James; INGLIS, Graham, George, Adam; JONES, Haydn, Terence; KEELING, an, Philip; MACDONALD, Simon, John, Fawcett; MCLAY, Iain, McFarlane; SKONE, Philip, Alan; VGARTEN, Gordon, Gad y WOOLVEN, James, Michael.

Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

| Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|-----------|--------------------|------------|-----------|
|           | 0611587.7          | 12-06-06   | GB        |
|           | 0625457.7          | 20-12-06   | GB        |
|           | 0710217.1          | 29-05-07   | GB        |

Fecha límite inicio fase nacional: 12-01-09

Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 11/06/07

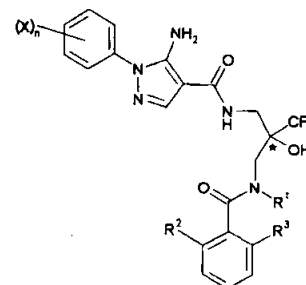
No. De solicitud **PCT/EP2007/055724**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **21/12/07**

No. Publicación : **WO 2007/144327 A3**

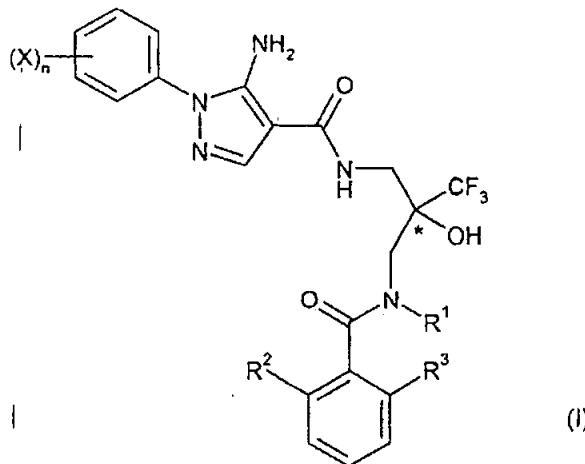
**Título: "DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO"**



Resumen:

Indicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



\* = centro quiral

en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y 2-fluoroetilo;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre bromo, cloro, flúor, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCHF<sub>2</sub>, o R<sup>2</sup> e

SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2,

cuando n es 1, X se selecciona entre cloro y flúor, y

cuando n es 2, cada X es flúor;

o una sal o solvato del mismo.



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26/11/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 231/38

(71) Solicitante(s) **GLAXO GROUP LIMITED**

(72) Inventor(es) BARNETT, Heather, Anne; CAMPBELL, Ian, Baxter; COE, Diane, Mary; COOPER, Anthony, William, James; INGLIS, Graham, George, Adam; JONES, Haydn, Terence; KEELING, Steven, Philip; MACDONALD, Simon, John, Fawcett; MCLAY, Iain, McFarlane; SKONE, Philip, Alan; WEINGARTEN, Gordon, Gad y WOOLVEN, James, Michael.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

| (30) Prioridad | (31) <b>No. Prioridad</b> | (32) <b>Fecha</b> | (33) <b>País</b> |
|----------------|---------------------------|-------------------|------------------|
|                | 0611587.7                 | 12-06-06          | GB               |
|                | 0625457.7                 | 20-12-06          | GB               |
|                | 0710217.1                 | 29-05-07          | GB               |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-01-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 11/06/07

No. de solicitud **PCT/EP2007/055724**

(87) Publicación internacional

Fecha: **21/12/07**

N° publicación: **WO 2007/144327 A3**

(54) Título: "DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO"

10

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

|                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                 |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>To:</b><br>GLAXOSMITHKLINE<br>Attn: Gladwin, Amanda Rachel<br>Corporate Intellectual Property<br>(CN925.1)<br>980 Great West Road<br>Brentford, Middlesex<br>TW8 9GS<br>GRANDE BRETAGNE |  | NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF<br>THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND<br>THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL<br>SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION<br>(PCT Rule 44.1) |  |
| GlaxoSmithKline<br>Corporate IP<br>Received BRENTFORD<br>21 FEB 2008                                                                                                                       |  | Date of mailing<br>(day/month/year)<br>21/02/2008                                                                                                                               |  |
| Applicant's or agent's file reference<br>SCH/PB62003                                                                                                                                       |  | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below                                                                                                                                 |  |
| International application No.<br>PCT/EP2007/055724                                                                                                                                         |  | International filing date<br>(day/month/year)<br>11/06/2007                                                                                                                     |  |
| Applicant<br>GLAXO GROUP LIMITED                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                 |  |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**  
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

**For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.**

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an International preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Name and mailing address of the International Searching Authority<br> European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Chantal Gottar |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

(See notes on accompanying sheet)

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for International preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

**The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.**

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

**The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

GlaxoSmithKline  
Corporate IP  
Received BRENTFORD

21 FEB 2008

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                   |        |             |
|-------------------|--------|-------------|
| ATTY:             | ADMIN: |             |
| IPM: N/A          | ON     | UPDATED ON: |
| ATTY CHECKED/FILE |        |             |

|                                                      |                                                                                                  |                                                         |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>SCH/PB62003 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/EP2007/055724   | International filing date (day/month/year)<br>11/06/2007                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>12/06/2006 |
| Applicant<br><br>GLAXO GROUP LIMITED                 |                                                                                                  |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the International application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant  
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHENYL-PYRAZOLE DERIVATIVES AS NON-STEROIDAL GLUCOCORICOID RECEPTOR LIGANDS.

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/055724

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                   |                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D231/38 A61K31/415                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |                                                                  |
| 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)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                   |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                | Relevant to claim No.                                            |
| P,A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | WO 2007/000334 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BARKER MICHAEL DAVID [GB]; HOUSE DAVID [GB]; JON) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1-22 | 1-50,52, 55,56                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 2005/030213 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; BEKKALI YOUNES [US]; BETAGERI RAJASH) 7 April 2005 (2005-04-07) claims 1-25   | 1-50,52, 55,56                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 03/037352 A (PFIZER PROD INC [US]; MINICH MARTHA LOU [US]; SAKYA SUBAS MAN [US]) 8 May 2003 (2003-05-08) claims 1-15           | 1-50,52, 55,56                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -----<br>-/--                                                                                                                     |                                                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                   |                                                                  |
| <b>* Special categories of cited documents :</b><br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* 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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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.<br>*&* document member of the same patent family |                                                                                                                                   |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>15 November 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report<br>21/02/2008 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   | Authorized officer<br>Kyriakakou, Georgia                        |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/055724

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
| A                                                    | WO 2004/071389 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BARKER MICHAEL DAVID [GB]; DEMAINE DEREK ANTHONY) 26 August 2004 (2004-08-26)<br>claims 1-29<br>-----                                                                                                                                                                                                                   | 1-50,52,<br>55,56     |
| A                                                    | WO 00/32584 A (SCHERING AG [DE]; LEHMANN MANFRED [DE]; KROLIKIEWICZ KONRAD [DE]; SKUB) 8 June 2000 (2000-06-08)<br>claims 1-26<br>-----                                                                                                                                                                                                                         | 1-50,52,<br>55,56     |
| A                                                    | BETAGERI ET AL: "Trifluoromethyl group as a pharmacophore: Effect of replacing a CF3 group on binding and agonist activity of a glucocorticoid receptor ligand"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB,<br>vol. 15, no. 21,<br>1 November 2005 (2005-11-01), pages<br>4761-4769, XP005088215<br>ISSN: 0960-894X<br>the whole document<br>----- | 1-50,52,<br>55,56     |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2007/055724

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 38-46 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
  
1-50, 52, 55, 56

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. claims: 1-50,52,55,56

Compounds of formula (I), pharmaceutical compositions comprising the said compounds, process for their preparation and intermediates of formula (II),(III),(IV),(VII), (X),(XI)

---

## 2. claims: 51,53,61

Compounds of formula (VI), (VIII), (XVIII)

---

## 3. claims: 57,58

Compounds of Formula (XII), (XIII)

---

## 4. claims: 54,59,60

Compounds of formula (IX), (XIV),(XVI)

---

## 5. claims: 62,63,64

Compounds of formula (XIX),(XX),(XXI)

---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/055724

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2007000334 A                           | 04-01-2007          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| WO 2005030213 A                           | 07-04-2005          | AU 2004275757 A1<br>BR PI0414591 A<br>CA 2539909 A1<br>EP 1673088 A1<br>JP 2007506750 T<br>KR 20060115858 A<br>MX PA06002880 A<br>UY 28526 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 07-04-2005<br>07-11-2006<br>07-04-2005<br>28-06-2006<br>22-03-2007<br>10-11-2006<br>05-06-2006<br>29-04-2005                                                                                                                                                                                                                                                             |
| WO 03037352 A                             | 08-05-2003          | AT 314853 T<br>BR 0204551 A<br>CA 2410364 A1<br>DE 60208509 T2<br>EP 1308161 A1<br>ES 2252398 T3<br>JP 2003183259 A<br>MX PA02010781 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 15-02-2006<br>08-06-2004<br>02-05-2003<br>10-08-2006<br>07-05-2003<br>16-05-2006<br>03-07-2003<br>07-05-2003                                                                                                                                                                                                                                                             |
| WO 2004071389 A                           | 26-08-2004          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| WO 0032584 A                              | 08-06-2000          | AT 285405 T<br>AU 762735 B2<br>AU 1976000 A<br>BG 105527 A<br>BR 9915755 A<br>CA 2352367 A1<br>CN 1334809 A<br>CZ 20011866 A3<br>DE 19856475 A1<br>EA 3299 B1<br>EE 200100283 A<br>EP 1133486 A2<br>ES 2235543 T3<br>HK 1043592 A1<br>HR 20010483 A2<br>HR 20010483 B1<br>HU 0104578 A2<br>JP 2002531446 T<br>NO 20012562 A<br>NZ 511950 A<br>PL 348329 A1<br>PT 1133486 T<br>SK 7212001 A3<br>UA 73102 C2<br>US 6323199 B1<br>ZA 200105280 A | 15-01-2005<br>03-07-2003<br>19-06-2000<br>28-02-2002<br>28-08-2001<br>08-06-2000<br>06-02-2002<br>12-09-2001<br>31-05-2000<br>24-04-2003<br>15-08-2002<br>19-09-2001<br>01-07-2005<br>03-06-2005<br>31-12-2003<br>31-08-2007<br>29-04-2002<br>24-09-2002<br>26-07-2001<br>19-12-2003<br>20-05-2002<br>29-04-2005<br>04-02-2003<br>15-10-2001<br>27-11-2001<br>26-06-2002 |

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2007/144327 A3

- (51) International Patent Classification:  
C07D 231/38 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/EP2007/055724
- (22) International Filing Date: 11 June 2007 (11.06.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
0611587.7 12 June 2006 (12.06.2006) GB  
0625457.7 20 December 2006 (20.12.2006) GB  
0710217.1 29 May 2007 (29.05.2007) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARNETT, Heather, Anne** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **CAMPBELL, Ian, Baxter** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **COE, Diane, Mary** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **COOPER, Anthony, William, James** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **INGLIS, Graham, George, Adam** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **JONES, Haydn, Terence** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **KEELING, Steven, Philip** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY

(GB). **MACDONALD, Simon, John, Fawcett** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **MCLAY, Iain, McFarlane** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **SKONE, Philip, Alan** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **WEINGARTEN, Gordon, Gad** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **WOOLVEN, James, Michael** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

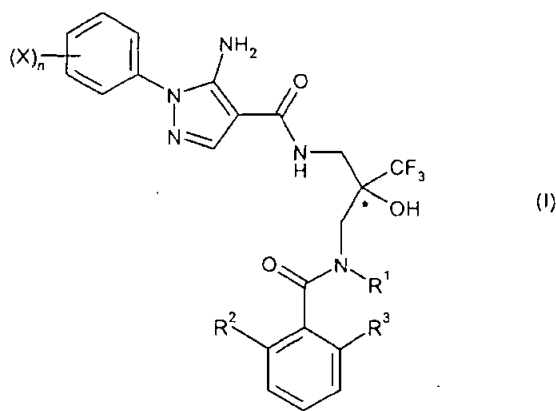
(74) Agents: **GLADWIN, Amanda, Rachel et al.**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: PHENYL-PYRAZOLE DERIVATIVES AS NON-STEROIDAL GLUCOCORICOID RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I): a process for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising the compounds and the preparation of said compositions, to intermediates and to use of the compounds for the manufacture of a medicament for therapeutic treatment, particularly for the treatment of inflammation, allergy and/or auto-immune conditions.

WO 2007/144327 A3



**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*

**(88) Date of publication of the international search report:**

10 April 2008

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

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/EP2007/055724

International filing date (day/month/year)  
11.06.2007

Priority date (day/month/year)  
12.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D231/38 A61K31/415

Applicant  
GLAXO GROUP LIMITED

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-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Kyriakakou, Georgia

Telephone No. +49 89 2399-7835



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2007/055724

---

**Box No. I 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/EP2007/055724

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 38-46 (in respect of industrial applicability), 51, 53, 54, 57-64

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 38-46 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 51, 53, 54, 57-64
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2007/055724

**Box No. IV Lack of unity of invention**

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
  - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
  - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
  - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
  - ☒ not complied with for the following reasons:  
**see separate sheet**
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
  - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-50, 52, 55, 56

**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>1-50, 52, 55, 56</u>        |
|                               | No: Claims  |                                |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-50, 52, 55, 56</u>        |
|                               | No: Claims  |                                |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-37, 47-50, 52, 55, 56</u> |
|                               | No: Claims  |                                |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2007/055724

---

**Box No. VI Certain documents cited**

---

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 38-46 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item IV**

**Lack of unity of invention**

This Authority considers that there are 5 inventions covered by the claims indicated as follows:

- I: Claims 1-50, 52, 55, 56 directed to compounds of formula (I), pharmaceutical compositions comprising the said compounds, process for their preparation and intermediates of formula (II), (III), (IV), (VII), (X), (XI)
- II: Claims 51, 53, 61 directed to compounds of formula (VI), (VIII), (XVIII)
- III: Claims 57, 58 directed to compounds of formula, (XII), (XIII)
- IV: Claims 54, 59, 60 directed to compounds of formula (IX), (XIV), (XVI)
- V: Claims 62, 63, 64 directed to compounds of formula (XIX), (XX), (XXI)

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The present claims 1-50, 52, 55 and 56 relate to phenylpyrazole derivatives and their use as non steroidal glucocorticoid receptor ligands, a process of their preparation and intermediate compounds, which are structurally close to the endproducts and they contribute to the essential structural features of the said end products. The said intermediates were made available with a view to obtain the claimed end products, and are therefore integrated into a single inventive concept.

The other inventions (2-5) relate to intermediate compounds which have different structural features. The said compounds do not contribute to the essential structural feature of the endproducts and could also be used for the preparation of several other compounds. Furthermore for claims directed to different intermediates for different structural parts of the final product, unity is not regarded as being present between the intermediates.

In conclusion, the groups of claims are not linked by common or corresponding special technical features and define 5 different inventions not linked by a single general inventive

concept.

The application, hence does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

As the applicant has not had a search report drawn up on the other inventions, the application will be prosecuted on the basis of the invention in respect of which a search has already been carried out, in other words the claims relating to the first invention.

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/030213 A

D2: WO 03/037352 A

D3: WO 2004/071389 A

D4: WO 00/32584 A

D5: BETAGERI ET AL: "Trifluoromethyl group as a pharmacophore: Effect of replacing a CF<sub>3</sub> group on binding and agonist activity of a glucocorticoid receptor ligand" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 21, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 4761-4769,

**2. Novelty(Art.33(2)PCT)**

2.1 The present claims 1-48 relate to phenylpyrazole derivatives, their preparation and their use for the treatment of inflammation, allergy and/or autoimmune conditions.

The prior art documents D1 -D5 disclose compounds which differ in several structural features from the claimed compounds.

2.2 The intermediate compounds subject matter of claims 49,50,55 and 56 are not disclosed in the prior art.

The subject matter of the present claims 1-50 and 55, 56 can therefore be considered to be novel.

**3. Inventive step(Art.33(\*)PCT)**

3.1 The object of the present invention is to provide non-steroidal glucocorticod receptor binding compounds useful for the preparation of medicament for the treatment of

inflammation, allergy and /or autoimmune diseases.

3.2 The application describes the synthesis of certain phenylpyrazole derivatives(I) and provides assay protocols for the evaluation of the biological activity of the compounds. Furthermore it provides experimental data(pages 124-129) which show that the claimed comounds have the allegeg pharmacological activity.

3.3 The prior art documents D1-D5 which disclose compounds having the same pharmacological activity are considered to be especially relevant for the assessment of inventive step. The compounds disclosed in the said documents differ in several structural features from the claimed compounds. Due to the structural differences between the present compounds and the compounds of the relevant prior art, it does not appear obvious that the skilled person wishing to provide further compounds of the desired activity would consider the present compounds as alternatives of the compounds of the said prior art. An inventive step can therefore be acknowledged for the present claims 1-48.

3.4 The intermediate compounds subject matter of the claims 49, 50, 55 and 56 are considered as inventive due to the inventiveness of the final compounds.

**Re Item VI**

**Certain documents cited**

Certain published documents

| Application No<br>Patent No | Publication date<br>(day/month/year) | Filing date<br>(day/month/year) | Priority date (valid claim)<br>(day/month/year) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| WO 2007000334               | 04. 01. 2007                         | 27. 06. 2006                    | 29. 06. 2005                                    |

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

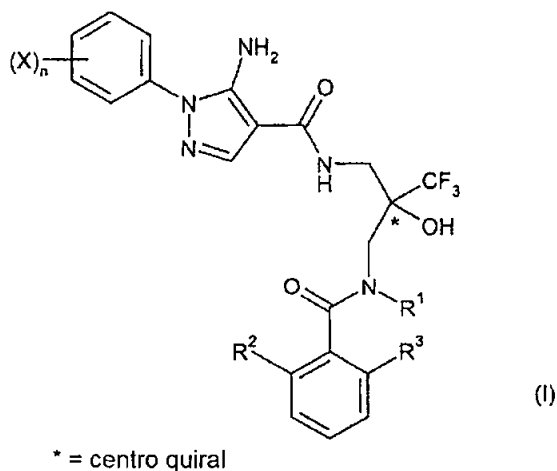
|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| General information                                       | For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Amending claims under Art. 19 PCT                         | Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Filing a demand for international preliminary examination | <p>In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).</p> <p>If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).</p> |
| Filing informal comments                                  | After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| End of the international phase                            | At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Relevant PCT Rules and more information                   | Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE  
GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los  
compuestos y la preparación de dichos compuestos, intermedios y uso de los  
10 compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento  
terapéutico, particularmente para el tratamiento de inflamación, alergia y/o  
afecciones autoinmunes.

## DERIVADOS DE FENIL-PIRAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES NO ESTEROIDEO

La presente invención se refiere a compuestos que se unen al receptor de glucocorticoides no esteroideo y a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a la preparación de dichos compuestos, a intermedios y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico, particularmente para el tratamiento de inflamación, alergia y/o afecciones autoinmunes.

Los receptores nucleares son una clase de proteínas relacionadas estructuralmente implicadas en la regulación de la expresión de genes. Los receptores de hormonas esteroideas son un subconjunto de esta familia cuyos ligandos naturales comprenden típicamente esteroides endógenos tales como estradiol (receptor de estrógenos), progesterona (receptor de progesterona) y cortisol (receptor de glucocorticoides). Los ligandos sintetizados por el ser humano para estos receptores juegan un papel importante en la salud humana, en particular el uso de agonistas de glucocorticoides para tratar una amplia serie de afecciones inflamatorias.

Los glucocorticoides ejercen sus acciones en el receptor de glucocorticoides (GR) a través de al menos dos mecanismos intracelulares, transactivación y transrepresión (véase: Schacke, H., Docke, W-D. & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**: 23-43; Ray, A., Siegel, M.D., Prefontaine, K.E. & Ray, P. (1995) *Chest* **107**: 139S; y König, H., Ponta, H., Rahmsdorf, H.J. & Herrlich, P. (1992) *EMBO J* **11**: 2241-2246). La transactivación implica la unión directa del receptor de glucocorticoides a distintos elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) de ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de los promotores génicos, aumentando normalmente, pero no siempre, la transcripción del producto génico corriente abajo. Recientemente, se ha demostrado que el GR también puede regular la expresión génica a través de una ruta adicional (transrepresión) en la que el GR no se une directamente al ADN. Este mecanismo implica la interacción del GR con otros factores de transcripción, en particular NF $\kappa$ B y AP1, conduciendo a la inhibición de su actividad pro-transcripcional (Schacke, H., Docke, W-D. & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**: 23-43; y Ray, A., Siegel, M.D., Prefontaine, K.E. & Ray, P. (1995) *Chest* **107**: 139S). Muchos de los genes implicados en la respuesta inflamatoria se activan transcripcionalmente a través de las rutas de NF $\kappa$ B y AP1 y, por lo tanto, la inhibición de esta ruta por

glucocorticoides puede explicar su efecto anti-inflamatorio (véase: Barnes, P.J. & Adcock, I. (1993) *Trend Pharmacol Set* **14**: 436-441; y Cato, A.C. & Wade, E. (1996) *Bioessays* **18**: 371-378).

A pesar de la eficacia de los glucocorticoides para tratar una amplia serie de  
5 afecciones, varios efectos secundarios están asociados con aumentos patológicos  
en el cortisol endógeno o con el uso de glucocorticoides exógenos, y  
particularmente administrados por vía sistémica. Éstos incluyen reducción en la  
densidad mineral ósea (Wong, C.A., Walsh, L.J., Smith, C.J. et al. (2000) *Lancet*  
**355**: 1399-1403), retraso del crecimiento (Allen, D.B. (2000) *Allergy* **55**: supl. 62,  
10 15-18), contusiones cutáneas (Pauwels, R.A., Lofdahi, C.G. Latinen. LA. et al.  
(1999) *N Engl J Med* **340**: 1948-1953), desarrollo de cataratas (Cumming, R.G.,  
Mitchell, P. & Leeder, S.R. (1997) *N Engl J Med* **337**: 8-14) y alteración de la  
regulación del metabolismo de lípidos y de glucosa (Faul, J.L., Tormey, W., Tormey,  
V. & Burke, C. (1998) *BMJ* **317**: 1491; y Andrews, R.C. & Walker, B.R. (1999) *Clin*  
15 *Sci* **96**: 513-523). Los efectos secundarios normalmente son suficientemente graves  
como para limitar la dosis de glucocorticoides que puede usarse para tratar la  
patología subyacente, lo cual reduce la eficacia del tratamiento.

Se ha sugerido que una activación excesiva de la ruta de transactivación-  
GRE puede mediar algunos de estos efectos secundarios (véase Schacke, H.,  
20 Docke, W-D. & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**: 23-43). El  
desarrollo de glucocorticoides que modulan selectivamente la ruta de transrepresión  
en comparación con la ruta de transactivación, por lo tanto, puede tener un índice  
terapéutico superior anti-inflamatorio con respecto a los efectos secundarios,  
permitiendo un tratamiento más eficaz y más seguro para el paciente. Esta nueva  
25 clase de glucocorticoides podría usarse para tratar de manera más eficaz y más  
segura el espectro total de enfermedades tratado actualmente por los  
glucocorticoides en uso.

Los glucocorticoides conocidos actuales han resultado útiles en el  
tratamiento de inflamación, rechazo de tejidos, autoinmunidad, diversas  
30 malignidades tales como leucemias y linfomas, síndrome de Cushing, fiebre  
reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de líneas de  
células mieloides, proliferación inmune/apoptosis, supresión y regulación del eje  
HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citoquinas Th1/Th2,  
enfermedad renal crónica, hipercalcemia, hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal  
35 aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal

secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia, síndrome de Little, alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus eritematoso discoide, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide buloso, dermatomiositis, herpes gestationis, fascitis eosinofílica, policondritis recidivante, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, liquen plano, dermatitis exfoliativa, eritema nodosum, acné, hirsutismo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y linfoma cutáneo de células T.

Los glucocorticoides son especialmente útiles en patologías que implican una inflamación sistémica, tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis estacional, rinitis alérgica, rinitis vasomotora, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmune, trasplante de órganos, hepatitis y cirrosis. Los glucocorticoides también se han usado como inmunoestimulantes y represores y como agentes para curar heridas y reparar tejidos.

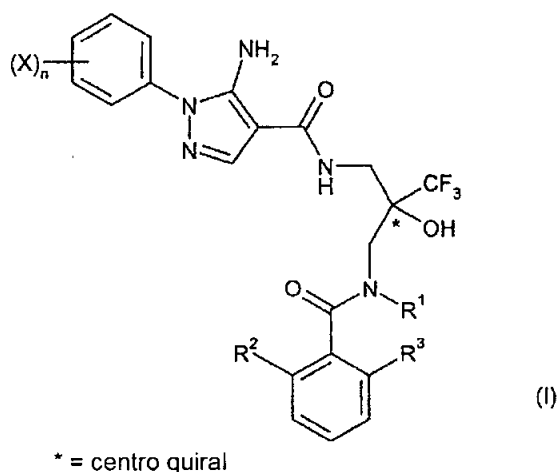
Varias afecciones en las que un componente clave de la patología es una inflamación dentro del sistema nervioso central (SNC) actualmente se están tratando con altas dosis de agentes glucocorticoides. Se entiende que estas altas dosis se requieren principalmente porque los agentes esteroideos se retiran de forma activa del cerebro por transportadores específicos y, por lo tanto, deben conseguirse altas concentraciones sistémicas para alcanzar dosis terapéuticas dentro del SNC. Los agentes que mostraron una mayor predisposición a repartirse en el cerebro permitirían conseguir estas concentraciones terapéuticas dentro del SNC con una reducción significativa en la carga sistémica de glucocorticoides, dando como resultado un menor riesgo de los efectos sistémicos conocidos de glucocorticoides (tales como osteoporosis, diabetes, miopatía, disminución del espesor de la piel y aumento de peso).

Las afecciones inflamatorias o autoinmunes del sistema nervioso en las que esta estrategia puede resultar valiosa incluyen, pero sin limitación, la esclerosis múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo

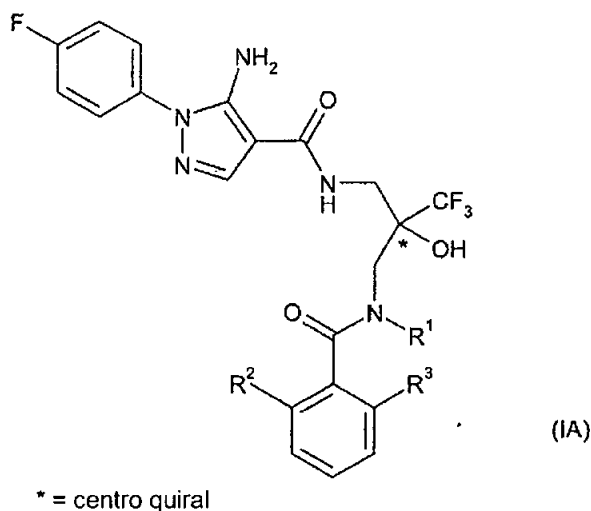
meningioma, linfoma y meningitis maligna, y traumatismos y enfermedades infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis. Otras afecciones incluyen lesión en la médula espinal y lesiones cerebrales, por ejemplo después de un infarto (ictus).

- 5 Sigue existiendo la necesidad de encontrar compuestos adicionales que se unan al receptor de glucocorticoides.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



- 10 en la que  
R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y 2-fluoroetilo;  
cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre bromo, cloro, flúor, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCHF<sub>2</sub>, o R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2,  
15 cuando n es 1, X se selecciona entre cloro y flúor, y  
cuando n es 2, cada X es flúor;  
y sales y solvatos de los mismos (en lo sucesivo "compuestos de la invención").  
En una realización más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA):



en la que

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo; y

cuando  $R^1$  es hidrógeno o metilo, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona

5 independientemente entre cloro y flúor, o

cuando  $R^1$  es etilo, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre cloro y flúor, o

$R^2$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  y  $R^3$  es hidrógeno;

y sales y solvatos de los mismos.

10 Cada uno de los compuestos de fórmula (I) contiene un centro quiral y existen dos posibles enantiómeros de cada compuesto de fórmula (I).

Las expresiones Enantiómero 1 y Enantiómero 2 se usan en este documento para indicar los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I), basándose en el orden de su elución usando la metodología de cromatografía quiral descrita en este documento. Enantiómero 1 se refiere al primer enantiómero en eluir, y Enantiómero 2 se refiere al segundo enantiómero en eluir.

15 Se apreciará por los especialistas en la técnica que aunque el tiempo de retención absoluto de la cromatografía puede ser variable, el orden de elución permanece inalterado cuando se emplean la misma columna y las mismas condiciones. Sin embargo, el uso de una columna de cromatografía diferente y de condiciones diferentes puede alterar el orden de elución.

20 Se apreciará por los especialistas en la técnica que al menos un isómero (por ejemplo, un enantiómero del racemato) tiene la actividad descrita. Los otros isómeros pueden tener una actividad similar, menor actividad, ninguna actividad o

pueden tener alguna actividad antagonista en un ensayo funcional.

Puede preferirse una mezcla de enantiómeros, tal como una mezcla racémica. De esta manera, en una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es la mezcla racémica (el racemato).

5            Como alternativa, puede preferirse un enantiómero unitario, por ejemplo el enantiómero 1. De esta manera, en una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero 1. En una realización más de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero 2.

10           Se apreciará por los especialistas en la técnica que, para los compuestos de fórmula (I) en la que la rotación del enlace arilo-carbonilo se hace menos sencilla debido a la sustitución *orto* sobre el anillo aromático, por ejemplo cuando R<sup>1</sup> es metilo o etilo, R<sup>2</sup> es cloro y R<sup>3</sup> es flúor, puede observarse un eje de asimetría, introduciendo de esta manera atropisomería en el compuesto y creando la posibilidad de cuatro isómeros denominados atropisómero 1, enantiómero 1 (A1E1);  
15   atropisómero 1, enantiómero 2 (A1E2); atropisómero 2, enantiómero 1 (A2E1); y atropisómero 2, enantiómero 2 (A2E2). Debe entenderse que cualquier comentario relacionado con la actividad biológica de un isómero o un estereoisómero incluye a estos atropisómeros. Se apreciará por los especialistas en la técnica que cuando no existe una relación 1:1 de atropisómeros, esta relación puede cambiar dependiendo  
20   de la vida media de la interconversión.

             Se apreciará adicionalmente por los especialistas en la técnica que, para los compuestos de fórmula (I) en la que la rotación está restringida alrededor del enlace C(O)-NR<sup>1</sup> debido a la sustitución de la amida, por ejemplo cuando R<sup>1</sup> es etilo o 2-fluoroetilo, pueden observarse rotámeros. Debe apreciarse que cualquier  
25   comentario con respecto a la actividad biológica de un isómero o estereoisómero incluye a estos rotámeros. Se apreciará por los especialistas en la técnica que no puede existir una proporción 1:1 de rotámeros, puesto que la proporción puede cambiar dependiendo de la vida media de la interconversión.

30           Los términos "estereoisómero" e "isómero" como se usan en este documento incluyen enantiómero, atropisómero y/o rotámero.

             Los compuestos de la invención son aglutinantes del receptor de glucocorticoides. Por consiguiente, se ha descubierto que al menos uno de los enantiómeros posibles de cada uno de los compuestos de fórmula (I) se une al receptor de glucocorticoides.

35           Además, parece que al menos uno de los enantiómeros posibles de cada

uno de los compuestos de fórmula (I) tiene actividad agonista del receptor de glucocorticoides. Por consiguiente, al menos uno de los enantiómeros posibles de cada compuesto de fórmula (I) modula el receptor de glucocorticoides. El término "modulador" como se usa en este documento se refiere a un compuesto que se une  
5 al receptor de glucocorticoides y actúa como un agonista, un agonista parcial o un antagonista del receptor de glucocorticoides.

Los compuestos de la invención pueden proporcionar agonismo del receptor de glucocorticoides.

Además, parece que uno o más de los enantiómeros posibles de algunos de  
10 los compuestos de fórmula (I) poseen selectividad ventajosa con respecto al mantenimiento de la actividad de transrepresión reduciendo al mismo tiempo la actividad de transactivación. Se cree que estas observaciones son indicativas de que los compuestos de la invención proporcionan propiedades anti-inflamatorias con menores o ningún efecto secundario grave relacionado.

Ciertos compuestos de la invención pueden mostrar predisposición a la  
15 división en el cerebro. Los agentes que muestran una predisposición superior a la división en el cerebro pueden permitir que se alcancen concentraciones terapéuticas dentro del SNC con una reducción significativa en la carga sistémica de glucocorticoides, dando como resultado un riesgo reducido de los efectos  
20 sistémicos conocidos de los glucocorticoides (tales como osteoporosis, diabetes, miopatía, delgadez de la piel y ganancia de peso).

En una realización,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre metilo y etilo. En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y etilo. En otra realización,  $R^1$  es hidrógeno. En una  
25 realización más,  $R^1$  es etilo.

En una realización, cuando  $R^1$  es hidrógeno o metilo, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre cloro y flúor. En una realización más, cuando  $R^1$  es etilo, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre cloro y flúor, o  $R^2$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  y  $R^3$  es hidrógeno.

En una realización, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es cloro. En otra realización, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es flúor. En otra realización,  $R^2$  es cloro y  $R^3$  es flúor. En otra realización,  $R^2$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  y  $R^3$  es hidrógeno. En otra realización, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es bromo. En una realización más,  $R^2$  es bromo y  $R^3$  es cloro.

En una realización  $R^2$  es flúor y  $R^3$  es bromo. En otra realización,  $R^2$  es cloro  
35 y  $R^3$  es  $-\text{OCHF}_2$ . En otra realización,  $R^2$  y  $R^3$  son los dos  $-\text{CHF}_2$ . En otra realización,

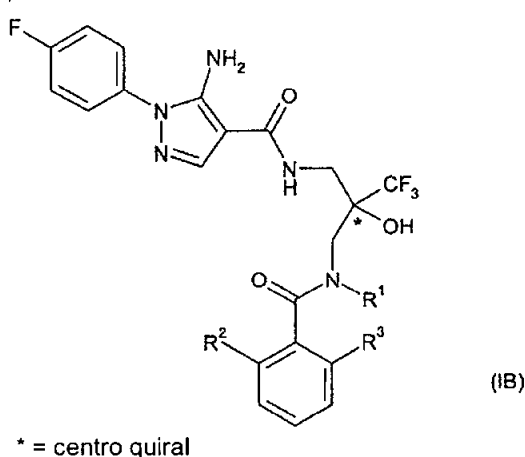
cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre flúor, cloro, bromo, -OCHF<sub>2</sub> y -CHF<sub>2</sub>. En una realización más,  $R^2$  es flúor y  $R^3$  es -OCHF<sub>2</sub>.

En una realización,  $n$  es 1.

En una realización, cuando  $n$  es 1,  $X$  es flúor. En una realización más, el flúor está en la posición *para* sobre el anillo fenilo.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos anteriormente en este documento.

En una realización más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IB):



10

en la que

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno y etilo;

cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre flúor, cloro, bromo, -OCHF<sub>2</sub> y CHF<sub>2</sub>; y

15

sales y solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonyl)(metil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonyl)(metil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-

20

hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonyl)(metil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonyl)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

25

5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonyl)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-

- hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
5 hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
10 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-  
trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-  
trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-  
15 trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
20 5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-[2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
25 hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
30 5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(metil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)(metil)amino)metil)-3,3,3-  
trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-{2-[(etil{[2-(metilsulfonil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-  
35 2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 5-amino-*N*-{2-[(etil{[2-(metilsulfonil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-{2-[(etil{[2-(metilsulfonil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5 5-amino-*N*-[2-({[(2,6-dibromofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-[2-({[(2,6-dibromofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-[2-({[(2,6-dibromofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 10 5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 15 5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 20 5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-(2-({[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 25 5-amino-*N*-(2-({[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-(2-({[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-(2-({[(2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 30 5-amino-*N*-(2-({[(2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-(2-({[(2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 35 5-amino-*N*-(2-({[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil](metil)amino)metil]-3,3,3-

- trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(2-fluoroetil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-(((2-fluoroetil)(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-2-idroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-2-idroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-2-idroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida  
(Enantiómero 1);  
5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-2-idroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida  
(Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis((difluorometil)oxi)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)(metil)amino)metil)-2-idroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(trifluorometil)fenil)carbonil)(metil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-((etil(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2-bromo-6-clorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-((difluorometil)oxi)fenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis((difluorometil)oxi)fenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(trifluorometil)fenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)(2-fluoroetil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)(2-fluoroetil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-(((2-bromo-6-clorofenil)carbonil)(2-fluoroetil)amino)metil)-

- 3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-[[[2-cloro-6-[(difluorometil)ossi]fenil]carbonil](2-fluoroetil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 5-amino-*N*-(2-[[[2,6-bis[(difluorometil)ossi]fenil]carbonil](2-fluoroetil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-
- 10 carboxamida;
- 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-[[[2,6--difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-(2-[[[2,6-
- 15 difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-1-{2,5-difluorofenil}-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 20 5-amino-1-(2,6-difluorofenil)-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 25 5-amino-1-(4-clorofenil)-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-1-(2-clorofenil)-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-1-(3-clorofenil)-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-
- 30 3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-[[[2,6-bis(difluorometil)fenil]carbonil]amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 35 5-amino-*N*-(2-[[[2,6-bis(difluorometil)fenil]carbonil]amino]metil)-3,3,3-

- trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-[2-[[[2,6-bis(difluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-[2-[[[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-[2-[[[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-[2-[[[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-[2-[[[2-bromo-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-[2-[[[2-bromo-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-[2-[[[2-bromo-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-(2-[[[2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-[[[2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-(2-[[[2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
o una sal o solvato de los mismos.
- En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:  
5-amino-*N*-[2-[[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-[2-[[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);  
5-amino-*N*-[2-[[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
5-amino-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5-amino-*N*-(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-
- 10 hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 15 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-
- 20 trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-[2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 25 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 30 5-amino-*N*-(2-(((2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-(2-(((2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida
- 35 (Enantiómero 2);

o una sal o solvato de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5 5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

o una sal o solvato de los mismos.

10 En una realización más el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-[2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

o una sal o solvato del mismo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

15 5-amino-*N*-{2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

20 5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

o una sal o solvato de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

25 o una sal o solvato del mismo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

30 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

o una sal o solvato de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

35 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

5-amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
o una sal o solvato de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-(2-({[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

10 5-amino-*N*-(2-({[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

5-amino-*N*-(2-({[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
o una sal o solvato de los mismos.

15 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

5-amino-*N*-(2-({[(2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-(2-({[(2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

20 5-amino-*N*-(2-({[(2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);  
o una sal o solvato de los mismos.

En una realización más, el compuesto de fórmula (I) es:

25 5-amino-*N*-(2-({[(2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-(2-({[(2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida  
(Enantiómero 1);

30 5-amino-*N*-(2-({[(2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida  
(Enantiómero 2);

o una sal o solvato de los mismos.

Una realización de la invención incluye compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos. Otra realización de la invención incluye compuestos de

35 fórmula (I) y sales de los mismos. Otra realización de la invención incluye

compuestos de fórmula (I) y solvatos de los mismos. Una realización adicional de la invención incluye compuestos de fórmula (I) como la base libre.

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen 5 contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

10 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicas e inorgánicas. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden incluir las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, sulfámico, sulfanílico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico y arilsulfónico (por ejemplo p- 15 toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico). Las sales de bases farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio y sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

20 Los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma. Ésta es una característica conocida como polimorfismo, y se entiende que tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. En general, el polimorfismo se produce como una respuesta a cambios en la temperatura o presión o ambas y también puede ser el resultado de 25 variaciones en los procesos de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

Se espera que los compuestos de la invención tengan efectos anti-inflamatorios y/o anti-alérgicos y/o anti-inmunes beneficiosos, particularmente 30 después de la administración oral, demostrados, por ejemplo, por su capacidad de unirse al receptor de glucocorticoides y de provocar una respuesta por ese receptor. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de un trastorno inflamatorio y/o alérgico y/o una afección auto-inmune.

Los ejemplos de patologías asociadas con la actividad del receptor de 35 glucocorticoides incluyen enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis,

dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito, dermatitis exfoliativa, pénfigo y reacciones de hipersensibilidad; estados inflamatorios de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), rinitis (incluyendo estacional (fiebre del heno), alérgica y vasomotora),

5 pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis; afecciones inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, arteritis temporal, poliarteritis nodosa, polimiositis, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, hepatitis autoinmune; cánceres tales como leucemia

10 aguda y linfática, mieloma, linfoma; síndrome nefrítico; choque séptico; insuficiencia suprarrenal, inflamación oftálmica y conjuntivitis alérgica; obesidad; diabetes; dolor inflamatorio crónico incluyendo dolor musculoesquelético; dolor lumbar y dolor cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con

15 migraña; dolor asociado la gripe u otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia no asociada con úlceras, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea; enfermedad

20 psiquiátrica, por ejemplo, esquizofrenia, depresión (término que se usa en este documento para incluir la depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores individuales o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio después del parto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos con

25 un inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica y fobia social, depresión que acompaña a demencia, por ejemplo, de tipo Alzheimer, trastorno esquizoafectivo de tipo deprimido y trastornos depresivos debidos a situaciones médicas generales incluyendo, pero sin limitación, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o provocado, etc.), trastornos de ansiedad

30 (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático, trastornos de memoria, incluyendo demencia, trastornos amnésicos y pérdida de memoria asociada con la edad, trastornos de comportamiento asociados a la alimentación, incluyendo anorexia nerviosa y

35 bulimia nerviosa, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano,

disomnio, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia de drogas tales como la cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de tipo fenciclidina), opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina), anfetamina o drogas relacionadas con las anfetaminas (por ejemplo, dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos. Los compuestos que tienen actividad en el receptor de glucocorticoides también pueden tener utilidad para inducir la supresión del sistema inmune durante un trasplante de órganos, en el rechazo de trasplantes agudo, angioedema del tracto respiratorio superior y choque anafiláctico.

10 Los ejemplos de patologías en las que es de esperar que los compuestos de la presente invención tengan utilidad incluyen artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y rinitis.

Otros ejemplos de patologías incluyen esclerosis múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo meningioma, linfoma y meningitis maligna, y traumatismos y enfermedades infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis. Otras afecciones incluyen lesión en la médula espinal y lesiones cerebrales, por ejemplo después de un infarto (ictus).

20 Un ejemplo de una patología en la que es de esperar que los compuestos de la presente invención tengan utilidad incluye la neurosarcoidosis.

Los especialistas en la técnica apreciarán que la referencia en este documento al tratamiento incluye tanto la profilaxis como el tratamiento de las afecciones establecidas.

25 Como se ha mencionado anteriormente, es de esperar que los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos sean de utilidad en medicina humana o veterinaria, en particular como agentes anti-inflamatorios y/o antialérgicos. También es de esperar que los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos sean de utilidad en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o autoinmune.

De esta manera, como un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en terapia.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el  
5 tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y/o rinitis.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)  
10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con una enfermedad cutánea.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con eccema, psoriasis, dermatitis alérgica,  
15 neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o autoinmune.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)  
20 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con inflamación dentro del sistema nervioso central.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, vasculitis cerebral,  
25 neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo meningioma, linfoma y meningitis maligna, traumatismo o enfermedades infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis, lesión en la médula espinal o lesión cerebral tal como  
30 después de un infarto (ictus).

En un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con neurosarcoidosis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un  
35 compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del

mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con  
5 artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y/o rinitis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con  
10 artritis reumatoide.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una enfermedad cutánea.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con  
15 eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con  
20 una afección inflamatoria y/o autoinmune.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con  
25 inflamación dentro del sistema nervioso central.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con  
30 esclerosis múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcooidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo meningioma, linfoma y meningitis maligna, traumatismo o enfermedades  
35 infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis, lesión en la médula

espinal o lesión cerebral tal como después de un infarto (ictus).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con neurosarcoidosis.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y/o rinitis, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con artritis reumatoide, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad cutánea, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o autoinmune, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección que implica inflamación dentro del sistema

nervioso central, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con esclerosis múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo meningioma, linfoma y meningitis maligna, traumatismo o enfermedades infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis, lesión en la médula espinal o lesión cerebral tal como después de un infarto (ictus), comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con neurosarcoidosis, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos pueden formularse para administración en cualquier forma conveniente, y por lo tanto la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo junto, si es deseable, con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Además, se proporciona un proceso para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, nasal, inhalada, bucal, sublingual, parenteral, tópica rectal u otra administración tópica.

Para administración sistémica, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, por ejemplo, de una manera convencional para administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen soluciones, jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que típicamente contienen excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes de suspensión,

agentes emulsionantes, conservantes, sales tampón, aromatizantes, agentes colorantes y/o edulcorantes cuando sea apropiado. Como se describe más adelante, pueden preferirse las formas de dosificación unitaria.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacéutico activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los comprimidos también pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los ejemplos de excipientes a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche u otros polietilenglicoles de alto peso molecular. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, como almidón o manitol. También puede estar presente un agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas pueden obtenerse preparando una mezcla de polvo como se ha descrito anteriormente, y rellenando envueltas de gelatina formadas previamente. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico o polietilenglicol sólido antes de la operación de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en

la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o amasando, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando para obtener comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede pasarse a través de la máquina de comprimidos y el resultado son bloques formados de forma imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir la adherencia a las matrices que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. Después, la mezcla lubricada se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o amasado. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco consistente en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o un material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de forma que una cantidad dada

contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilenosorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o sacarina, y similares. Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, por medio de un recubrimiento o incluyendo el material en forma de partículas en polímeros, ceras o similares.

Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de emulsión en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo está en forma de un comprimido o cápsula para administración oral para el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo está en forma de un comprimido o cápsula para administración oral para el tratamiento de la neurosarcoidosis.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo está en forma de una solución, jarabe o elixir para administración oral para el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo está en forma de una solución, jarabe o elixir para administración oral para el tratamiento de la neurosarcoidosis.

La administración tópica, como se usa en este documento, incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparación para administración tópica incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para administración por parches transdérmicos, polvos, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o

insuflador o gotas (por ejemplo gotas oftálmicas o nasales),  
soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, supositorios vaginales,  
enemas de retención y comprimidos que se pueden masticar o chupar o granulados  
(por ejemplo, para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones de liposomas  
5 o microencapsulación.

Las formulaciones para administración tópica en la nariz, por ejemplo, para  
el tratamiento de rinitis, incluyen formulaciones de aerosol presurizadas y  
formulaciones acuosas administradas en la nariz por medio de una bomba  
presurizada. Tienen un interés particular las formulaciones que no están  
10 presurizadas y que están adaptadas para administrarse tópicamente en la cavidad  
nasal. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo  
para este fin. Las formulaciones acuosas para administración en el pulmón en la  
nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes  
tamponantes, agentes para modificar la tonicidad y similares. Las formulaciones  
15 acuosas también pueden administrarse en la nariz por nebulización.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) o una sal  
farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos pueden formularse para  
administración tópica en la nariz como una formulación líquida para administrarse  
desde un dispensador de fluidos, por ejemplo un dispensador de fluidos que tiene  
20 una boquilla distribuidora o un orificio distribuidor a través del cual se administra  
una dosis medida de la formulación líquida tras la aplicación de una fuerza aplicada  
al usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluidos. Estos  
dispensadores de fluidos generalmente se proporcionan con un depósito de  
múltiples dosis medidas de la formulación fluida, pudiendo administrarse las dosis  
25 tras actuaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio de distribución  
puede configurarse para insertarse en los orificios nasales del usuario para  
administrar por pulverización la formulación fluida en la cavidad nasal. En el  
documento WO05/044354, cuyo contenido entero se incorpora en este documento  
como referencia, se describe e ilustra un dispensador de fluidos del tipo  
30 mencionado anteriormente. El dispensador tiene un alojamiento que alberga un  
dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en  
un recipiente para que contenga una formulación fluida. El alojamiento tiene al  
menos una palanca lateral que se acciona con un dedo que se puede mover hacia  
el interior con respecto al alojamiento para levantar el recipiente hacia arriba en el  
35 alojamiento y hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la

formulación hacia el exterior del conducto de la bomba a través de un boquilla nasal del alojamiento. En una realización, el dispensador de líquidos es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.

Las pomadas, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una  
5 base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante y/o disolventes adecuados. Estas bases, de esta manera, pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza  
10 de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsiones no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes,  
15 agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Los polvos para aplicación externa, por ejemplo, en la piel pueden formularse con la ayuda de cualquiera base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes,  
20 agentes de suspensión o conservantes.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos pueden formularse como un polvo seco para administrarse por inhalación.

Opcionalmente, en particular para las composiciones inhalables de polvo  
25 seco, una composición adecuada para administración inhalada puede incorporarse en una pluralidad de recipientes de dosificación cerrados herméticamente (por ejemplo que contienen la composición en polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente se puede romper o se puede abrir por desprendimiento cuando se desee y la dosis,  
30 por ejemplo, de la composición en polvo seco puede administrarse por inhalación a través de un dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™ comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en el documento GB2242134A, y en tal dispositivo se define al menos un recipiente para la composición en forma de polvo (siendo preferiblemente el recipiente o  
35 recipientes una pluralidad de recipientes de dosificación cerrados herméticamente

montados longitudinalmente en una tira o cinta) entre dos miembros fijados entre sí de tal manera que se pueden separar; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para separar los miembros en la estación de abertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición en forma de polvo desde el recipiente abierto.

Las composiciones de pulverización para inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol opcionalmente puede contener otros excipientes de formulación bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico, lecitina o un derivado de ácido oligoláctico, por ejemplo, como se describe en los documentos W094/21229 y W098/34596 y co-disolventes, por ejemplo, etanol.

Como otro aspecto de la invención, de esta manera se proporciona una formulación farmacéutica de aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un co-disolvente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica de aerosol donde el propulsor se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de la invención pueden tamponarse por la adición de agentes tamponantes adecuados.

Las formulaciones de aerosol preferiblemente se disponen de forma que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de 20 µg a 10 mg, preferiblemente de 20 µg a 2000 µg, más preferiblemente de aproximadamente 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede realizarse una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando

por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferiblemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida administrada por cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador generalmente será el doble de la administrada con las formulaciones de aerosol.

En el caso de formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partículas del fármaco en forma de partículas (por ejemplo, de tamaño micrométrico) debe ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación de aerosol y de esta forma debe ser menor de 100 micrómetros, deseablemente menor de 20 micrómetros y en particular debe estar en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, tal como de 1 a 5 micrómetros y más preferiblemente de 2 a 3 micrómetros.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse por dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de la invención en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de sonicación o un mezclador de alto cizallamiento. El proceso deseablemente se realiza en condiciones de humedad controladas.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención pueden determinarse por técnicas bien conocidas para los especialistas en la técnica. De esta manera, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse por un ensayo de HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden obtenerse con otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, por el ensayo de fugas, por el ensayo de administración con válvula (pesos medios de disparo por actuación), por ensayo de reproducibilidad de la dosis (ingrediente activo por actuación) y análisis de distribución de pulverización.

La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión de acuerdo con la invención puede medirse por técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de retrodispersión de luz o midiendo la distribución de tamaños de las partículas por impacto en cascada o por el proceso analítico en el simulador del aparato respiratorio "twin impinger". Como se usa en este documento, la referencia al ensayo "twin impinger" significa "Determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" como se define en la Farmacopea Británica de

1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Estas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Un método usado para calcular la "fracción respirable" es haciendo referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogido en la cámara inferior de  
5 colisión por actuación expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo administrado por actuación usando el método twin impinger descrito anteriormente

Los botes MDI generalmente comprenden un recipiente capaz de soportar la presión de vapor del propulsor usado, tal como un frasco de plástico o un frasco de  
10 vidrio recubierto con plástico, preferiblemente un bote metálico, por ejemplo, de aluminio o de una aleación del mismo que opcionalmente puede estar anodizado, recubierto con una laca y/o recubierto con plástico (por ejemplo, incorporado como referencia en el documento WO96/32099, donde parte o todas las superficies internas están recubiertas con uno o más polímeros fluorocarbonados  
15 opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), estando dicho recipiente cerrado con una válvula dosificadora. La tapa puede fijarse sobre el bote a través de una soldadura ultrasónica, por medio de tornillos o engarce. Los MDI indicados en este documento pueden prepararse por métodos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, indicado anteriormente y el documento  
20 WO96/32099). Preferiblemente, el bote dispone de un conjunto de tapa, donde la válvula dosificadora del fármaco se sitúa en la tapa y dicha tapa se engarza en su sitio.

La expresión "inhalador dosificador" o MDI significa una unidad que comprende un bote, una tapa fijada que cubre el bote y una válvula dosificadora de  
25 la formulación situada en la tapa. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un actuador de válvula y una vía de paso cilíndrica o de tipo cónico a través de la cual el medicamento puede administrarse desde el bote relleno a través de la válvula dosificadora hasta la nariz o boca de un paciente, tal como un  
30 actuador de máscara facial.

En una realización de la invención, la superficie interna metálica del bote se recubre con un fluoropolímero, más preferiblemente mezclado con un material que no sea un fluoropolímero. En otra realización de la invención, la superficie interna metálica del bote se recubre con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno  
35 (PTFE) y polietersulfona (PES). En otra realización de la invención, el conjunto de la

superficie interna metálica del bote se recubre con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para administrar una cantidad medida de la formulación por actuación e incorporan una junta para prevenir las  
5 fugas del propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, gomas de butadieno-acrilonitrilo negras y blancas, goma de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles en el mercado por fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por  
10 ejemplo, Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak, UK (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, UK (por ejemplo, Spraymiser™).

En diversas realizaciones, los MDI también pueden usarse junto con otras estructuras tales como, sin limitación, envases con sobreenvoltura para almacenar  
contener los MDI, incluyendo los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº  
15 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así como unidades contadoras de dosis tales como, pero sin limitación, las descritas en las patentes de Estados Unidos Nº 6.360.739 y 6.431.168.

Para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes rellenos pueden emplearse métodos de fabricación a granel convencionales y  
20 maquinarias bien conocidas para los especialistas en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos. De esta manera, por ejemplo, en un método de fabricación a granel para preparar formulaciones de aerosol en suspensión, se engarza una válvula dosificadora en un bote de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento en forma de partículas se añade a un recipiente de carga y el  
25 propulsor licuado junto con los excipientes opcionales se introduce a presión a través del recipiente de carga dentro de un recipiente de fabricación. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la reticulación a una máquina de rellenado y después se introduce una alícuota de la suspensión de fármaco a través de la válvula dosificadora en el bote. En un ejemplo de un método de fabricación a granel  
30 para preparar formulaciones de aerosol en solución se engarza una válvula dosificadora en un bote de aluminio para formar un bote vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto se introduce a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación.

En un proceso alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a  
35 un bote abierto en condiciones que son suficientemente frías como para asegurar

que la formulación no se vaporiza, y después se engarza una válvula dosificadora en el bote.

Típicamente, en los lotes preparados para uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada bote de relleno, se codifica con un número de lotes y se envasa en una bandeja para el almacenamiento antes del ensayo de liberación.

Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, por ejemplo de gelatina, pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho generalmente puede contener de 20 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación a preparar, pero generalmente estará dentro del intervalo de 0,001 a 10% en peso. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará dentro del intervalo de 0,005 a 1%, por ejemplo de 0,01 a 0,5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción usada normalmente estará dentro del intervalo de 0,1 a 5%.

Las preparaciones tópicas pueden administrarse por una o más aplicaciones al día al área afectada; ventajosamente pueden usarse vendas oclusivas sobre áreas cutáneas. La administración continua o prolongada puede conseguirse por medio de un sistema de depósito adhesivo.

Típicamente, un médico determinará la dosificación real más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia a la que se está sometiendo el individuo.

Para la administración oral a seres humanos, el nivel de dosificación diario

del agente puede ser una sola dosis o dosis divididas.

Para la administración sistémica, la dosis diaria empleada para el tratamiento de seres humanos adultos variará de 0,5 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,5 a 60 mg/kg, que pueden administrarse en 1 a 4 dosis al día, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y del estado del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad preferiblemente contendrá de 5 mg a 1 g de ingrediente activo. La duración del tratamiento vendrá dictada por la velocidad de respuesta en lugar de por números arbitrarios de días.

Los compuestos de la invención pueden administrarse, en general, por administración interna en casos en los que está indicada la terapia con agonistas sistémicos del receptor de glucocorticoides.

Puede ser ventajosa la liberación lenta o formulaciones con recubrimiento entérico, particularmente para el tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino.

En algunas realizaciones, los compuestos de invención se formularán para administración oral. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se formularán para administración por inhalación. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se formularán para administración intranasal.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo cuando los compuestos de la invención se administran por vía intranasal o por inhalación. Los otros agentes terapéuticos adecuados pueden seleccionarse, por ejemplo, entre agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor  $M_1/M_2/M_3$ ), agonistas de adrenorreceptores  $\beta_2$ , agentes anti-infecciosos tales como antibióticos o antivirales, o antihistamínicos (por ejemplo, un antagonista de  $H_1$  o un antagonista de  $H_1/H_3$ ). De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos, por ejemplo, seleccionados entre un agente anti-inflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista del adrenorreceptor  $\beta_2$ , un agente anti-infeccioso tal como un antibiótico o un antiviral o un antihistamínico. Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden un compuesto de la invención junto con un agonista de adrenorreceptores  $\beta_2$  y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4,

y/o un antihistamínico.

Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

Será evidente para una especialista en la técnica que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas tales como la solubilidad del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención incluye una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenoceptor  $\beta_2$ .

Los ejemplos de agonistas del adrenoceptor  $\beta_2$  incluyen salmeterol (por ejemplo, como el racemato o un solo enantiómero, tal como el enantiómero *R*), salbutamol (por ejemplo, como el racemato o un solo enantiómero, tal como el enantiómero *R*), formoterol (por ejemplo, como el racemato o un solo diastereómero, tal como el diastereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerobuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo, la sal xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. En una realización, los agonistas del adrenoceptor  $\beta_2$  son agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$  de actuación a largo plazo, por ejemplo, compuestos que proporcionan una broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

Los ejemplos de agonistas del adrenoceptor  $\beta_2$  pueden incluir los descritos en los documentos WO02/066422A, WO02/070490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO 03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 y WO03/042160,

Los ejemplos de agonistas del adrenoceptor  $\beta_2$  incluyen:

3-(4-([6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil)bencenosulfonamida;

3-(3-([7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino)heptil]oxi)propil)bencenosulfonamida;

- 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol;
- 4-((1*R*)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol;
- 5 N-[2-hidroxi-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletíl]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]foramida,
- N-2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina, y
- 5-[(*R*)-2-(2-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-
- 10 8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona y sales de los mismos.

El agonistas del adrenorreceptor  $\beta_2$  puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico,

15 naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Son ejemplos de corticosteroides que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención los corticosteroides orales e inhalados y sus

20 profármacos que tienen actividad anti-inflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoico, S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-

25 dieno-17 $\beta$ -carbotoico (furoato de fluticasona), S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3*S*-il) éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoico, S-cianometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoico y S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -

30 (1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo furoato de mometasona), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida (16 $\alpha$ ,17-[[(*R*)-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona),

propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. En una realización, los corticosteroides incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, S-cianometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico y S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\beta$ -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico. En una  
10 realización, el corticosteroide es S-fluorometil éster del ácido 6 $\alpha$ -9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico.

Los ejemplos de corticosteroides pueden incluir los descritos en los documentos WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 y WO06/072600.

15 Los compuestos no esteroideos que tienen actividad agonista de glucocorticoides y que pueden poseer selectividad por la transrepresión con respecto a la transactivación y que pueden ser útiles en la terapia combinada, incluyen los comprendidos en las siguientes publicaciones de solicitudes de patentes y patentes: WO2003/082827, W01998/54159, W02004/005229,  
20 WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/02565, WO2001/16128, WO2000/66590, WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651, WO2003/08277, WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

25 Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).

Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la  
30 síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas, tales como antagonistas de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citoquinas, o inhibidores de la  
35 5-lipoxigenasa. Se prefiere un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible)

para administración oral. Los inhibidores de iNOS adecuados incluyen los descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO02/26722. Los agonistas de adenosina 2a incluye los descritos en el documento WO05/116037.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 puede ser cualquier compuesto que se sabe que mide la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, y que es sólo inhibidor de PDE4, no un compuesto que inhibe otros miembros de la familia PDE tales como PDE3 y PDE5, además de PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Otro compuesto es el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la Patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe se incorporan en este documento en su totalidad como referencia.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[4-fluorofenil]metil]-5-hidroxi- $\alpha$ -oxo-1H-indol-3-acetamida) de Elbion (Hofgen, N. et al. 15ª EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; N° de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (N° de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden,

ahora Altana; arofilina que se está desarrollando por Almirall Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

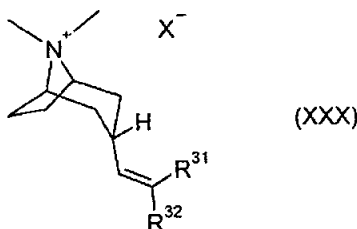
En las solicitudes de Patente Internacional publicadas WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) se describen estos compuestos.

Son ejemplos de agentes anticolinérgicos los compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M<sub>1</sub> o M<sub>3</sub>, antagonistas dobles de los receptores M<sub>1</sub>/M<sub>3</sub> o M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub> o pan-antagonistas de los receptores M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>. Los compuestos ilustrativos para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre Spiriva). También son de interés revatropato (por ejemplo, en forma del hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se describe en el documento WO01/04118. Los compuestos ilustrativos para administración oral incluyen pirenzepina (por ejemplo, CAS 28797-61-7), darifenacina (por ejemplo, CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro vendido con el nombre Enablex), oxibutinina (por ejemplo, CAS 5633-20-5, vendido con el nombre Ditropan), terodilina (por ejemplo, CAS 15793-40-5), tolterodina (por ejemplo, CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (por ejemplo, CAS 10405-02-4) y solifenacina (por ejemplo, CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2, o el succinato también conocido como YM-905 y vendido con el nombre Vesicare).

En los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745, incorporado en este documento como referencia, se describen compuestos adicionales. Las presentes combinaciones incluyen, pero sin limitación: yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; y bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-

azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos de fórmula (XXX), que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981:



5 en la que la orientación preferida de la cadena alquilo unida al anillo de tropano es endo;

R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-  
10 piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no tiene más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

X<sup>-</sup> representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X<sup>-</sup> puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato, y tolueno sulfonato, incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-  
azoniabicyclo[3.2.1]octano;

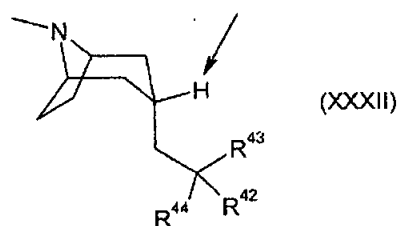
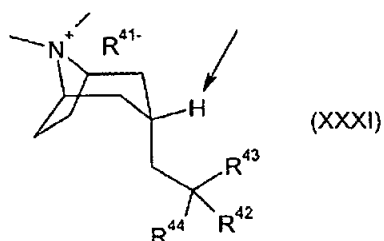
bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-  
20 azoniabicyclo[3.2.1]octano;

4-metilbencenosulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-  
azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-  
azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

25 bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-  
azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos de fórmula (XXXI) o (XXXII), que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009:



donde:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

$R^{41-}$  representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N;  $R^{41-}$

5 puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y toluenosulfonato;

$R^{42}$  y  $R^{43}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono),  
10 cicloalquil-alquilo (que tiene de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tiene de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tiene de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

15  $R^{44}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo,  $-OR^{45}$ ,  $-CH_2OR^{45}$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2O(CO)R^{46}$ ,  $-CO_2R^{47}$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$ ,  $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$ ,  $-CON(R^{47})(R^{48})$ ,  $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$ ,  
20  $CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$ ,  $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$ ,  $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$ ;

$R^{45}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo;

25  $R^{46}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo;

$R^{47}$  y  $R^{48}$  se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-heterocicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo y  
30

alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, incluyendo, por ejemplo:

- yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
- 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
- 5 (endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
- ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
- yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
- 10 bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
- 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
- N*-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
- 15 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
- 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
- 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
- 20 *N*-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
- N*-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
- 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-ditiofen-2-il-propionitrilo;
- yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
- 25 *N*-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
- [3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
- N*-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o
- 30 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.
- Otros compuestos incluyen:
- yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
- 35 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-

biciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

5 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

yoduro de (endo)-3-{2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

10 Los ejemplos de antihistamínicos (también denominados antagonistas del receptor H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y son seguros para uso humano. Los antagonistas de primera generación incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas, tales como difenilhidramina, pirilamina, clemastina y  
15 clorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina y cetirizina.

Los ejemplos de anti-histamínicos incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina, cetirizina, levocabastina, olopatadina, amlexanox y epinastina.

20 Los antagonistas de H1 adecuados incluyen, sin limitación, amlexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina,  
25 levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelennamina, temelastina, trimeprazina y triprolideno, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. Otra combinación de interés es una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal  
30 farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de H3 (y/o agonista inverso). Los antagonistas de H3 adecuados incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO2004/035556 y WO2006/045416. Otros antagonistas de receptores de histamina que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas  
35 inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos descritos en Jablonowski et

al., *J. Med. Chem.* 46: 3957-3960 (2003). En una realización más, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista doble H1/H3. Los ejemplos de antagonistas dobles de H1/H3 incluyen 4-[(4-clorofenil)metil]-2-  
5    {{{(2*R*)-1-[4-(4-{{3-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil}oxi}fenil)butil]-2-pirrolidinil}metil)-1(2*H*)-ftalazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la solicitud de prioridad GB0607839.8.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un inhibidor  
10    de PDE4.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor  $\beta_2$ .

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una  
15    combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un corticosteroide.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con otro agonista de GR no esteroideo.

20    De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un anticolinérgico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un  
25    antihistamínico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un antagonista de H1.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una  
30    combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un antagonista de H1/H3.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del adrenorreceptor- $\beta_2$ .

35    De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una

combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en forma de una composición farmacéutica y, de esta manera, representan otro aspecto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos individuales de estas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales pueden administrarse simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agente terapéuticamente activo.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor- $\beta_2$ .

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un corticosteroide.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agonista de GR no esteroideo.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un anticolinérgico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con antihistamínico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una

composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de H1.

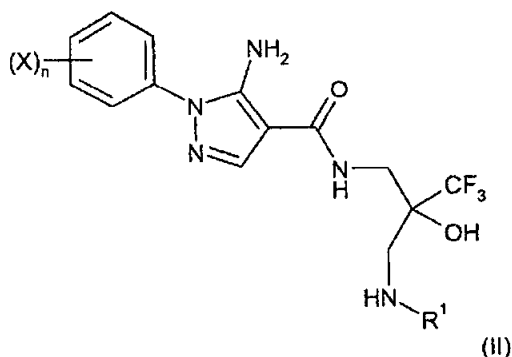
De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de H1/H3.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del adrenorreceptor  $\beta_2$ .

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con anticolinérgico y un inhibidor de PDE 4.

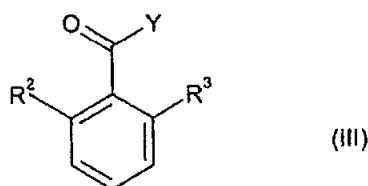
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los procesos que se describen a continuación.

Un proceso de acuerdo con la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I) comprende reacción de una amina de fórmula (II)



en la que  $R^1$ , X y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I),

con un compuesto de fórmula (III)



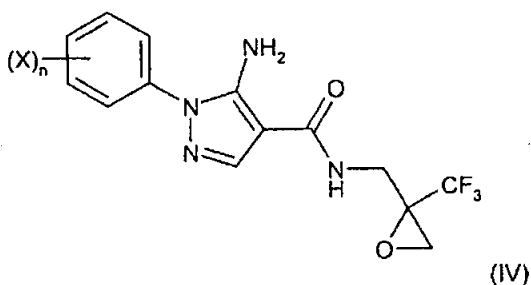
en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (1) e Y es cloro o hidroxilo.

Cuando Y es cloro, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico

convencional, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, trietilamina, piridina o diisopropiletilamina. En una realización, la reacción se realiza en presencia de diisopropiletilamina. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

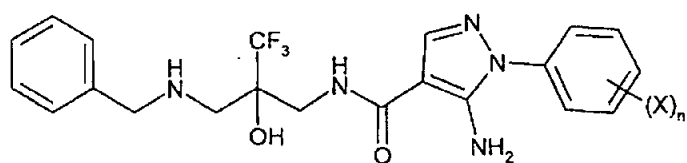
Como alternativa, cuando Y es hidroxí, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento tal como los descritos en Tetrahedron 2005, 61, 10827, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y una base, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina. En una realización, la reacción se realiza en presencia de diisopropiletilamina. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo o 2-fluoroetilo pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IV)



en la que X y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con amoníaco, metilamina, etilamina o 2-fluoroetilamina (que puede generarse a partir de la sal hidrocloreuro y trietilamina), cuando sea apropiado. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo acetonitrilo o tetrahidrofurano, y a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

En una realización más, un compuesto de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno puede prepararse por hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXVI)

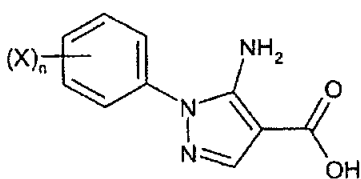


(XXVI)

sobre paladio al 10% sobre carbono.

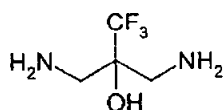
Un compuesto de fórmula (XXVI) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) como se ha indicado anteriormente, con bencilamina. La  
5 reacción puede realizarse en dioxano a temperatura ambiente.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



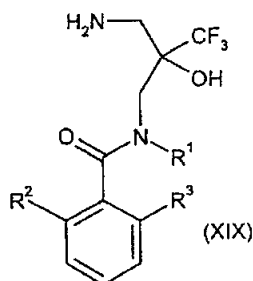
(V)

en la que X y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de  
10 fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

o como alternativa con un compuesto de fórmula (XIX)



(XIX)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos  
15 de fórmula (I).

La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por

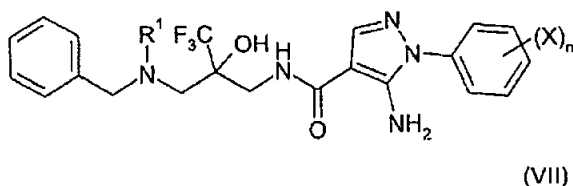
ejemplo dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento tal como los descritos en Tetrahedron 2005, 61, 10827, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y una base, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina. En una realización, la reacción se realiza en presencia de diisopropiletilamina. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Los ejemplos de ácidos de fórmula (V) adecuados para uso en esta reacción de acoplamiento incluyen:

- ácido 5-amino-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 5-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 5-amino-1-(2,3-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 5-amino-1-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico; y
- ácido 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Los ácidos de fórmula (V) pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de una arilhidrazina adecuada con 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo seguido de conversión del éster etílico resultante en el ácido correspondiente por tratamiento, por ejemplo, con hidróxido de litio en un disolvente tal como etanol acuoso.

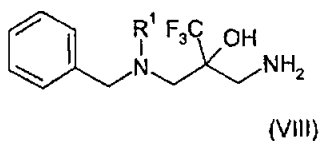
Como alternativa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (VII)



en la que R<sup>1</sup>, X y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un catalizador de un metal de transición, por ejemplo hidróxido de paladio sobre carbono, en presencia de una atmósfera de hidrógeno. La reacción

puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo etanol. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

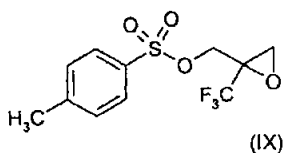
Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse por tratamiento de un  
5 compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo metilo, etilo o 2-fluoroetilo.

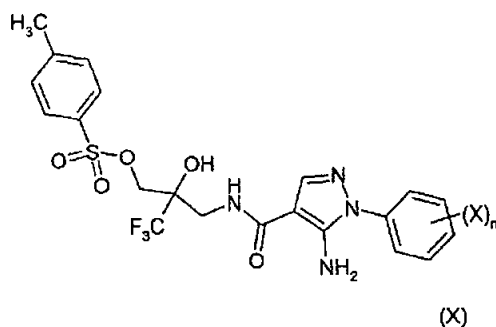
10 La reacción puede realizarse usando condiciones similares a las descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI).

Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX)



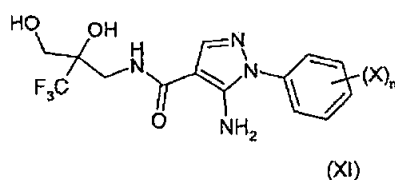
15 inicialmente con una *N*-alquilbencilamina. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción puede tratarse con una solución  
20 de amoníaco en 1,4-dioxano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a 100°C.

Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (X)



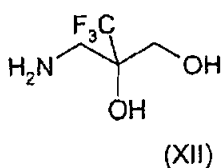
en la que X y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con una resina de carbonato soportada con polímero. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo tetrahidrofurano. La  
 5 reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XI)



10 en la que X y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo piridina. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

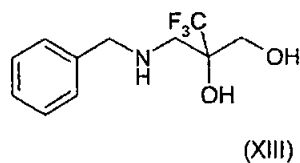
15 Un compuesto de fórmula (XI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XII)



La reacción puede realizarse usando condiciones similares a las descritas  
 20 anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI).

Un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse por tratamiento de un

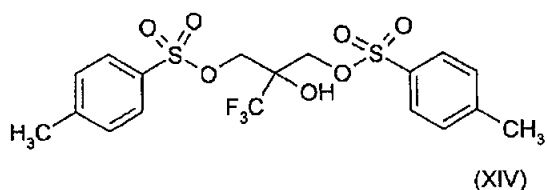
compuesto de fórmula (XIII)



con un catalizador de un metal de transición, por ejemplo hidróxido de paladio sobre carbono, en presencia de una atmósfera de hidrógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo etanol. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

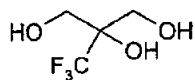
Un compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente con bencilamina seguido de tratamiento con una base, por ejemplo hidróxido sódico. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo 1,4-dioxano. El tratamiento con bencilamina puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente, y el tratamiento con una base puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a aproximadamente 90°C.

Un compuesto de fórmula (IX) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XIV)



con una resina de carbonato soportada con polímero. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo diclorometano. Los procesos por lotes o procesos de flujo son equipamientos adecuados para esta ciclación. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente para un proceso por lotes o a aproximadamente 50°C para un proceso de flujo.

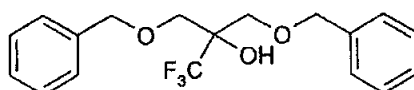
Un compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XV)



(XV)

con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo piridina. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. Como alternativa, cuando se usa un  
5 proceso de flujo, el compuesto de fórmula (XV) puede tratarse con cloruro de 4-metilsulfonilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina, en diclorometano a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVI)

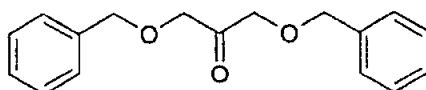


(XVI)

10

con un catalizador de un metal de transición, por ejemplo paladio al 5% sobre carbono, en presencia de una atmósfera de hidrógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo etanol. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura  
15 ambiente para un proceso por lotes o a aproximadamente 80°C para un proceso de flujo. Los procesos por lotes o procesos de flujo son adecuados para esta hidrogenación.

Un compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

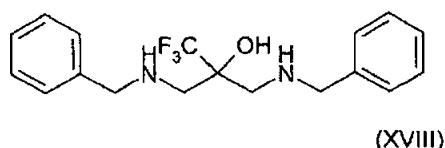
20

con trimetil(trifluorometil)silano y fluoruro de tetra-n-butilamonio. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a 0°C aumentando hasta la temperatura ambiente. Los procesos por  
25 lotes o procesos de flujo son adecuados para esta transformación.

Un compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por oxidación de 1,3-dibencilglicerol. En una realización, la oxidación puede realizarse usando tamices

moleculares de 3 Å, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina y perrutenato de tetrapropilamonio en diclorometano de 0°C a la temperatura de reflujo, por ejemplo a la temperatura ambiente. En otra realización, la oxidación puede realizarse usando hipoclorito sódico acuoso, una solución saturada de bicarbonato sódico y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi en tolueno de 0°C a 50°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. En una realización más, la oxidación puede realizarse usando complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de una base tal como en dimetilsulfóxido de 10°C a 50°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. Los procesos por lotes o procesos de flujo son adecuados para esta oxidación.

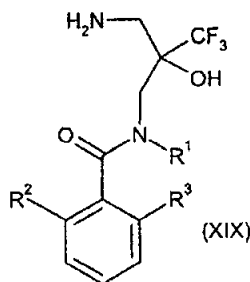
Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVIII)



con un catalizador de un metal de transición, por ejemplo hidróxido de paladio sobre carbono, en presencia de una atmósfera de hidrógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo etanol. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente con bencilamina. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente y después a aproximadamente 100°C.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XIX)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

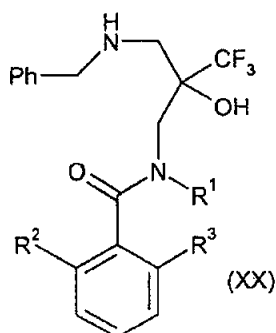
Este proceso alternativo es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no son cloro. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento tal como los descritos en Tetrahedron 2005, 61, 10827, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y una base, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina. En una realización, la reacción se realiza en presencia de diisopropiletilamina. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Los ejemplos de ácidos de fórmula (V) adecuados para uso en esta reacción de acoplamiento incluyen:

- ácido 5-amino-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,3-difluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,5-difluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(2,6-difluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-amino-1-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico; y
- ácido 5-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

Los ácidos de fórmula (V) pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de una arilhidrazina adecuada con 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo seguido de conversión del éster etílico resultante en el ácido correspondiente por tratamiento, por ejemplo, con hidróxido de litio en un disolvente tal como etanol acuoso.

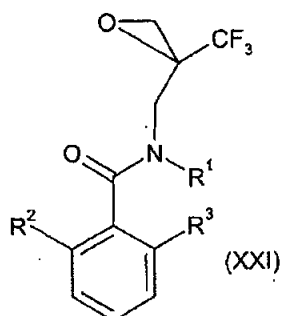
Un compuesto de fórmula (XIX) puede prepararse por hidrogenación de un compuesto de fórmula (XX)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico tal como etanol en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico 2 M y un catalizador tal como hidróxido de paladio sobre carbono. La reacción puede realizarse a una temperatura de 0°C a 60°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

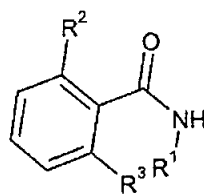
Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse por reacción de bencilamina con un epóxido de fórmula (XXI).



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 0°C a 65°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XXI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXII)



(XXII)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente.

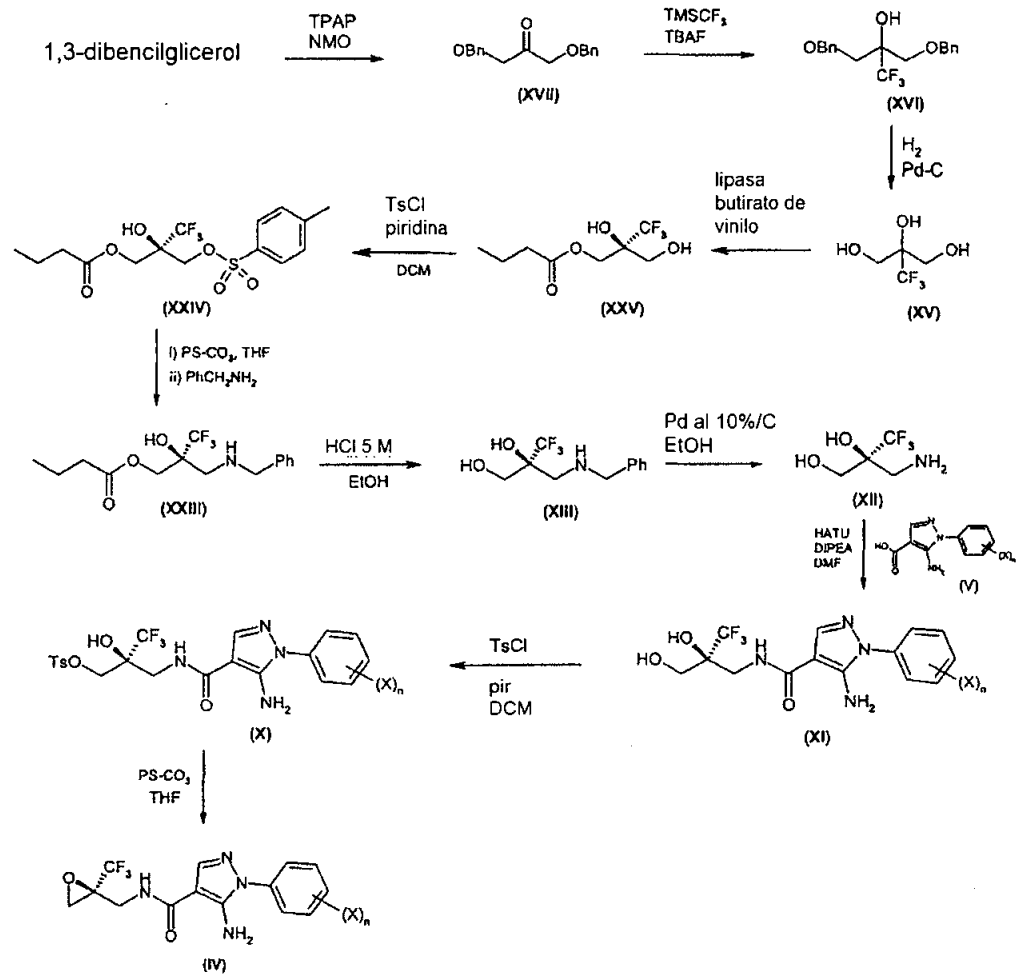
La reacción puede realizarse en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetoxietano, preferiblemente dimetoxietano en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico. La reacción puede realizarse a una temperatura de -70°C a +65°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XXII) puede prepararse por métodos convencionales a partir de la amida y el ácido o cloruro de ácido correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma de mezclas de enantiómeros cuando se usan mezclas de isómeros como intermedios en la síntesis. Por ejemplo, el uso de un compuesto de fórmula (II) en forma de una mezcla racémica de enantiómeros conducirá a una mezcla racémica de enantiómeros en el producto final. Estos enantiómeros pueden separarse, si se desea, por métodos convencionales (por ejemplo, HPLC sobre una columna quiral).

Como alternativa, la separación de enantiómeros puede realizarse con anterioridad en la síntesis, por ejemplo enantiómeros individuales de compuestos de fórmula (II) o intermedios de etapas anteriores. Esto puede obviar la necesidad de realizar una separación de enantiómeros como una etapa final de la síntesis. El último proceso es, en teoría, más eficaz y por lo tanto se prefiere.

En el Esquema 1 se muestra un método quiral para preparar un compuesto de fórmula (IV):



Esquema 1

# Abreviaturas

|                    |                                            |
|--------------------|--------------------------------------------|
| TPAP               | Perrutenato de tetrapropilamonio           |
| Bn                 | Bencilo                                    |
| Ph                 | Fenilo                                     |
| NMO                | N-óxido de N-metilmorfolina                |
| TMSCF <sub>3</sub> | Trimetil(trifluorometil)silano             |
| TBAF               | Fluoruro de tetrabutilamonio               |
| TsCl               | Cloruro de p-toluenosulfonilo              |
| DCM                | Diclorometano                              |
| PS-CO <sub>3</sub> | Resina de carbonato soportada con polímero |
| THF                | Tetrahidrofurano                           |

|       |                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|
| HCl   | Ácido clorhídrico                                                         |
| EtOH  | Etanol                                                                    |
| HATU  | Hexafluorofosfato de O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| DIPEA | Diisopropiletilamina                                                      |
| DMF   | Dimetilformamida                                                          |
| pir   | Piridina                                                                  |

Ciertos compuestos de fórmulas (II), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XX) y (XXI) son nuevos y forman un aspecto de la presente invención.

5            Además, los procesos para preparar formulaciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I) forman un aspecto de esta invención.

Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención también constituyen un aspecto de la invención.

10           Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I), solvatos o sales de los mismos.

Ahora, se ilustrará la invención mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

15    **EJEMPLOS**

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención:

**GENERAL**

**Abreviaturas**

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| DMF  | dimetilformamida                              |
| DMSO | dimetilsulfóxido                              |
| h    | horas                                         |
| LCMS | cromatografía líquida/espectrometría de masas |
| MDAP | HPLC autopreparativa dirigida a masas         |
| Me   | metilo                                        |
| MeCN | acetonitrilo                                  |
| min  | minutos                                       |
| TA   | temperatura ambiente                          |

|                                               |                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| SPE                                           | extracción en fase sólida                             |
| TFA                                           | ácido trifluoroacético                                |
| TEMPO                                         | radical libre de 2,2,6,6,-tetrametil-1-piperidiniloxi |
| NaOCl                                         | hipoclorito sódico                                    |
| NaHCO <sub>3</sub>                            | bicarbonato sódico                                    |
| Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | metabisulfito sódico                                  |
| HCl                                           | ácido clorhídrico                                     |
| MgSO <sub>4</sub>                             | sulfato de magnesio                                   |
| AIBN                                          | azoisobutironitrilo                                   |
| THF                                           | tetrahidrofurano                                      |
| TBAF                                          | fluoruro de tetrabutilamonio                          |
| EtOAc                                         | acetato de etilo                                      |
| TBME                                          | 1,1-dimetiletil metil éter                            |
| <sup>t</sup> BuOH                             | 2-metil propan-2-ol                                   |

**Cromatografía**

La purificación cromatográfica se realizó usando cartuchos de gel de sílice Bond Elut pre-cargados disponibles en el mercado en Varian.

- 5
- El Flashmaster 2 es un sistema de cromatografía ultrarrápida automatizada multi-usuario que utiliza cartuchos SPE desechables (de 2 g a 100 g). Proporciona un mezclado de disolvente en línea cuaternario para permitir que se realicen métodos de gradiente. Las muestras se encolan usando el software de acceso abierto multi-funcional que gestiona caudales, perfiles de gradiente y condiciones de recolección. El sistema está equipado con un detector de longitud de onda uv variable Knauer y 2 recolectores de fracciones Gilson FC204 que permiten el corte, recolección y rastreo de picos automatizados.
- 10

**HPLC Autopreparativa Dirigida a Masas (MDAP)**

- 15
- Hardware de LC/MSD Agilent 1100 series, usando electronebulización en modo positivo (ES +ve) que funciona con software de purificación chemstation 32.  
Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 prep HT (dimensiones 212 x 100 mm, carga de 5 µm), velocidad del gradiente 20 ml/min.  
Disolvente acuoso = Agua + TFA al 0,1%  
Disolvente orgánico = MeCN + TFA al 0,1%
- 20
- Gradientes específicos usados:

Gradiente 1 (se recoge en un iniciador de iones uv/masa)

Agua al 70% durante 1 min (TFA al 0,1%):MeCN al 30% (TFA al 0,1%) aumentando durante 9 min a Agua al 5% (TFA al 0,1%):MeCN al 95% (TFA al 0,1%) para eluir los compuestos.

5 Gradiente 2 (se recoge sólo en uv)

Agua al 70% durante 1 min (TFA al 0,1%):MeCN al 30% (TFA al 0,1%) aumentando durante 9 min a Agua al 5% (TFA al 0,1%):MeCN al 95% (TFA al 0,1%) para eluir los compuestos.

10 Sistema CAT MDAP

Detalles de columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 prep HT (dimensiones 212 x 100 mm, carga de 5 µm).

Método Cat\_norm, se recoge en un iniciador de iones uv/masa.

15 Hardware de LC/MSD Agilent 1100 series, funcionando con software de purificación chemstation 32.

Velocidad del disolvente, 20 ml/min, gradiente de elución; agua al 90% durante 1 min (TFA al 0,1%):MeCN al 10% (TFA al 0,1%) aumentando durante 9 min a agua al 5% (TFA al 0,1%):MeCN al 95% (TFA al 0,1%) para eluir los compuestos.

20 Método cat\_gr, se recoge en un iniciador de iones uv/masa.

agua al 70% durante 1 min (TFA al 0,1%):MeCN al 30% (TFA al 0,1%) aumentando durante 9 min a agua al 5% (TFA al 0,1%):MeCN al 95% (TFA al 0,1%) para eluir los compuestos.

El método Cat\_lipo uv es el mismo que cat\_gr, recogiendo sólo en uv.

25

**Sistema LCMS**

El sistema LCMS usado fue el siguiente:

- Columna: 3,3 cm x 4,6 mm DI, 3 µm ABZ+PLUS de Supelco
- Caudal : 3 ml/min
- 30 • Volumen de Inyección: 5 µl
- Temp.: TA
- Intervalo de Detección UV: de 215 a 330 nm

Disolventes: A: Ácido Fórmico al 0,1% + Acetato de Amonio 10 mMolar.

B: Acetonitrilo al 95% + Ácido Fórmico al 0,05%

35

Gradiente:

| Tiempo | % de A | % de B |
|--------|--------|--------|
| 0,00   | 100    | 0      |
| 0,70   | 100    | 0      |
| 4,20   | 0      | 100    |
| 5,30   | 0      | 100    |
| 5,50   | 100    | 0      |

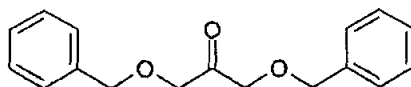
## RMN

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en DMSO- $d_6$  o cloroformo- $d$  o MeOD en un Bruker DPX 400, un Bruker AV 400 que funcionaba a 400 MHz o un Bruker DPX 250 que funcionaba a 250 MHz. El patrón interno usado fue tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 2,50 ppm para DMSO- $d_6$  o a 7,27 ppm para cloroformo- $d$  o a 3,35 ppm para MeOD.

## 10 Dicroismo Circular

El dicroismo circular se realizó en un espectrofotómetro Applied Photophysics Chirascan a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente, en el intervalo de 200-350 nm.

Intermedio 1: 1,3-Bis[(bencil)oxi]-2-propanona



15

Se secaron tamices moleculares de 3 Å en polvo (50 g) a 100°C en una estufa de vacío. Los tamices y N-óxido de N-metilmorfolina (35,1 g, 300 mmol) se suspendieron en diclorometano seco (700 ml) antes de que se añadiera a la suspensión agitada 1,3-dibenciloxi-2-propanol (41 ml, 165 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos antes de que se añadiera perrutenato de tetrapropilamonio (3 g, 8,53 mmol). (La reacción fue lo suficientemente exotérmica para provocar la ebullición del diclorometano y por lo tanto se equipó un condensador de reflujo.) La reacción se agitó a 21°C durante 23 horas antes de que se filtrara a través de celite. Después, se lavó con ácido clorhídrico 2 M (400 ml) y salmuera saturada (500 ml). Los lavados acuosos combinados se filtraron a través de celite, se extrajeron de nuevo con diclorometano (500 ml) y después la mezcla se lavó con salmuera saturada (200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de

20

25

magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite oscuro (43,6 g). Se añadió éter dietílico (aprox. 200 ml) y el sólido negro resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (42 g) en forma de un sólido gris-blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ )  $\delta$  ppm 7,31 - 7,40 (m, 10H) 4,59 (s, 4H) 4,26 (s, 4H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,27 min,  $\text{MNH}_4^+$  288.

#### Preparación Alternativa A del Intermedio 1

Una mezcla de hipoclorito sódico (100 ml, 13% p/v) y bicarbonato sódico saturado (25 ml) se añadió en una carga a una solución agitada de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (10 g) y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo, (TEMPO) (0,3 g) en tolueno (40 ml). La mezcla bifásica se agitó a 20-25°C durante 15 minutos, momento en el que el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se agitó durante un total de 25 minutos a 23°C. La mezcla de reacción se separó y el extracto orgánico se lavó con una solución al 5% p/v de tiosulfato sódico (40 ml) y se separó. El extracto orgánico se lavó con una solución al 1% p/v de cloruro sódico (2 x 25 ml). Después, el extracto orgánico se concentró al vacío para dar un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo para dar 8,8 g de 1,3-dibenciloxi-2-propanona con un rendimiento de 88,7%. El espectro de RMN del producto fue coherente con una muestra de referencia.

#### Preparación Alternativa B del Intermedio 1

Una mezcla de complejo de trióxido de azufre/piridina (2,33 g, 4 equivalentes) en DMSO (3 ml) y trietilamina (2,05 ml, 4 equivalentes) se agitó para dar una solución amarilla pálida. A ésta se le añadió una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (1 g) en DMSO (1 ml) durante 2 minutos. (La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de agua). La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 30°C. Después de 10 minutos, el baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (aprox. 20 - 25°C) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), se agitó y el extracto orgánico se separó. El extracto orgánico se lavó con cloruro sódico al 5% p/v (2 x 10 ml) y agua (10 ml). El extracto orgánico separado se concentró al vacío para dar un aceite que solidificó para proporcionar 0,75 g de 1,3-dibenciloxi-2-propanona con un rendimiento de 75,8%. Un espectro de RMN del producto fue coherente con una muestra de referencia.

#### Preparación Alternativa C del Intermedio 1

El compuesto del título se preparó mediante un proceso de "flujo" usando

los siguientes materiales de partida y disolventes.

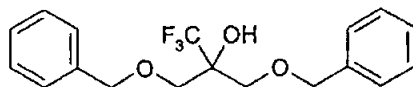
El compuesto del título se preparó mediante un Sistema CPC Cytos Lab equipado con un bloque de reactor de 47 ml con dos bombas de HPLC Jasco PU - 2080Plus. La temperatura de reactor se mantuvo a 60°C con una unidad Huber  
5 Unistat 360.

Se prepararon dos soluciones. Solución A - 1,3-dibenciloxi-2-propanol (120 g, 440 mmol) en acetonitrilo (489 ml). Solución B - perrutenato de tetrapropilamonio (7,72 g, 22 mmol, 5% en moles) y N-óxido de N-metilmorfolina (87,5 g, 748 mmol) en acetonitrilo (611 ml). Las soluciones A y B se bombearon a través del sistema  
10 Cytos Lab en la proporción de solución A a solución B de 1:1,25 con un caudal total de 7,8 ml/min y tiempo de residencia de 6 minutos. Esto dio un tiempo de reacción total de 2 horas y 21 minutos. La solución reaccionada total se dividió en partes iguales en 2 extracciones y cada una de ellas se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico (250 ml) antes de que se lavara con sulfito sódico, salmuera y sulfato de  
15 cobre y después se filtró a través de celite, se secó y se evaporó. Las extracciones se recombinaron para dar, después de la evaporación al vacío, el compuesto del título (71,64 g).

#### Preparación Alternativa D del Intermedio 1

Una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (500 g, 1,84 mol, 1,0 equiv.),  
20 TEMPO (5,5 g, 0,034 mol) en diclorometano (1,25 l) se puso en un matraz con reborde de 10 l equipado con un agitador situado en la parte superior. Se añadió una solución de bromuro de potasio (48 g, 0,40 mol) en agua (185 ml) y la reacción se agitó y se enfrió a -10°C. Una solución acuosa al 14% de NaOCl se diluyó hasta 1 M (2145 g diluidos hasta 4050 ml). Después, el valor del pH de esta solución se  
25 ajustó a 9,5 disolviendo NaHCO<sub>3</sub> (80 g) inmediatamente antes del uso. Esta solución de NaOCl se añadió durante 1 hora, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 10-15°C. La mezcla se agitó durante 60 minutos. La fase orgánica de color naranja se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (5,0 l, 2,0 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. al 10%  
30 (10,75 l) que contenía yoduro potásico (143 g), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ac. al 10% (5,0 l) y agua (5,0 l). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (893 g, 90%). Este compuesto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Intermedio 2: 1,1,1-Trifluoro-3-[(bencil)oxi]-2-[[[(bencil)oxi]metil]-2-propanol



A una solución de 1,3-bis[(bencil)oxi]-2-propanona (42 g, 155 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (35 ml, 236 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo/etanol a -3°C antes de que se añadiera gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 180 ml, 180 mmol) (los primeros 10 ml de la adición provocaron una ligera exotermia, aumentando la temperatura a 9°C antes de que se dejara enfriar a 6°C y después se reinició la adición, disminuyendo la temperatura al intervalo de -1°C a +3°C). La adición se completó después de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 4 horas más, tiempo durante el cual se desprendió gas, y después se añadió ácido clorhídrico 2 M (750 ml) con agitación. Se añadió éter dietílico (600 ml), la fase acuosa separada se extrajo de nuevo con éter dietílico (1 x 600 ml, 1 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (1 x 300 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar un aceite (52,9 g). Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Sílice, 800 g) usando ciclohexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (39,5 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,29 - 7,39 (m, 10H) 4,60 (s, 4H) 3,72 (s, 4H) 3,38 (s, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,69 min,  $\text{MNH}_4^+$  358.

#### Preparación Alternativa A del Intermedio 2

Una mezcla de 1,3-dibenciloxi-2-propanona (2 g) y (trifluorometil)trimetilsilano (2,56 ml, 2,3 equivalentes) en diclorometano (20 ml) se agitó y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (4 ml) durante 3 minutos. La adición inicial de unas gotas produjo una exotermia de 10°C. A lo largo de la adición, la temperatura de la extracción se mantuvo por debajo de 10°C. Después de que se completara la adición, la mezcla parda oscura se agitó a +5°C durante 5 minutos, momento en el que el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más y después se calentó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (15 ml), bicarbonato sódico saturado (15 ml) y una solución acuosa al 1% p/v de cloruro sódico (2 x 15 ml). El extracto orgánico se concentró al vacío para dar 2,5 g del producto deseado en forma de un aceite oscuro con un rendimiento de 99,3%. El espectro de RMN del producto fue coherente con una muestra de

referencia.

#### Preparación Alternativa B del Intermedio 2

Se disolvió fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (TBAF·3H<sub>2</sub>O) (2,9 g, 0,5 equivalente) en THF (5 ml). Esto se añadió cuidadosamente a una solución agitada y enfriada (+15°C) de 1,3-dibenciloxi-2-propanona en tolueno (24,65 g, equivalente a 5 g de la cetona) y (trifluorometil)trimetilsilano (7,5 ml). Se produjo una exotermia y mucho desprendimiento de gas después de la adición del primer ml de solución de TBAF. La temperatura aumentó de 18 a 40°C. La adición de TBAF se realizó durante 3 minutos, después la mezcla se agitó a 15-30°C durante 2 minutos más y después se enfrió a +10°C mientras se sometía a un análisis por HPLC. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml), una solución acuosa 1% de cloruro sódico (2 x 25 ml) y una mezcla de cloruro sódico al 1% (25 ml) y solución de bicarbonato sódico saturado (5 ml). El extracto orgánico separado se concentró al vacío para dar 6,41 g del producto deseado en forma de un aceite pardo oscuro con un rendimiento de 101,8%. El espectro de RMN mostró la presencia de tolueno residual (8,8%) y material de partida (aprox. 3%).

#### Preparación Alternativa C del Intermedio 2

El compuesto del título se preparó mediante un proceso de "flujo" usando los siguientes materiales de partida y disolventes.

El compuesto del título se preparó mediante un Sistema CPC Cytos Lab equipado con un bloque reactor de 32 ml con dos bombas de HPLC Jasco PU - 2080Plus. La temperatura del reactor se mantuvo a 22°C mediante una unidad Huber Unistat 360. La salida del reactor se equipó con un regulador de flujo de retroalimentación de 689,47 kPa (100 psi).

Se prepararon dos soluciones. Solución A - 1,3-dibenciloxi-2-propanona (71,64 g, 265 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (86,7 g, 96 ml, 609,5 mmol) en tetrahidrofurano (99 ml). Solución B - fluoruro de tetrabutilamonio (0,5 M en THF, 265 ml, 132,5 mmol).

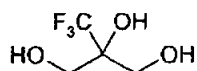
Las soluciones A y B se bombearon a través del Sistema Cytos Lab con un caudal de 6,4 ml/min y un tiempo de residencia de 5 minutos dando un tiempo total de reacción de 82 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 M (560 ml) y después se dividió en 2 extracciones iguales (2 x 280 ml). A cada extracción se le añadió éter dietílico (100 ml), se extrajo y después se calentó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un residuo (82,99 g). Parte del residuo se recogió en diclorometano y se aplicó a cartuchos de sílice SPE.

Usando hexano al 10% en diclorometano como eluyente y concentración de las fracciones pertinentes de 15 ml, se obtuvo el compuesto del título. La masa de la muestra bruta se purificó en el Combiflash Companion XL. Se pusieron 8 g de material en una columna de 120 g con un gradiente de disolventes de diclorometano al 10%-70% en hexano como eluyente. Las fracciones mezcladas de cada realización se combinaron y se purificaron de nuevo de una manera idéntica. Todas las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (68,68 g).

#### Preparación Alternativa D del Intermedio 2

Una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanona (310 g, 1,15 mol, 1,0 equiv.) se puso en un matraz con reborde de 10 l, equipado con agitador magnético y condensador en una atmósfera de argón, seguido de THF (3,5 l). Se agitó a 15°C. Se añadió gota a gota trimetil(trifluorometil)silano (TMS-CF<sub>3</sub>) (Matriz, 231 g, 1,62 mol, 1,41 equiv.) durante 1 hora. Después, la solución se enfrió a 0°C usando un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (337 g, 1,29 l, 1 M en THF, 1,29 mol, 1,12 equiv.), manteniendo la temperatura en el intervalo de 0-8°C (fuertes exotermias retrasadas iniciales). Después de que se completara la adición, la temperatura se aumentó cuidadosamente hasta 20°C y la reacción se agitó a 27°C durante una noche (baño de aceite). (El R<sub>f</sub> de TLC material de partida = 0,3, producto = 0,4, 80:20 de éter de petróleo/acetato de etilo mostró que la reacción se había completado esencialmente). Después, la mezcla de reacción se enfrió a 15°C usando un baño de hielo-agua y después se inactivó mediante la adición lenta de HCl 1 M (10,5 l) (se transfirió a un separador de 20 l después de la adición de 1,0 l). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 5,0 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2,5 l) y salmuera (2,5 l). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para producir un aceite pardo (388 g con THF).

#### Intermedio 3: 2-(Trifluorometil)-1,2,3-propanotriol



Una solución de 1,1,1-trifluoro-3-[(bencil)oxi]-2-[(bencil)oxi]metil]-2-propanol (98,9 g, 290,9 mmol) en etanol (1750 ml) se añadió a paladio al 5% sobre carbono (9,73 g, húmedo, Degussa, E101 No/W) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno usando una válvula Wright en un recipiente de hidrogenación de 5 litros. Después de aproximadamente 3 horas, se

había recogido la mayor parte del volumen teórico de hidrógeno. Después de agitar en una atmósfera de hidrógeno durante una noche (se había recogido aproximadamente 1 litro más de hidrógeno durante una noche), el catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite y la capa se lavó con etanol.

- 5 Después, el filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente (x 2) con diclorometano, después de lo cual el residuo se hizo sólido. Este material se dejó en la bomba de vacío para dar el compuesto del título (48,56 g) en forma de un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 5,65 (s, 1H) 4,89 (t, 2H) 3,54 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 4H).

Tiempo de Retención de LC-MS 0,42 min, ES<sup>-</sup> 159.

#### Preparación Alternativa A del Intermedio 3

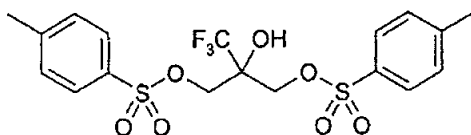
- El compuesto del título se preparó empleando el hidrogenador Thales H-Cube y una bomba Milligat en modo de hidrógeno total. Se preparó una solución de 1,1,1-trifluoro-3-[(fenilmetil)oxi]-2-[[[fenilmetil)oxi]metil]-2-propanol (58 g) en etanol (580 ml). El caudal era de 1,3 ml/min, la temperatura se estableció a 80°C y el cartucho empleado era un Cat Cart 70 de Pd al 10%/C que se reemplazó cada 2 horas. Se procesaron de nuevo las fracciones que aún contenían el material de partida y el intermedio de monobencilo. Todas las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (26,48 g).

#### Preparación Alternativa B del Intermedio 3

- Se puso 1,1,1-trifluoro-3-[(bencil)oxi]-2-[[[bencil)oxi]metil]-2-propanol (1,3 kg, 3,82 mol, 1,0 equiv.) en un matraz con reborde de 10 l equipado con un agitador situado en la parte superior, seguido de etanol (4,5 l). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (27 g) en una atmósfera de argón. Después, la reacción se sometió a hidrogenólisis a presión atmosférica (6 globos) y se agitó durante una noche a 50°C (los globos se llenaron repetidamente durante el día). El análisis por  $^1\text{H}$  RMN mostró que la reacción se había completado después de 1 semana, requiriendo más cantidad de paladio al 10% sobre carbono (4 g). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con etanol (2,5 l). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Éste se puso a alto vacío durante una noche para obtener un material sólido. Se añadió tolueno (1,5 l), la mezcla se calentó hasta que se disolvió el sólido (~60°C) y se observaron 2 capas. La mezcla se agitó usando un agitador magnético y se enfrió usando un baño de hielo-agua, momento en el que precipitó un sólido. El sólido se desmenuzó, se agitó durante 30 minutos

más y después se aisló por filtración. El sólido se lavó con tolueno (250 ml) y éter de petróleo (250 ml). El sólido se secó a alto vacío durante una noche para producir el producto deseado (465 g).

Intermedio 4: 4-Metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil)propilo



A una solución agitada de 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (18,9 g, 118 mmol) en piridina (200 ml) que se había enfriado en un baño de hielo se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (67 g, 351 mmol) para dar una solución naranja. El baño de hielo se retiró después de 45 minutos y la agitación se mantuvo durante 21 horas, tiempo durante el cual se formó un sólido. La mayor parte de la piridina se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 M (1 x 200 ml), agua (1 x 200 ml), bicarbonato sódico saturado (1 x 200 ml), agua (1 x 200 ml) y salmuera saturada (1 x 200 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico y concentrarse a presión reducida para dar un aceite (72,8 g). Este aceite se purificó sobre una columna de sílice ultrarrápida (800 g) eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (5:1) para dar el producto del título (49 g, 95%) en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,78 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 4H) 7,38 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 4H) 4,18 (s, 4H) 3,66 (s, 1H) 2,48 (s, 6H).

Tiempo de Retención de LC-MS, 3,62 min,  $\text{MNH}_4^+$  486,  $\text{ES}^-$  467.

#### Preparación Alternativa A del Intermedio 4

El compuesto del título se preparó mediante un proceso de "flujo" usando los siguientes materiales de partida y disolventes.

Se prepararon dos soluciones. Solución A - 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (4,5 g, 27,8 mmol), N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina (30 ml, 139 mmol) y diclorometano (550 ml). Solución B - cloruro de p-toluenosulfonilo (21,4 g, 111 mmol) y diclorometano (550 ml).

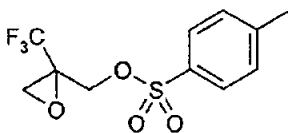
Las soluciones A y B se bombearon a través de un reactor CPC Cytos (volumen del reactor 47 ml), cada una a un caudal de 2,35 ml/min. Se advirtió que

la presión para la bomba que contenía la solución B era fluctuante. Después de 110 minutos, la reacción se abandonó según se hacía evidente que las bombas no funcionaban a una relación 1:1. El material recogido se extrajo con diclorometano (x 3) antes de lavarse con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar un residuo que se desechó. La bomba se reemplazó y se hicieron reaccionar el resto de los reactivos. El material recogido se extrajo con diclorometano (x 3) antes de lavarse con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar un residuo. Se absorbió sobre sílice y se eluyó sobre una columna de sílice (12 g) con diclorometano:hexano (1:1). Se eluyeron cuatro fracciones y la fracción 4 dio el compuesto del título (2,31 g).

#### Preparación Alternativa B del Intermedio 4

Se disolvió 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (300 g, 1,86 mol, 1,0 equiv.) en piridina (2,0 l) en un matraz con reborde de 10 l equipado con un agitador situado en la parte superior y una sonda térmica en una atmósfera de argón. Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  con un baño de  $\text{CO}_2$  sólido-acetona. Se añadió en porciones cloruro de tosilo (809 g, 4,1 mol, 2,2 equiv.), manteniendo la temperatura  $<10^\circ\text{C}$ . Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite pardo resultante se repartió entre EtOAc (4,0 l) y HCl 2 M (4,0 l), se agitó durante 5 minutos y se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 2,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3,5 l, periodo de agitación de 5 min) y salmuera (2,5 l) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Esto se concentró a presión reducida para dar un aceite pardo pegajoso. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (950 g, sobrepeso, se asume 100%).

#### Intermedio 5: 4-Metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo



Una solución del 4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([4-metilfenil)sulfonyloxi]metil)propilo (186,5 g, 398,5 mmol) en diclorometano (2500 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno mientras se añadía resina de carbonato soportada con polímero (ex Fluka, aprox. 3,5 mmoles de carbonato/g de resina) (232 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina

se retiró por filtración y la resina se lavó con diclorometano. El filtrado y los lavados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (116,2 g) en forma de un aceite pardo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H) 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H) 4,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H) 4,29 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H) 3,14 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H) 3,01 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H) 2,47 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,2 min,  $\text{MNH}_4^+$  314.

#### Preparación Alternativa A del Intermedio 5

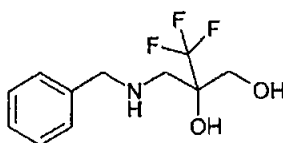
Se bombeó 4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)propilo (14,29 g, 29 mmol) en diclorometano (75 ml) a través de un cartucho que contenía resina de PS-carbonato (no hinchada previamente) (3 mmol/g, 25 g, 75 mmol) a 675 microlitros/min. La temperatura se ajustó a aproximadamente 50°C envolviendo una estufa de película fina Whatman alrededor del cartucho. La presión se reguló a 275,79 kPa (40 psi). Después de que se aspirase todo el reactivo, la columna se lavó a su través con diclorometano - en este momento la columna empezó a gotear ligeramente y el regulador de retroalimentación de presión se había retirado para reducir la presión. La solución recogida se concentró al vacío para producir el compuesto del título (7,25 g).

#### Preparación Alternativa B del Intermedio 5

Se disolvió bis-tosilato, 4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)propilo (1,047 kg, 2,24 mol, 1,0 equiv.) en diclorometano (9,0 l) en un matraz con reborde de 20 l, equipado con un agitador situado en la parte superior en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones carbonato potásico (1,24 kg, 8,95 mol, 4,0 equiv.) durante 8 horas y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por <sup>1</sup>H RMN mostró que la reacción se había completado en ~41%. Se añadió más cantidad de carbonato potásico (600 g, 2,0 equiv.) durante 8 horas y la mezcla se agitó durante una noche. El análisis por <sup>1</sup>H RMN mostró que la reacción se había completado en 89%. Se añadió más cantidad de carbonato potásico (300 g, 1,0 equiv.) durante 8 horas y la mezcla se agitó durante una noche. El análisis por <sup>1</sup>H RMN mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró en dos sinterizadores de vidrio con una capa de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (3,5 l) y salmuera (2,5 l) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite rojo oscuro. El producto bruto se purificó por succión por cromatografía (~13 cm de sílice sobre el sinterizador de 4 l),

se recogieron fracciones de ~1,5 l, partiendo con 95:5 de éter de petróleo/EtOAc como eluyente hasta que se retiró todo el cloruro de tosilo, después la polaridad del eluyente se aumentó lentamente hasta 90:10, 80:20 y 70:30. El análisis por TLC se realizó con 70:30 de Éter de petróleo/EtOAc, dando un R<sub>f</sub> de cloruro de tosilo = 0,55, Producto = 0,5, impureza = 0,3. Se obtuvieron algunas fracciones mezcladas, que se volvieron a poner en la columna usando las mismas condiciones que antes. Esto dio el producto limpio (417 g, 63%) en forma de un aceite naranja, que solidificó a alto vacío durante una noche.

Intermedio 6: 3,3,3-Trifluoro-2-(((fenilmetil)amino)metil)-1,2-propanodiol



10

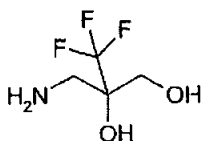
A una solución agitada del 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxirani]metilo (10,07 g, 34 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (70 ml) enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en pequeñas porciones bencilamina (4,1 ml, 37,4 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura de un baño de hielo durante una hora más antes de que se dejara calentar a 21°C y después se agitó durante 18 horas. Se añadieron hidróxido sódico 2 M (50 ml) y 1,4-dioxano (50 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que se calentara a 90°C durante 22 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de que se concentrara a bajo volumen y se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera saturada (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar un aceite (9,4 g). Éste se purificó sobre cartuchos SPE de 3 x 100 g usando un gradiente de ciclohexano al 0-100%-acetato de etilo durante 60 min. Esto dio, después de la concentración de las fracciones pertinentes a presión reducida, el compuesto del título (5,09 g) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,30 - 7,35 (m, 2H) 7,23 - 7,29 (m, 3H) 3,75 - 3,86 (m, 4H) 3,57 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H) 3,06 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H) 2,86 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), OH y NH son muy anchos 2,5-3,0 ppm.

30

Tiempo de Retención de LC-MS 1,45 min, MH<sup>+</sup> 250.

Intermedio 7: 2-(Aminometil)-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol

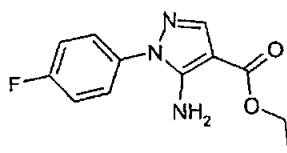


Una solución de 3,3,3-trifluoro-2-(((fenilmetil)amino)metil)-1,2-propanodiol (8,33 g, 33,4 mmol) en etanol (550 ml) que contenía hidróxido de paladio sobre carbono (al 20%, 800 mg) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración con una capa de celite, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se evaporó de nuevo a presión reducida para dar el compuesto del título (5,06 g) en forma de un aceite.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 3,69 - 3,69 (m, 2 H) 2,96 (d,  $J$  = 13,5 Hz, 1 H) 2,87 (d,  $J$  = 13,5 Hz, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 0,32 min,  $\text{MH}^+$  160.

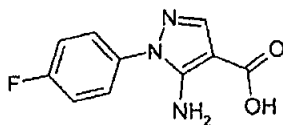
Intermedio 8: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una suspensión agitada de hidrocloreuro de 4-fluorofenilhidrazina (9,76 g, 60 mmol) en etanol (250 ml) se le añadió trietilamina (9,2 ml, 62 mmol) y a la solución ámbar resultante se le añadió 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (10,15 g, 60 mmol). La solución se calentó a la temperatura de reflujo durante 3,5 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después de reposar durante una noche, el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y después con éter antes de secarse al vacío para dar el compuesto del título (12,1 g) en forma de un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,70 (s, 1 H) 7,55 (s,  $J$  = 5,0 Hz, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 6,34 (s a, 2 H) 4,21 (c,  $J$  = 7,0, 7,0 Hz, 2 H) 1,26 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H).

Intermedio 9: Ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



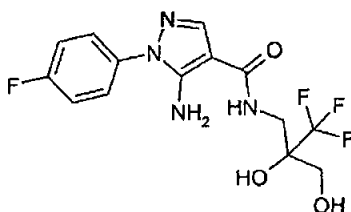
A una suspensión de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (12,1 g, 48,5 mmol) en etanol (250 ml) se le añadió una solución de hidróxido

de litio (5,8 g, 242 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó enfriar y se concentró hasta 50% de su volumen antes de que se añadiera ácido clorhídrico 5 M (47 ml). Después de agitar durante 15 minutos, el sólido blanco resultante se retiró por filtración, al filtrado se le añadió más cantidad  
5 de ácido clorhídrico 5 M (3 ml), el sólido resultante se filtró y los sólidos combinados se lavaron con agua y éter dietílico y después se secaron al vacío para dar el compuesto del título (10,27 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,09 (s a, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,54 - 7,60 (m, 2H) 7,34 - 7,41 (m, 2H) 6,29 (s a, 2H).

10 Tiempo de Retención de LC-MS 2,20 min,  $\text{MH}^+$  222.

Intermedio 10: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1H-pirazol-4-carboxamida



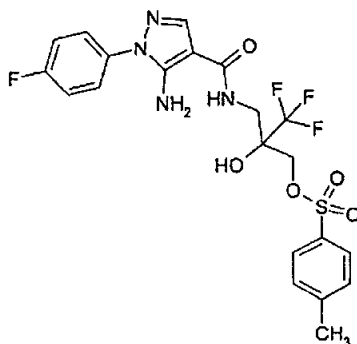
Una solución de ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico  
15 (5,86 g, 26,5 mmol) en dimetilformamida anhidra (60 ml) y diisopropiletilamina (17,5 ml, 100 mmol) se enfrió en un baño de hielo durante 5 minutos antes de que se añadiera hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (11,1 g, 29,2 mmol). Después de 5 minutos, la solución se retiró del baño de hielo y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla  
20 agitada se enfrió de nuevo en hielo durante 5 minutos antes de que se añadiera una solución de la amina, 2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol (5 g, 31,4 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml). El baño de hielo se retiró de nuevo y la agitación se mantuvo durante 2,5 horas. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml) y la fase acuosa separada se extrajo de  
25 nuevo con acetato de etilo (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 500 ml, 1 x 300 ml), ácido clorhídrico 1 M (1 x 400 ml), cloruro de litio concentrado (2 x 200 ml), hidrogenocarbonato sódico saturado (1 x 200 ml), agua (200 ml) y salmuera saturada (2 x 200 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico y concentrarse al vacío para dar una espuma (9,5 g). Se añadió acetato de etilo (5  
30 ml) seguido de diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó para iniciar la cristalización. Se dejó en reposo en el frigorífico durante 15 horas y el sólido

resultante se retiró por filtración y se lavó con pequeñas cantidades de diclorometano y después heptano antes de secarse al vacío para dar el compuesto del título (7,0 g, 73%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1H)  
5 7,54 - 7,60 (m, 2H) 7,33 - 7,40 (m, 2H) 6,37 (s a, 2H) 6,30 (s, 1H) 5,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H) 3,51 - 3,69 (m, 2H) 3,38 - 3,50 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,20 min, MH<sup>+</sup> 363.

Intermedio 11: 4-Metilbencenosulfonato de 2-[[[5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo



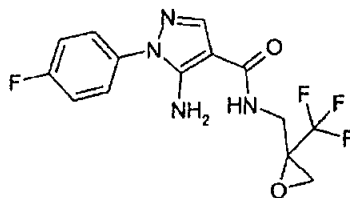
10

A una solución agitada de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (2,47 g, 6,82 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) y piridina anhidra (20 ml) enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,7  
15 g, 8,9 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas a la temperatura de un baño de hielo antes de que se dejara calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. La solución se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica separada se lavó con ácido clorhídrico 2 M (2 x 30 ml), agua (30 ml), hidrogenocarbonato sódico saturado  
20 (30 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (50 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar una espuma (3,45 g). Esta espuma se purificó sobre una columna de sílice Flashmaster (100 g) usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 1 hora. Esto produjo el compuesto del título (2,8 g, 79%) en forma de una espuma.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H)  
25 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) 7,55 - 7,60 (m, 2H) 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) 7,34 - 7,41 (m, 2H) 3,97 - 4,06 (m, 2H) 3,63 (dd, *J* = 14,7, 6,6 Hz, 1H) 3,45 (dd, 1H) 2,38 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,41 min, MH<sup>+</sup> 517.

Intermedio 12: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida

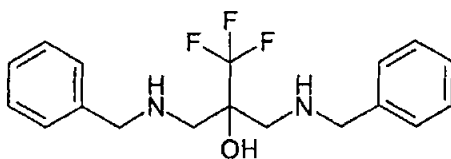


Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[[[5-amino-1-(4-fluorofenil)-  
5 1H-pirazol-4-il]carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo (2,8 g, 5,4 mmol)  
en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se agitó con resina de carbonato soportada  
con polímero (ex Fluka, 5 g, 3,5 mmol/g, 17,5 mmol) que se había lavado  
previamente con tetrahidrofurano (5 veces). Después de agitar durante 15 horas, la  
resina se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un  
10 semi-sólido (1,986 g). Se añadió éter dietílico (aprox. 10 ml) y después de reposar  
durante 3 horas, el sólido cristalizado resultante (1 g) se retiró por filtración y se lavó  
con heptano. El filtrado y el precipitado se evaporaron a presión reducida y el  
residuo, disuelto en diclorometano, se purificó sobre una columna de sílice  
Flashmaster (100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano  
15 durante 60 minutos para producir un sólido de color crema (0,46 g). Éste se  
combinó con el sólido cristalizado para dar el compuesto del título (1,46 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H)  
7,53 - 7,60 (m, 2H) 7,36 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H) 6,38 (s, 2H) 3,88 (dd, *J* = 14,9, 6,1 Hz,  
1H) 3,69 (dd, *J* = 14,8, 6,0 Hz, 1H) 3,17 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H) 2,90 - 2,98 (m, *J* = 4,0  
20 Hz, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,83 min, MH<sup>+</sup> 345.

Intermedio 13: 1,1,1-Trifluoro-3-[[fenilmetil]amino]-2-[[fenilmetil]amino]metil]-2-propanol



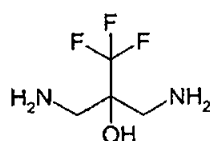
25 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (17,3 g, 58,4 mmol) en dioxano anhidro (130 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo/agua se le añadió en porciones bencilamina (8,8 ml, 80 mmol) durante 20 minutos. El baño de refrigeración se retiró

y la solución se agitó durante 23 horas. A la suspensión se le añadieron hidróxido  
sódico 2 M (90 ml, 180 mmol) y dioxano (70 ml) y se agitó durante 1 hora para dar  
una solución amarilla turbia. Después, se calentó a 100°C durante 23 horas antes  
de que se concentrara a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de  
5 etilo (2 x 250 ml) y agua (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron  
con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y  
se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo (17 g). Éste se  
purificó sobre una columna Biotage (800 g) con ciclohexano:acetato de etilo (2:1)  
como eluyente para dar el compuesto del título (8,15 g).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7,21 - 7,30 (m, 10H) 3,79 (d,  $J$  = 13,1 Hz,  
2H) 3,73 (d,  $J$  = 13,1 Hz, 2H) 2,85 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 2H) 2,80 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,36 min,  $\text{MH}^+$  339.

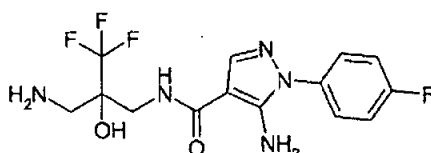
Intermedio 14: 3-Amino-2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-2-propanol



15 Una solución de 1,1,1-trifluoro-3-[(fenilmetil)amino]-2-  
{[(fenilmetil)amino]metil}-2-propanol (8,15 g, 24,1 mmol) en etanol (200 ml) se agitó  
en una atmósfera de hidrógeno sobre catalizador de Pearlman (500 mg) durante 24  
horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión  
reducida. El residuo se disolvió de nuevo en metanol y se concentró a presión  
20 reducida para dar un aceite (4,825 g). Este aceite se disolvió de nuevo en etanol  
(200 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno sobre catalizador de Pearlman  
(500 mg) durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se  
concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,07 g) en forma de  
un aceite.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,68 - 2,79 (m, 4H).

Intermedio 15: 5-Amino-N-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-  
fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A una solución de ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

(1,8 g, 8 mmol) en dimetilformamida anhidra (30 ml) y diisopropiletilamina (7 ml, 40 mmol) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (3,34 g, 8,8 mmol). Después de 20 minutos, se añadió una solución de 3-amino-2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (1,79 g, 11,3 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó a 21°C durante 15 horas antes de que el disolvente se evaporara a presión reducida y la goma resultante se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua (100 ml), cloruro de litio acuoso (50 ml) y salmuera saturada (100 ml). Después, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar un vidrio (5,2 g). Éste se trituró con diclorometano (aprox. 25 ml) y el sólido (2,41 g) se retiró por filtración. Este sólido se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico 2 M (40 ml) y la fase orgánica separada se lavó con agua (20 ml). Las fases acuosas combinadas se hicieron alcalinas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico sólido y después se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (936 mg) en forma de una espuma blanca.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H) 7,57 (dd, J = 9, 5 Hz, 2H) 7,37 (t, J = 9 Hz, 2H) 6,39 (s, 2H) 3,61-3,49 (m, 2H) 3,34 (s a, 2H) 2,83 (d, J = 3 Hz, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,00 min, MH<sup>+</sup> 362.

#### Preparación Alternativa A del Intermedio 15

Se secó ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,67 g) por co-evaporación de THF/tolueno (1:1) seguido de alto vacío durante 18 horas, convirtiéndose 0,67 g en 0,47 g después del secado. Al ácido (0,634 g, 2,9 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y después se co-evaporó con diclorometano seguido de tolueno. Se disolvió 2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol (0,47 g) en THF (5 ml) y se enfrió a <5°C en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (0,47 ml, 0,459 g, 5,8 mmol) seguido de una solución del cloruro de ácido en THF (5 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche - tiempo total 20 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso (25 ml) seguido de una solución acuosa saturada de

cloruro sódico. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El producto se obtuvo en forma de una espuma naranja pálida (0,86 g).

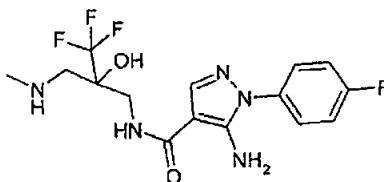
Preparación Alternativa B del Intermedio 15

Se disolvió 5-amino-1-{4-fluorofenil}-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-  
5 {{{(fenilmetil)amino]metil}propil)-1H-pirazol-4-carboxamida (20,47 g) en etanol (100 ml) y se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (2 g). Una pequeña porción se filtró usando celite para dar una solución amarilla-naranja y el análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. Por lo tanto, el resto de la suspensión después se filtró y la solución amarilla-naranja se concentró al vacío para dar un  
10 sólido amarillo pálido. Éste se secó en la línea de vacío durante una noche para dar el compuesto del título (14,64 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,1 (t a, 1H), 5,46 (s a, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,1 (d, 1H), 2,78 (d, 1H).

15 Tiempo de Retención de LC-MS 2,10 min, MH<sup>+</sup> 362.

Intermedio 16: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-{3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(metilamino)metil]propil}-1H-pirazol-4-carboxamida

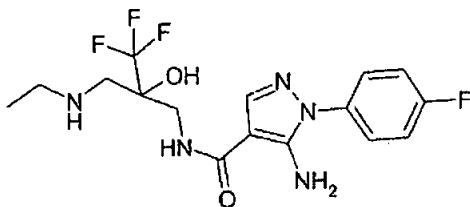


A una solución de 5-amino-1-{4-fluorofenil}-N-[[2-{trifluorometil}-2-oxirani]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (750 mg, 2,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añadió metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 4 ml, 8 mmol) y se agitó a 21°C durante 15 horas. Se evaporó para dar una espuma que se trituró con éter dietílico (aprox. 5 ml). El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y después con éter de petróleo (40-60°) para  
25 dar el compuesto del título (465 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,62 (s, 1H) 7,50 - 7,57 (m, 2H) 7,19 - 7,25 (m, 2H) 6,11 - 6,21 (m, 1H) 5,46 (s, 2H) 3,85 (dd, *J* = 14,4, 7,7 Hz, 1H) 3,56 (dd, *J* = 14,3, 5,0 Hz, 1H) 3,03 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H) 2,62 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H) 2,45 - 2,51 (m, 3H).

30 Tiempo de Retención de LC-MS 1,79 min, MH<sup>+</sup> 376.

Intermedio 17: 5-Amino-N-{2-[(etilamino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A una solución de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (2 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió etilamina (5 ml, 23 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno antes de que se añadiera más cantidad de etilamina (2 ml). La solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,290 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,64 (s, 1H) 7,50 - 7,56 (m, 2H) 7,19 - 7,25 (m, 2H) 6,29 (s a, 1H) 5,46 (s, 2H) 3,83 (dd, *J* = 14,4, 7,6 Hz, 1H) 3,60 (dd, *J* = 14,3, 4,7 Hz, 1H) 3,08 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H) 2,63 - 2,84 (m, 3H) 1,13 (t, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,06 min, MH<sup>+</sup> 390.

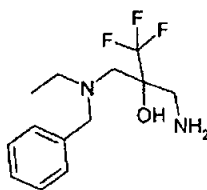
#### Preparación Alternativa A del Intermedio 17

Una solución de 5-amino-*N*-(2-([etil(fenilmetil)amino]metil))-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,39 g, 0,813 mmol) en etanol (35 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno sobre catalizador de Pearlman (45 mg) durante 7 horas (se recogieron 32 ml de hidrógeno). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (0,313 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 (t, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,54 - 7,61 (m, 2H) 7,33 - 7,40 (m, 2H) 6,37 (s a, 2H) 3,65 (dd, *J* = 6,3 Hz, 1H) 3,46 (dd, *J* = 14,0, 5,7 Hz, 1H) 2,72 (dd, *J* = 5,6 Hz, 2H) 2,52 - 2,62 (m, 2H) 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,00 min, MH<sup>+</sup> 390.

#### Intermedio 18: 3-Amino-2-([etil(fenilmetil)amino]metil)-1,1,1-trifluoro-2-propanol



A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (4,15 g, 14 mmol) en dioxano anhidro (35 ml) se le añadió *N*-

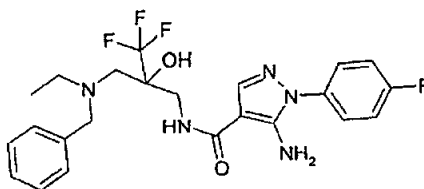
MM

etilbencilamina (2,4 ml, 16,1 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 21°C durante 24 horas. Se añadió amoníaco 0,5 M en dioxano (200 ml, 100 mmol), se agitó durante 30 minutos y después se calentó a 100°C durante 24 horas. Se dejó enfriar, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un residuo (4,7 g). Éste se purificó sobre Flashmaster (cartuchos de sílice de 3 x 100 g) usando un gradiente de metanol al 0-25% en diclorometano durante 60 minutos para dar el compuesto del título (2,64 g) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,17 - 7,38 (m, 5H) 3,84 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) 3,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) 2,79 (s, 2H) 2,62 - 2,76 (m, 2H) 2,53 - 2,61 (m, 1H) 2,38 - 2,48 (m, *J* = 13,4, 6,9, 6,8 Hz, 1H) 0,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,18 min, MH<sup>+</sup> 277.

Intermedio 19: 5-Amino-*N*-(2-[[etil(fenilmetil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



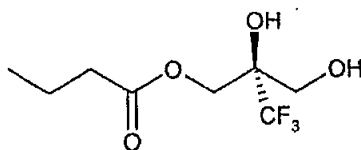
Se añadió diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) a una mezcla de ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,119 g, 0,54 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (0,205 g, 0,54 mmol) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió una solución de 3-amino-2-[[etil(fenilmetil)amino]metil]-1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,296 g, 1,07 mmol) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y la fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (10 g) usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 15 minutos para dar el compuesto del título (0,39 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,50 - 7,55 (m, 2H) 7,49 (s, 1H) 7,25 - 7,36 (m, 5H) 7,19 - 7,24 (m, 2H) 5,83 - 5,89 {m, 1H} 5,71 (s a, 1H) 5,46 (s a, 2H) 3,78 - 3,87 (m, 2H) 3,63 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H) 3,48 (dd, *J* = 14,1, 4,5 Hz, 1H) 2,98 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H) 2,77 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H) 2,56 - 2,72 (m, 2H) 1,06 (t, *J* =

7,1 Hz, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,58 min,  $MH^+$  480.

Intermedio 20: Butanoato de (S)-3,33-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo



#### 5 Preparación de Precipitado de Lipasa Amano PS

Se suspendió Amano PS (disponible en Amano Enzymes) (10 g) en agua (30 ml) y se filtró a través de un tubo de filtro Varian Bond Elute, lavando con agua (20 ml). Después de la precipitación con propan-2-ol (200 ml), la suspensión se dejó en reposo el sobrenadante se decantó, dejando un volumen de 50 ml de suspensión que se centrifugó a 4000 rpm durante 5 minutos y el sobrenadante se decantó, dejando el compuesto del título.

#### Desimetrización Catalizada con Lipasa usando Precipitado Amano PS

Se añadió butirato de vinilo (1 ml) a una mezcla agitada de tamices moleculares de 4 Å (2 g), precipitado de lipasa Amano PS (100 mg) y 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (1 g) suspendido en 1,1-dimetiletil metil éter (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite después 21,5 horas, lavando con diclorometano, se concentró, se diluyó con tolueno (20 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (2 x 20 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite amarillo claro. La espectroscopía por  $^{19}F$  RMN mostró una mezcla 20:1 del monoéster/diéster sin triol de partida. El aceite amarillo se purificó por cromatografía sobre sílice usando una mezcla 1:1 de diclorometano/ciclohexano como eluyente para retirar los productos secundarios seguido de elución con diclorometano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,64 g).

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 4,45 (d, 1H) 4,35 (d, 1H) 3,85 (dd, 1H) 3,73 (dd, 1H) 2,37 (t, 2H) 1,64 -1,74 (m, 2H) 0,98 (t, 3H).

#### Determinación del Exceso Enantiomérico

Se añadieron cloruro de (R)-(-)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacetilo (45  $\mu$ l) y cloruro de (S)-(+)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacetilo (45  $\mu$ l) a dos reacciones paralelas que contenían mezclas del compuesto del título (20 mg) en piridina (22  $\mu$ l) y diclorometano (1 ml) y las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezclas se lavaron con una solución acuosa

saturada de bicarbonato sódico (1 ml), después con una solución acuosa 2 M de HCl (1 ml) y finalmente con agua (1 ml), las porciones orgánicas se concentraron y las mezclas brutas se analizaron por <sup>19</sup>F RMN, a partir de lo cual se descubrió que el compuesto del título tenía un exceso enantiomérico de 88% y 86%,  
5      respectivamente.

Preparación Alternativa A del Intermedio 20

**Preparación de Solución de Amano PS**

Se suspendió lipasa Amano PS (100 g) en una solución 1 M a pH 7 de fosfato potásico (400 ml) y se filtró, lavando la torta con más cantidad de solución  
10      tampón (100 ml) para dar una solución amarilla/parda en forma del filtrado.

**Inmovilización de Amano PS en Sepabeads**

La solución de Amano PS (100 ml) se añadió a Sepabeads EC-EP (disponibles en Mitsubishi-Resindion) (40 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 23 horas, se retiró tanto líquido como fue posible mediante  
15      una pipeta, el líquido se reemplazó por un volumen igual de una solución 1 M a pH 10 de fosfato potásico y la agitación se mantuvo. Después de 92 horas, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con agua (3 x 50 ml), se suspendió en una solución saturada de octadecilamina en tolueno (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas más. La mezcla se filtró, se lavó con tolueno (2 x 100 ml) y  
20      acetona (25 ml) y se dejó en succión para producir un polvo libre. El resto de la enzima inmovilizada se obtuvo en forma de perlas pardas pálidas (17,29 g).

**Desimetrización Catalizada con Lipasa usando Amano PS sobre Sepabeads**

En reacciones paralelas, se agitó una mezcla de 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (100 mg), Amano PS sobre Sepabeads (100 mg), butirato de vinilo (0,3  
25      ml) y disolvente (como se muestra en la tabla 1 a continuación) (1 ml) a temperatura ambiente. Las reacciones se analizaron por <sup>19</sup>F RMN después de 42 horas para dar las relaciones de picos de 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (triol)/compuesto del título/butanoato de 2-[(butanoiloxi)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo (diéster) mostradas a continuación en la tabla 1.

30

| Entrada | Triol/mg | Catalizador / mg | Butirato de vinilo / ml | Disolvente / 1 ml | Composición después de 42 horas ( <sup>19</sup> F RMN - % de área de pico) |           |          |
|---------|----------|------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
|         |          |                  |                         |                   | Diéster                                                                    | Compuesto | Material |
|         |          |                  |                         |                   |                                                                            |           |          |

114

|   |     |     |     |         |                 | del título | de<br>partida<br>triol |
|---|-----|-----|-----|---------|-----------------|------------|------------------------|
| 1 | 100 | 100 | 0,3 | TBME    | 3               | 47         | 39                     |
| 2 | 100 | 100 | 0,3 | TBME    | 4               | 80         | 16                     |
| 3 | 100 | 100 | 0,3 | THF     | No<br>realizado | 47         | 53                     |
| 4 | 100 | 100 | 0,3 | Tolueno | 16              | 4          | 78                     |
| 5 | 100 | 100 | 0,3 | BuOH    | 1               | 47         | 53                     |
| 6 | 100 | 100 | 0,3 | MeCN    | 3               | 28         | 69                     |

\* también se añadieron 10 gránulos de tamices moleculares de 4 Å al principio de la reacción.

Tabla 1

Determinación del Exceso Enantiomérico

5            En reacciones paralelas, se añadió cloruro de (R)-(-)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo (45 µl) a mezclas del compuesto del título bruto (20 mg) en piridina (22 µl) y diclorometano (1 ml) y las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente. Después de 1 hora, las mezclas se lavaron con HCl 2 M (1 ml), se separaron y las porciones orgánicas se lavaron con una solución acuosa

10           saturada de bicarbonato sódico (1 ml), después las porciones orgánicas se concentraron en una atmósfera de nitrógeno y se analizaron por <sup>19</sup>F RMN, a partir de lo cual se obtuvieron los excesos enantioméricos del compuesto del título.

| Reacción | % de ee ( <sup>19</sup> F RMN) |
|----------|--------------------------------|
| 1        | 61                             |
| 2        | 74                             |
| 3        | 55                             |
| 4        | No ensayado                    |
| 5        | 52                             |
| 6        | 32                             |

15

Tabla 2

Preparación Alternativa B del Intermedio 20

Se preparó una solución de 10 g/l de 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol en butirato de vinilo/TBME (1:9) y se pasó a través de una columna Omnifit (10 cm x

MS

- 0,6 cm) para las Entradas 1 y 3, y 2 columnas paralelas Omnifit (10 cm x 1,2 cm) para las Entradas 4 y 5, todas cargadas a la capacidad total con lipasa Amano PS sobre Sepabeads a temperatura ambiente usando una bomba de HPLC y un regulador de pulso colocado después de la columna. Se dejó equilibrar la columna
- 5 durante 1 hora después de cambiar las condiciones para cada Entrada antes de la toma de muestras (se tomaron muestras de aproximadamente 5 ml) de la salida de la columna. Cada muestra recogida se evaporó y se analizó por <sup>19</sup>F RMN.

| Entrada | [Triol]<br>g /<br>dm <sup>-3</sup> | Tamaño<br>de<br>columna<br>/ cm | Nº de<br>columnas<br>paralelas | Caudal<br>/ cm <sup>3</sup><br>·min <sup>-1</sup> | Aparición<br>por TLC                           | Composición<br>( <sup>19</sup> F RMN - % de Área de<br>Pico) |                                        |       |
|---------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
|         |                                    |                                 |                                |                                                   |                                                | Diéster                                                      | Monoéster<br>(Compuesto<br>del título) | Triol |
| 1       | 10                                 | 10 x 0,6                        | 1                              | 0,5                                               | <50% de<br>monoéster                           | 2                                                            | 32                                     | 42    |
| 2       | 10                                 | 10 x 0,6                        | 1                              | 0,2                                               | >50% de<br>monoéster                           | 4                                                            | 69                                     | 28    |
| 3       | 1                                  | 10 x 0,6                        | 1                              | 0,5                                               | ~50% de<br>monoéster                           | 4                                                            | 46                                     | 50    |
| 4       | 10                                 | 10 x 1,2                        | 2                              | 0,5                                               | Sólo<br>monoéster                              | 2                                                            | 89                                     | 7     |
| 5       | 10                                 | 10 x 1,2                        | 2                              | 1                                                 | Monoéster<br>+ cantidad<br>traza de<br>diéster | 2                                                            | 63                                     | 35    |

10

Tabla 3

Determinación del Exceso Enantiomérico

- Se añadió cloruro de (R)-(-)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo (40 μl) o cloruro de (S)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo a reacciones paralelas que contenían las mezclas de monoésteres (20 mg) mostradas a continuación en la
- 15 Tabla 4 en piridina (20 μl) y diclorometano (1 ml) y las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezclas se lavaron con una solución acuosa 2 M de HCl (1 ml) y con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 ml), las porciones orgánicas se concentraron y las mezclas

brutas se analizaron por  $^{19}\text{F}$  RMN, a partir de lo cual se obtuvieron los excesos enantioméricos del compuesto del título.

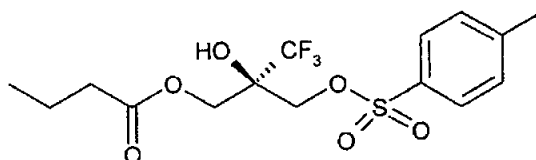
| Entrada | % de ee ( $^{19}\text{F}$ RMN) |
|---------|--------------------------------|
| 1       | 74                             |
| 2       | 70                             |
| 3       | No ensayado                    |
| 4       | 78                             |
| 5       | 67                             |
| 1A      | 72                             |
| 5A      | 66                             |

5

Tabla 4

\*Las muestras 1A, 5 y 5A se hicieron reaccionar con cloruro de (S)-(+)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacetilo.

Intermedio 21: Butanoato de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((4-metilfenil)sulfonyl)metil)propilo



10

Se disolvió butanoato de (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo (372 mg) en diclorometano seco (4 ml) y piridina seca (3 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0,4 g) y la reacción se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días más. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, bicarbonato sódico y salmuera, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó para dar un aceite naranja (0,68 g). Éste disolvió en diclorometano y se aplicó a un cartucho SPE de 50 g y se eluyó con diclorometano seguido de metanol al 10% en diclorometano. Las fracciones pertinentes se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto

20

MA

del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,36 g).

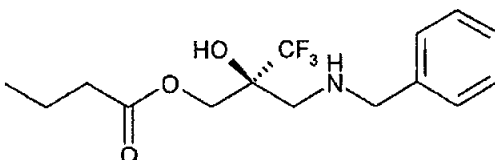
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 7,82 (d, 2H) 7,39 (d, 2H) 4,32 - 4,41 (m, 2H) 4,16 - 4,22 (m, 2H) 3,68 - 3,69 (m, 1H) 2,48 (s, 3H) 2,34 (t, 2H) 1,60 - 1,69 (m, 2H) 0,95 (t, 3H).

5      Tiempo de Retención de LC-MS 3,33 min,  $\text{MNH}_4^+$  402.

Se combinaron cuatro fracciones más que contenían el producto según se determinó mediante análisis por TLC (eluyendo con MeOH al 10%/DCM) y se evaporaron para dar un aceite naranja (0,39 g) que se disolvió en DCM, se aplicó a una columna SPE de 20 g y se purificó sobre el Flashmaster eluyendo con un  
10      gradiente de acetato de etilo al 0-50%/ciclohexano durante 20 minutos. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar un aceite incoloro (0,3 g). Rendimiento total (0,66 g).

    Tiempo de Retención de LC-MS 3,48 min,  $\text{MNH}_4^+$  402.

15      Intermedio      22:      Butanoato      de      (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-  
    {[(fenilmetil)amino]metil}propilo

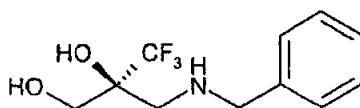


Se lavó minuciosamente Resina de Carbonato Soportada con polímero (ex Fluka, 3,5 mmol/g, 0,96 g) con tetrahidrofurano seco (5 veces). Se disolvió butanoato de (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)metil}propilo  
20      (0,43 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) y se agitó con el carbonato soportada con polímero durante una noche. La resina se retiró por filtración y la solución de reacción se trató con bencilamina (122  $\mu\text{l}$ ). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió una porción  
25      adicional de bencilamina (24  $\mu\text{l}$ ) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,38 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 7,27 - 7,38 (m, 5H) 4,28 - 4,32 (m, 1H) 4,16 - 4,20 (m, 1H) 3,82 - 3,92 (m, 4H) 3,01 - 3,06 (m, 1H) 2,71 - 2,77 (m, 1H) 2,28 - 2,32 (m, 2H) 1,60 - 1,69 (m, 2H) 0,91 - 0,99 (m, 3H).

30      Tiempo de Retención de LC-MS 2,72 min,  $\text{MH}^+$  320.

Intermedio 23: (S)-3,3,3-Trifluoro-2-([(fenilmetil)amino]metil)-1,2-propanodiol



Se disolvió butanoato de (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-  
{[(fenilmetil)amino]metil}propilo (0,32 g) en ácido clorhídrico 5 M (5 ml) y etanol (5  
ml) y se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración,  
5 el etanol se evaporó y el material acuoso restante se basificó con hidróxido sódico 2  
M y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Los extractos orgánicos combinados  
se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron para dar el compuesto del  
título en forma de un aceite amarillo pálido (0,26 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,28 - 7,40 (m, 5H) 3,82 - 3,91  
10 (m, 3H) 3,61 (d, 1H) 3,52 (s, 1H) 3,12 (d, 1H) 2,91 (d, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,65 min, MH<sup>+</sup> 250.

Intermedio 24: (S)-2-(Aminometil)-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol

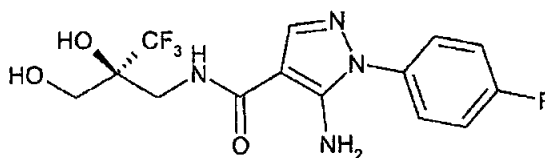


Se disolvió (S)-3,3,3-trifluoro-2-[(fenilmetil)amino]metil-1,2-propanodiol  
15 (160 mg) en metanol (1,5 ml) y se hidrogenó usando paladio al 10% sobre carbono  
como catalizador y el H-cube (Thales) como fuente de hidrógeno. El disolvente se  
evaporó cuidadosamente para dar un aceite volátil rosado (112 mg) que según se  
determinó mediante análisis por <sup>1</sup>RMN, aún contenía 13% de material de partida.  
Por lo tanto, se disolvió de nuevo en metanol (2 ml) y se hidrogenó de nuevo  
20 usando el H-cube. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en  
forma de un aceite rosa/pardo (93 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,85 (d, 1H) 3,57 (d, 1H) 3,50  
(s, 4H) 3,15 (s, 1H) 2,98 (d, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 0,41 min, MH<sup>+</sup> 160.

25 Intermedio 25: (S)-5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-  
(hidroximetil)propil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se disolvió ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (104 mg) en dimetilformamida seca (3 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,33 ml) seguido de la adición de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (196 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, durante 20 minutos. Se añadió (S)-2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol (90 mg) en dimetilformamida seca (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y la fase acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, ácido clorhídrico 1 M, solución al 10% de cloruro de litio (2 veces), bicarbonato y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron para dar un aceite amarillo pálido (200 mg). Éste se disolvió en diclorometano (aprox. 5 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el que se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (93 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,15 - 8,22 (m, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,55 - 7,60 (m, 2H) 7,34 - 7,40 (m, 2H) 5,76 (s, 2H) 5,17 - 5,21 (m, 1H) 3,40 - 3,68 (m, 4H).

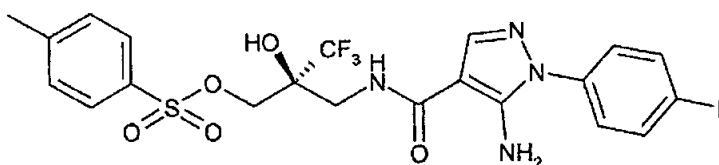
Tiempo de Retención de LC-MS 2,47 min,  $\text{MH}^+$  363.

El filtrado de antes se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO/MeOH (1 ml, 1:1) y se purificó en el MDAP. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (28 mg) (rendimiento total 121 mg).

El análisis por  $^1\text{H}$  RMN mostró el producto puro.

Tiempo de Retención de LC/MS 2,51 min,  $\text{MH}^+$  363.

Intermedio 26: 4-Metilbencenosulfonato de (S)-2-([5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propilo



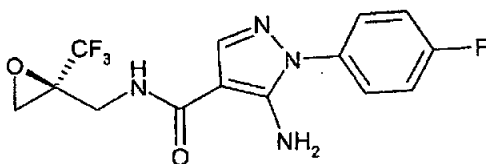
Se disolvió (S)-5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (90 mg) en diclorometano seco (3 ml) y piridina seca (3 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (62 mg) y la reacción se agitó a la

temperatura del baño de hielo durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (25 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (25 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, se calentó a 50°C durante 2 horas y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, bicarbonato sódico y salmuera, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó para dar una espuma de color beige (94 mg). Ésta se disolvió en diclorometano y se aplicó a un cartucho SPE de 10 g y se purificó en el Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano durante 20 minutos. La fracción apropiada se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (83 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,79 - 7,83 (m, 2H) 7,71 (s, 1H) 7,50 - 7,55 (m, 2H) 7,37 - 7,41 (m, 2H) 7,20 - 7,26 (m, 2H) 6,60 - 6,68 (m, 1H) 6,56 (s, 1H) 5,46 (s, 2H) 4,17 - 4,24 (m, 1H) 3,98 - 4,07 (m, 1H) 3,60 - 3,70 (m, 1H) 3,45 - 3,55 (m, 1H) 2,47 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,33 min, MH<sup>+</sup> 517.

Intermedio 27: (S)-5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-([2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

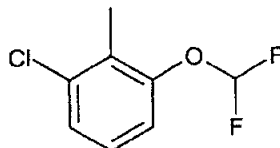


La resina de carbonato soportada con polímero (3,5 mmol/g, 137 mg) se lavó minuciosamente con tetrahidrofurano seco (5 veces). Se disolvió 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-([([5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo (83 mg) en tetrahidrofurano seco (5 ml) y se agitó con la resina soportada con polímero durante una noche. La resina se retiró por filtración y la solución se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (60 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,60 (s, 1H) 7,50 - 7,55 (m, 2H) 7,19 - 7,25 (m, 2H) 5,73 (s a, 1H) 5,47 (s a, 2H) 4,21 - 4,31 (m, 1H) 3,73 - 3,78 (m, 1H) 3,13 (d, 1H) 2,95- 2,98 (m, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,84 min,  $MH^+$  345.

Intermedio 28: 1-Cloro-3-[(difluorometil)oxi]-2-metilbenceno

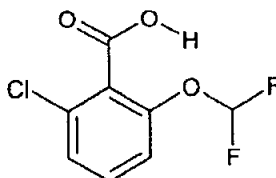


Se burbujeó difluoroclorometano en una mezcla agitada de 3-cloro-2-  
5 metilfenol (5 g), hidróxido sódico (4,8 g) y bromuro de tetraetilamonio (0,92 g) en  
dioxano:agua (100 ml:10 ml) calentada a 75-80°C. Se observó una exotermia inicial  
que cesó después de aprox. 10 minutos, también se observó un precipitado blanco.  
Después de aprox. 15 minutos, la adición de difluoroclorometano se interrumpió y la  
mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
10 se repartió entre éter (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con una  
solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se  
evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 100 g)  
eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano durante 40 minutos. Las  
fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del  
15 título en forma de un aceite incoloro.

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,28 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,05  
(d, 1H), 6,53 (t, 1H,  $J = 75$  Hz), 2,38 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,59 min.

Intermedio 29: Ácido 2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]benzoico



20

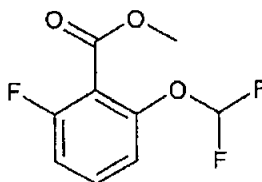
Se añadió en porciones permanganato potásico (1,64 g) durante un periodo  
de 4 horas a una mezcla agitada de 1-cloro-3-[(difluorometil)oxi]-2-metilbenceno  
(0,999 g) en t-butanol/agua (20 ml, 1:1) calentada a 100°C. La mezcla de reacción  
se calentó durante 4 horas más - el tiempo total de calentamiento fue de 8 horas. La  
25 mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se dejó en  
reposo durante una noche. Se añadió gota a gota una solución acuosa de  
metabisulfito sódico (al 5%) hasta que desapareció el color púrpura y la mezcla

resultante se filtró. El filtrado se ajustó a un valor de pH de 10 usando una solución acuosa de carbonato sódico y se extrajo con éter (100 ml). La porción acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico acuoso (2 M) a un valor de pH de 1 y después se extrajo con éter (100 ml). La capa de éter se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (0,538 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,42 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,55 (t, 1H,  $J = 75$  Hz), 5,9 (s a, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,90 min,  $\text{MNH}_4^+$  240,  $\text{ES}^-$  221.

10 Intermedio 30: 2-[(Difluorometil)oxi]-6-fluorobenzoato de metilo

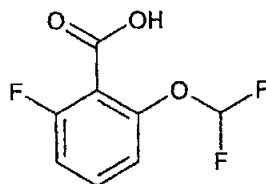


A una solución de 6-fluorosalicilato de metilo (1,07 g) en DMF anhidra (25 ml) agitada a 21°C se le añadieron carbonato potásico (4,15 g) y carbonato de cesio (3,26 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se enfrió en hielo durante 20 minutos. Se añadió yododifluorometano (5 g), el baño de hielo se retiró y la agitación se mantuvo durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), ácido clorhídrico 2 M (100 ml), cloruro de litio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite (1,68 g). El producto bruto se purificó sobre 2 columnas ultrarrápidas precargadas (100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-50% y ciclohexano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite (800 mg).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,43 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,54 (t, 1H,  $J = 72$  Hz), 3,96 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,18 min.

Intermedio 31: Ácido 2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorobenzoico

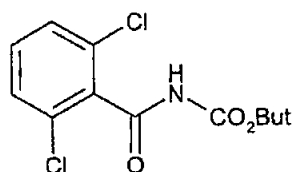


A una solución de 2-[(difluorometil)oxi]-6-fluorobenzoato de metilo (800 mg) en dioxano anhidro (20 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (260 mg) en agua (10 ml). Se agitó durante 15 horas, se evaporó, se disolvió en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y éter (25 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 5 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar un aceite que cristalizó (616,3 mg). Se trituró con heptano (aprox. 10 ml) y se retiró por filtración para dar el compuesto del título (456 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,57 (m, 1H), 7,28 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,23 (t, 1H), 7,16 (d, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,41 min, ES<sup>-</sup> 205.

Intermedio 32: [(2,6-Diclorofenil)carbonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



15

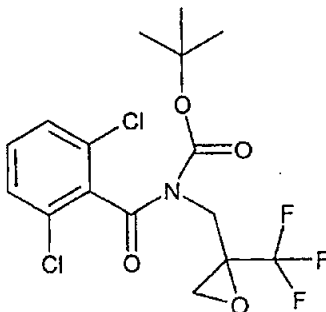
Una suspensión agitada de 2,6-diclorobenzamida (4,7 g) en diclorometano (80 ml) se trató con dicarbonato de di-t-butilo (10,1 g) seguido de 4-dimetilaminopiridina (350 mg). La solución, que se formó después de 15 minutos y después del desprendimiento perceptible de nitrógeno, se agitó durante 20 horas antes de que se diluyera con diclorometano (150 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M (1 x 100 ml) y agua (1 x 80 ml) y después se pasó a través de una frita hidrófoba. La fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite incoloro (8,5 g). Este aceite se disolvió en etanol (80 ml) antes de que se tratara con hidróxido sódico 2 M (12,5 ml). La mezcla se agitó durante 90 horas antes de que se añadiera más cantidad de hidróxido sódico 2 M (10 ml) y la agitación se mantuvo durante 22 horas más. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica separada se lavó adicionalmente con agua (2 x 50 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío

para dar el compuesto del título (6,25 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,62 (s a, 1H) 7,25 - 7,37 (m, 3H) 1,37 (s, 9H)

Tiempo de Retención de LC-MS 3,25 min,  $\text{MNH}_4^+$  307.

5 Intermedio 33: [(2,6-Diclorofenil)carbonil]([2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

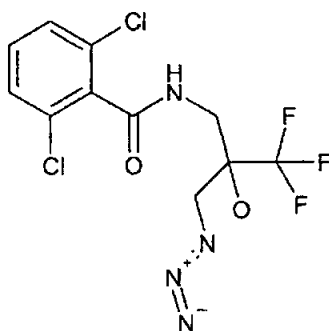


Una solución agitada de [(2,6-diclorofenil)carbonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (6,25 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se trató en porciones con hidruro  
10 sódico (dispersión al 60%, 880 mg) durante 15 minutos. Después de agitar durante 45 minutos, la solución turbia se transfirió a un embudo de goteo de 100 ml y se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (6,6 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió propan-2-ol (1,5 ml) y  
15 después de 15 minutos, toda la mezcla se repartió entre acetato de etilo (300 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Después, fase orgánica separada se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba, se concentró al vacío y se evaporó de nuevo al vacío con etanol (2 x 50 ml) para dar un aceite amarillo (11,1 g). Éste se disolvió en diclorometano (10 ml) y se aplicó a  
20 un cartucho SPE de 70 g. La elución con acetato de etilo:éter de petróleo (1:9) y después (1:6) dio dos aceites incoloros (6,8 g) y (1,9 g). La repurificación sobre un cartucho SPE de 70 g con acetato de etilo:éter de petróleo (1:19) y después (1:9) como eluyente dio el compuesto del título (5,4 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,28 -7,26 (m, 3H) 4,76 (d,  $J$  =  
25 4,5 Hz, 1H) 4,39 (d,  $J$  = 4,5 Hz 1H), 3,09-3,04 (m, 2H), 1,56 (s, 1H) 1,27 (s, 9H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,78 min,  $\text{MNH}_4^+$  431.

Intermedio 34: N-[2-(Azidometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,6-diclorobenzamida

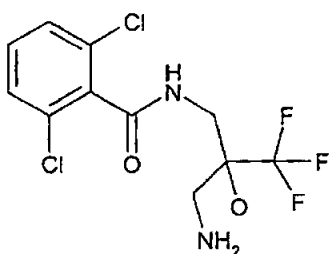


Una solución agitada de [(2,6-diclorofenil)carbonil]{{2-(trifluorometil)-2-oxirani]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,66 g) en dimetilformamida (12 ml) y agua (0,2 ml) se trató con azida sódica (0,305 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de que se repartiera entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar una goma incolora (0,71 g). Esta goma se disolvió en diclorometano (2 ml) y se aplicó a un cartucho SPE de 50 g. La purificación por el sistema Flashmaster 2 usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25% en diclorometano durante 60 minutos dio, después de la combinación y la concentración al vacío de las fracciones pertinentes, el compuesto del título (235 mg) en forma de una goma incolora.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,30 - 7,44 (m, 3H) 6,21 (s a, 1H), 4,64 (s, 1H) 3,95 -3,82 (m, 2H), 3,69 (ABc, *J* = 12,0 Hz, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,03 min, MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> 374.

Intermedio 35: N-[2-(Aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,6-diclorobenzamida



20

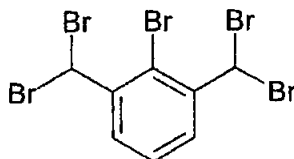
Una solución agitada de N-[2-(azidometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,6-diclorobenzamida (0,06 g) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se trató con

trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 2,01 g). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 19 horas antes de que se añadiera agua (3 ml). La agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas más. Después, la suspensión se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml) y después se  
5 filtró a través de una capa de hyflo. La capa se lavó con más cantidad de tetrahidrofurano (2 x 30 ml). El filtrado y los lavados combinados se repartieron entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica separada se lavó adicionalmente con agua (2 x 50 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba, se concentró al vacío y después se evaporó de nuevo al vacío con etanol (1 x 20 ml)  
10 para dar el compuesto del título (0,84 g) en forma de una goma casi incolora.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,24 - 7,40 (m, 3H) 6,15 (s a, 1H) 3,95 (dd,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H) 3,58 (dd,  $J$  = 15, 4 Hz, 1H) 3,19 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H) 2,99 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H) 1,5 (a, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,75 min,  $\text{MH}^+$  331, 333.

15 Intermedio 36: 2-Bromo-1,3-bis(dibromometil)benceno

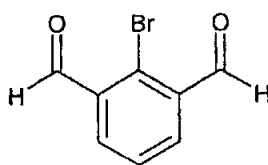


A una suspensión de N-bromosuccinimida (28,5 g) en tetracloruro de carbono (250 ml) se le añadieron 2-bromo-1,3-dimetilbenceno (2,66 ml) y AIBN (20 mg). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno  
20 durante 16 horas. Se añadieron más N-bromosuccinimida (5,6 g) y AIBN (20 mg) y el calentamiento a reflujo se mantuvo durante 3 horas. Se dejó enfriar y el sólido se retiró por filtración y se lavó con tetracloruro de carbono (2 x 100 ml). El filtrado se evaporó para dar un sólido blanco (9,8 g) que se trituró con heptano (150 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (8,3 g).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 8,05 (d, 2H) 7,53 (t, 1H) 7,15 (s, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,96 min.

Intermedio 37: 2-Bromo-1,3-bencenodicarbaldehido

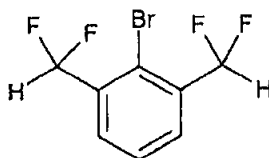


Una mezcla de 2-bromo-1,3- bis(dibromometil)benceno (8,5 g) en ácido  
fórmico (130 ml) y agua (15 ml) se agitó y se calentó a reflujo en una atmósfera de  
nitrógeno durante 20 horas, tiempo durante el cual el sólido se disolvió. Se  
5 concentró al vacío para dar una suspensión que se repartió entre agua (150 ml) y  
diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  
salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron  
para dar un sólido (4,25 g). El intento de cristalización en etanol (aprox. 70 ml) falló  
y por lo tanto se añadió ácido clorhídrico 2 M (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo  
10 durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar durante una noche y se evaporó hasta  
conseguir un volumen reducido más una pequeña cantidad de sólido. Después,  
éste se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se  
lavó con agua (50 ml), bicarbonato sódico saturado (30 ml), agua (30 ml) y  
salmuera saturada (30 ml). Después, se secó sobre sulfato de magnesio y se  
15 evaporó para dar un sólido (3,8 g). Éste se purificó en el Flashmaster usando  
cartuchos de 2 x 100 g con un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en  
ciclohexano durante 1 hora. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron  
para dar el compuesto del título (2,38 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,52 (s, 2H) 8,16 (d, 2H)  
20 7,59 (t, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,40 y 2,64 min.

Intermedio 38: 2-Bromo-1,3-bis(difluorometil)benceno



A una solución de 2-bromo-1,3-bencenodicarbaldehído (1,4 g) en  
25 diclorometano anhidro (10 ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-  
metoxietil)aminoazufre (solución al 50% en tetrahydrofurano, 16 ml) durante 10  
minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió etanol (70 µl), se  
observó una exotermia y la solución se agitó a 21°C durante 3 días. Después, la

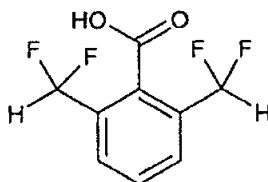
solución se calentó a reflujo a 75°C durante 20 horas. La solución se vertió en hielo y se repartió entre bicarbonato sódico saturado (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Después, la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo (2,97 g). Éste se purificó en la columna Flashmaster 2 (100 g) eluyendo con un gradiente de diclorometano al 0-100% en ciclohexano durante 60 minutos. Esto dio un sólido blanco (0,38 g). A una solución de este sólido blanco (285 mg) en tolueno anhidro (3 ml) se le añadió etanol (20 µl) seguido de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50%, 3 ml). La solución se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante tres días. Se dejó enfriar y se vertió en hielo y bicarbonato sódico saturado (50 ml). Se extrajo con éter (50 ml), se lavó con cloruro sódico, ácido clorhídrico 2 M, agua y salmuera saturada. Después, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite oscuro y una pequeña cantidad de sólido (335 mg). Éste se trató con heptano (3 ml) y una pequeña cantidad del material insoluble se desechó para dar, después de la evaporación, un aceite y un sólido (280 mg).

La destilación con Kugelrohr (3 Torr a aprox. 125°C) dio el compuesto del título (124 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,80 (d, 2H) 7,57 (t, 1H) 7,00 (t, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,21 min, MH<sup>+</sup> 290.

Intermedio 39: Ácido 2,6-bis(difluorometil)benzoico



Se suspendió cloruro de litio (33 mg) (secado al vacío a 80°C) en tetrahidrofurano anhidro (0,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno seguido de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 0,4 ml). Se agitó durante 1 hora y después se añadió una solución de 2-bromo-1,3-bis(difluorometil)benceno (124 mg) en tetrahidrofurano anhidro (0,4 ml). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 21°C durante 3 horas y después se añadió CO<sub>2</sub> sólido (1 trozo pequeño), provocando un burbujeo vigoroso. Después, se dejó en reposo durante una noche, después se

diluyó con acetato de etilo (10 ml) y después se calentó con ácido clorhídrico 2 M (5 ml), agua (5 ml) y salmuera saturada (10 ml). Después, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un vidrio amarillo (86,6 mg). Éste se purificó por MDAP para dar un residuo que se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato  
5 sódico y se precipitó para dar el compuesto del título (22,3 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 13,95 (s a, 1H) 7,60 (d, 2H) 7,51 (t, 1H) 7,01 (t, 2H).

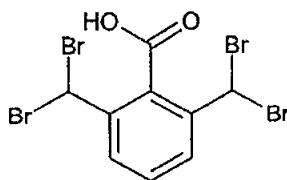
Tiempo de Retención de LC-MS 0,71 min,  $\text{MH}^+$  121,0.

#### Preparación Alternativa de Intermedio 39

10 A una solución de 2,6-bis(difluorometil)benzoato de metilo (205 mg) en metanol (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (48 mg) en metanol (3 ml). Se agitó a 21°C y la suspensión oleosa inicial se aclaró lentamente durante aprox. 2 horas, pero aún quedaba material insoluble. Se agitó durante un total de 20 horas y después se evaporó a sequedad. Se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y  
15 agua (10 ml), se lavó con éter (10 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (146 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 14,21 (s a, 1H) 7,87 (d, 2H) 7,80 (t, 1H)  
20 7,18 (t, 2H).

#### Intermedio 40: Ácido 2,6-bis(dibromometil)benzoico

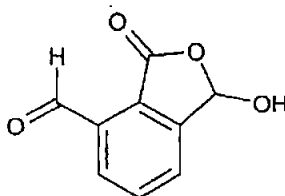


Una solución de ácido 2,6-dimetilbenzoico (5 g) en tetracloruro de carbono (250 ml) se calentó a suave reflujo y después la fuente de calor se retiró. En un foco  
25 potente, se añadió una solución de bromo (7,2 ml, 22,5 g) en tetracloruro de carbono (100 ml) durante 45 minutos. Se produjo un desprendimiento vigoroso de bromuro de hidrógeno con suave reflujo. La agitación bajo la luz se mantuvo durante 30 minutos más, tiempo durante el cual precipitó un sólido blanco. La mezcla se dejó enfriar durante una noche, el sólido se retiró por filtración, se lavó  
30 con tetracloruro de carbono y después con heptano y después se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,38 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,03 (d, 2H) 7,77 (t, 1H) 7,16 (s, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,00 min,  $\text{MH}^+$  463.

Intermedio 41: 1-Hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-carbaldehído

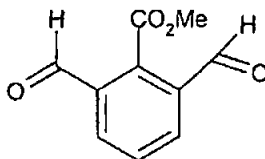


5 Se llevó a la temperatura de reflujo carbonato sódico acuoso (al 5%, 70 ml) y se añadió en porciones ácido 2,6-bis(dibromometil)benzoico (4,38 g). Se agitó, se calentó durante 1,5 horas y la mayor parte del sólido se disolvió. La solución se decantó de un sólido castaño insoluble, se dejó enfriar y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. No precipitó ningún sólido y por lo tanto se enfrió en hielo y se rasgó para dar el compuesto del título (724 mg).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,87 (s, 1H) 8,39 (s, 1H) 7,98 (m, 3H), 6,8 (s a, 1H).

Tiempo de Retención de LC/MS 0,60 min,  $\text{MH}^+$  179.

Intermedio 42: 2,6-Diformilbenzoato de metilo



15 A una solución de 1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-carbaldehído (720 mg) en dimetilformamida anhidra (4 ml) se le añadió carbonato potásico (613 mg). Se agitó durante 30 minutos para dar una suspensión blanca pegajosa. Se añadió yodometano (0,4 ml) y se agitó durante 3 días. Se añadió más cantidad de yoduro de metilo (0,4 ml) y la agitación se mantuvo durante 24 horas. La mayor parte de la dimetilformamida se evaporó al vacío. El residuo amarillo pálido se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y la fase orgánica se lavó con cloruro de litio acuoso (50 ml) y salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar un sólido amarillo pálido (645 mg). Se purificó en el

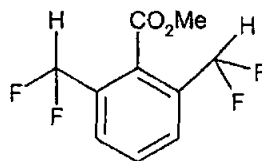
20

25 Flashmaster 2 usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 60 minutos para dar el compuesto del título (532 mg) con una pureza de 85%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 10,10 (s, 2H) 8,16 (d, 2H) 7,76 - 7,86 (m, 1H) 4,07 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,20 min,  $\text{MH}^+$  193.

Intermedio 43: 2,6-Bis(difluorometil)benzoato de metilo



5

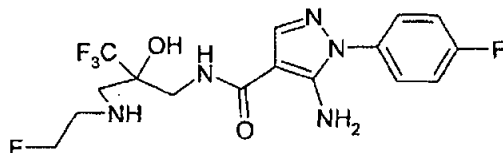
A una solución de 2,6-diformilbenzoato de metilo (192 mg) en tolueno anhidro (3 ml) se le añadió etanol (10  $\mu\text{l}$ ) seguido de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50% en tolueno, 2 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C. Después de aprox. 1 hora, se separó un  
10 aceite pardo y aumentó con el tiempo. El calentamiento se mantuvo durante 19 horas. Se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera saturada (10 ml), ácido clorhídrico 2 M (20 ml), agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). Se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título  
15 (207 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,84 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 7,08 (t, 2H) 3,99 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 0,96 y 0,98 min.

Intermedio 44: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-(3,3,3-trifluoro-2-((2-fluoroetil)amino)metil)-2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida

20



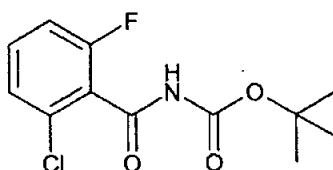
A una solución de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (1,03 g, 3 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se le añadió hidrocloreto de 2-fluoroetilamina (650 mg, 6 mmol, pureza aprox.  
25 de 90%) y trietilamina (0,98 ml, 7 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 4 días, se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (20 ml), se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar una goma (1,57 g). Ésta se purificó sobre 100 g de  $\text{SiO}_2$  usando el Flashmaster 2 con un

gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 60 minutos como eluyente. Esto dio el compuesto del título (924 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,98 - 8,08 (m, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,53 - 7,61 (m, 2H) 7,32 - 7,40 (m, 2H) 6,37 (s, 2H) 4,53 (t, 1H) 4,41 (t, 1H) 3,61 - 3,72 (m, 1H) 3,43 - 3,53 (m, 1H) 2,74-2,92 (m, 4H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,12 min, MH<sup>+</sup> 408.

Intermedio 45: [(2-Cloro-6-fluorofenil)carbonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

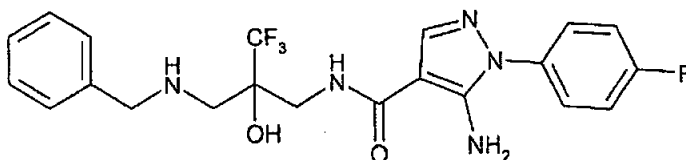


Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (20 ml, solución 1 M) se añadió gota a gota a una solución agitada de carbamato de t-butilo (1,17 g) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriada a <-70°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo (1,93 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de la adición, se retiró una muestra mediante una jeringa, se inactivó una porción y el resto se dejó calentar a temperatura ambiente. Las dos muestras se analizaron por LC-MS. La mezcla de reacción se dejó en agitación y se calentó suavemente durante 2 horas y la temperatura de la extracción alcanzó -40°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (2,65 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 1,4 (s, 9H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,08 min, MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> 291.

Intermedio 46: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(fenilmetil)amino]metil)propil)-1H-pirazol-4-carboxamida



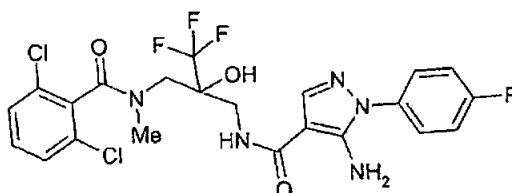
A 5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-pirazol-4-

carboxamida (15,3 g) en dioxano (250 ml) se le añadió bencilamina (5,76 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después durante 4 horas más para garantizar que se completaba la reacción. La solución naranja se concentró al vacío para dar un aceite naranja (que aún contenía una pequeña cantidad de disolvente). El aceite se secó en la línea de vacío para dar el compuesto del título (20,50 g) en forma de un sólido naranja.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,52 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (m, 8H), 6,24 (t, 1H), 5,47 (s a, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,71 (d, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,70 min,  $\text{MH}^+$  452.

Ejemplo 1: 5-Amino-*N*-(2-[[[(2,6-diclorofenil)carbonil]([metil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



A una solución de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[[[metilamino]metil]propil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (56 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) enfriada en hielo se le añadió diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol) seguido de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,023 ml, 0,164 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla se retiró del hielo y se dejó a 21°C durante 19 horas. La mezcla se extrajo, el residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (1 ml) y agua (1 ml). Se extrajo de nuevo y se purificó sobre un cartucho SPE de 5 g, eluyendo con diclorometano y después con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo (10:1), (5:1), (3:1) y finalmente (2:1) para dar el compuesto del título (55,6 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,04 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,51 - 7,62 (m, 5H) 7,33 - 7,40 (m, 2H) 6,37 (s, 2H) 4,21 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H) 3,95 - 4,05 (m, 1H) 3,56 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H) 3,47 (dd,  $J = 14,6, 5,3$  Hz, 1H) 2,98 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,41 min,  $\text{MH}^+$  548.

El Ejemplo 1 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm eluyendo con etanol al 30% en heptano a un caudal de 1 ml/min.

Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 10,7 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000144M,  $\lambda$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

- 5            204,6 nm (de = -8,03).  
              218,4 nm (de = 1,69).  
              232,0 nm (de = -2,53).  
              262,0 nm (de = -3,18).

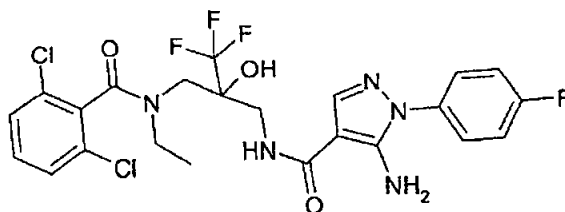
Enantiómero 2 (Isómero B)

- 10            HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 14,6 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000136M,  $\lambda$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

- 204,6 nm (de = 7,88).  
15            218,8 nm (de = -2,07).  
              231,4 nm (de = 2,12).  
              262,6 nm (de = 2,96).

Ejemplo 2: 5-Amino-N-(2-[[[(2,6-diclorofenil)carbonil](etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 20            A una solución de 5-amino-N-{2-[(etilamino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (56 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) enfriada en hielo se le añadió diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol) seguido de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (0,023 ml, 0,164 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla se retiró del hielo y se dejó a 21°C durante 19 horas. La mezcla se extrajo, el residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (1 ml) y agua (1 ml). Se extrajo de nuevo y se purificó sobre un cartucho SPE de 5 g, eluyendo con diclorometano y después con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo (10:1), (5:1), (3:1) y finalmente (2:1) para dar el compuesto del título (73,5 mg).
- 25
- 30

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,07 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,52 - 7,63 (m, 5H) 7,33 - 7,44 (m, 2H) 6,37 (s, 2H) 4,22 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H) 3,96 - 4,05 (m, 1H) 3,46 - 3,57 (m, 3H) 3,21 - 3,32 (m, 1H) 1,08 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,97 min,  $\text{MH}^+$  562.

- 5 El Ejemplo 2 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm eluyendo con etanol al 40% en heptano a un caudal de 1 ml/min.

Enantiómero 1 (Isómero A)

- 10 HPLC Analítica Quiral (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, etanol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 4,60 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000116M,  $\nu = 350$ -200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

206,4 nm (de = 13,58).

231,0 nm (de = 5,52).

- 15 262,2 nm (de = 3,33).

Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, etanol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 6,50 min.

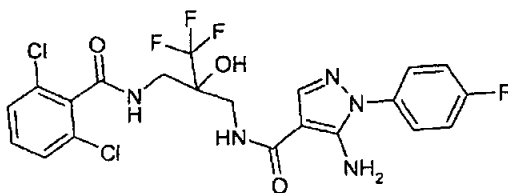
- 20 Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000131M,  $\nu = 350$ -200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

207,0 nm (de = -13,04).

229,0 nm (de = -5,64).

260,8 nm (de = -3,39).

- 25 Ejemplo 3: 5-Amino-*N*-[2-((2,6-diclorofenil)carbonilamino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



- 30 A una solución de 5-amino-*N*-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,93 g, 2,57 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,91 ml, 5,2 mmol) seguido de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (0,38 ml, 1,05 equiv.). Se produjo una exotermia inmediata y por lo tanto la mezcla se puso en un baño de hielo/dióxido de carbono

sólido durante 20 minutos y después se agitó a 21°C durante 17 horas, después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera saturada (20 ml), bicarbonato sódico saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar una espuma. Ésta se purificó en la columna de sílice Flashmaster (100 g) con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 60 minutos para dar el compuesto del título (1,07 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H) 8,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H) 7,91 (s, 1H) 7,51 - 7,59 (m, 4H) 7,44 - 7,48 (m, 1H) 7,34 - 7,40 (m, 2H) 6,37 (s, 2H) 3,69 - 3,84 (m, 2H) 3,47 - 3,58 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,26 min, MH<sup>+</sup> 534.

El Ejemplo 3 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 2 x 20 cm eluyendo con propan-2-ol al 20% en heptano a un caudal de 75 ml/min.

#### Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 6,34 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000106M, *v* = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

205,8 nm (de = -3,39).

240,8 nm (de = -2,59).

259,6 nm (de = -2,80).

#### Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 12,53 min.

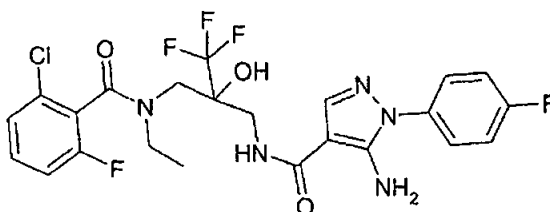
Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000133M, *v* = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

205,4 nm (de = 4,66).

240,4 nm (de = 3,12).

259,6 nm (de = 3,05).

Ejemplo 4: 5-Amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



A una solución de 5-amino-*N*-{2-[(etilamino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil}-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,1885 g, 0,484 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,253 ml, 1,45 mmol).

- 5 Después de 5 minutos de agitación, se añadió cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoílo (0,103 g, 0,533 mmol). Después de agitar durante 40 horas, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo (0,371 g). La purificación sobre una columna de sílice (20 g) dio el compuesto del título (0,152 g) en forma de un sólido amarillo.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,75 (s, 1H) 7,49 - 7,56 (m, 2H) 7,41 (tt, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H) 7,18 - 7,25 (m, 2H) 6,97 - 7,04 (m, 2H) 5,47 (s a, 1H) 4,00 - 4,18 (m, 2H) 3,67 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H) 3,54 (dd, *J* = 14,8, 5,8 Hz, 1H) 3,41 - 3,49 (m, 1H) 3,23 - 3,34 (m, *J* = 14,7, 7,3, 7,2, 7,0 Hz, 1H) 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,33 min, MH<sup>+</sup> 546.

- 15 El Ejemplo 4 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A (mezcla de rotámeros 1 y 2 y atropisómeros 1 y 2) y B (mezcla de rotámeros 3 y 4 y atropisómeros 3 y 4)) usando una columna Chiralpak AD de 5,08 x 23 cm eluyendo con propan-2-ol al 20% en heptano a un caudal de 15 ml/min.

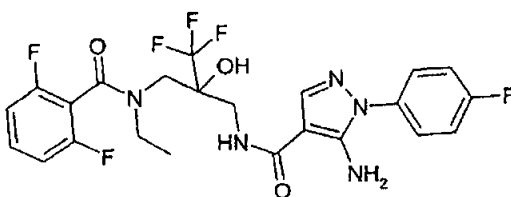
- 20 Enantiómero 1 (mezcla de rotámeros 1 y 2 y atropisómeros 1 y 2)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 20% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 22,47 min y 24,75 min.

Enantiómero 2 (mezcla de rotámeros 3 y 4 y atropisómeros 3 y 4)

- 25 HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 20% en heptano eluyendo a 1 ml/min)- Tiempo de retención 30,23 min y 34,68 min.

Ejemplo 5: 5-Amino-*N*-(2-[[[(2,6-difluorofenil)carbonil](etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



A una solución de 5-amino-*N*-{2-[(etilamino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,277 g, 0,712 mmol) en diclorometano seco (aprox. 11 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,245 ml, 1,42 mmol) y después se enfrió en un congelador de -10 a -15°C antes de que se añadiera una solución enfriada de forma similar de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,123 g, 0,712 mmol) en diclorometano (2 ml) con agitación. La mezcla se agitó durante 1 minuto, después se dejó en reposo en el frigorífico durante aprox. 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó sobre una columna de sílice. La elución con etanol al 2% en cloroformo dio, después de la evaporación a presión reducida, un vidrio transparente (0,421 g) que, después de rasgarse, dio el compuesto del título (0,356 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,50 - 7,58 (m, 2H) 7,37 - 7,46 (m, 1H) 7,18 - 7,25 (m, 2H) 6,98 - 7,05 (m, 2H) 5,47 (s a, 1H) 4,04 - 4,15 (m, 2H) 3,65 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H) 3,49 - 3,58 (m, 1H) 3,40 - 3,49 (m, 1H) 3,24 - 3,34 (m, 1H) 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,07 min, MH<sup>+</sup> 530.

El Ejemplo 5 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralcel OD de 4,6 mm de diámetro x 25 cm eluyendo con etanol al 20% en heptano a un caudal de 1 ml/min.

#### Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 4,6 cm, etanol al 20% en heptano eluyendo a 1 ml/min)- Tiempo de retención 10,0 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000138M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

204,0 nm (de = 7,59).

229,0 nm (de = 3,09).

263,2 nm (de = 3,71).

#### Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al

20% en heptano eluyendo a 1 ml/min)~ Tiempo de retención 12,01 min.

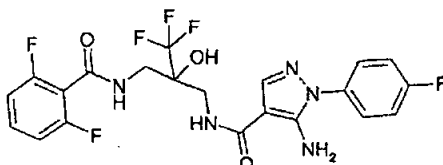
Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000143M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

203,2 nm (de = -6,51).

5 229,8 nm (de = -2,53).

262,6 nm (de = -3,49).

Ejemplo 6: 5-Amino-N-[2-({[(2,6-difluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

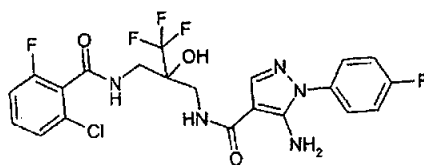


10 Se pesó ácido 2,6-difluorobenzoico (0,069 mmol) en un tubo micrónico. A esto se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,069 mmol, 26 mg) en forma de una solución en DMF (200  $\mu$ l). Después, se añadió diisopropiletilamina (0,20 mmol, 36  $\mu$ l) y la solución se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió 5-amino-N-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,069 mmol, 25  
15 mg) en forma de una solución en DMF (200  $\mu$ l). Después, la solución se agitó durante 10 minutos más y se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se tomó una LC-MS y la muestra (20  $\mu$ l) se diluyó en acetonitrilo (100  $\mu$ l). El análisis por LC-MS mostró la presencia del  
20 producto. La mezcla bruta se filtró y se purificó por HPLC dirigida a masas. Los productos parecían romperse cuando se introducían en H<sub>2</sub>O al 90% (TFA al 0,1%)/MeCN al 10% (TFA al 0,1%) (del método CAT-norm), dando como resultado una recirculación de presión elevada. Se usó el método Cat-GR en lugar de H<sub>2</sub>O al 70% (TFA al 0,1%)/MeCN al 30% (TFA al 0,1%) para garantizar que no se rompía ningún sólido después de introducirse en la columna. La solución recogida  
25 de la purificación se transfirió a un vial de escintilación, donde se retiró el MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA en el Genevac. Después, el compuesto seco se transfirió a un vial perforado previamente. Peso obtenido para el producto deseado 22,7 mg.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,98 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H) 8,11 (t,  $J$  = 6,1  
30 Hz, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,60 - 7,51 (m, 3H) 7,39 - 7,35 (t, 2H) 7,22 - 7,16 (t, 2H) 6,85 (s, 1H) 6,40 - 6,30 (s a, 2H) 3,79 - 3,71 (m, 2H) 3,58 - 3,47 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 2,9 min,  $MH^+$  502.

Ejemplo 7: 5-Amino-N-[2-({[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)metil}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5 Una solución de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzóilo (0,169 g) en tetrahidrofurano seco (1 ml) se añadió a una mezcla agitada de 5-amino-N-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,289 g) y diisopropiletilamina (0,21 ml) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) enfriada a  $<5^{\circ}\text{C}$ . Después de la  
10 adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (10 ml) y diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se lavó con más cantidad de diclorometano (10 ml). La fase orgánica se evaporó y el residuo se  
15 purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 20 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (0,409 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,05 (s a, 1H) 8,11 (s a, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,68 - 7,60 (m, 2H) 7,55 - 7,43 (m, 1H) 7,41 - 7,28 (m, 4H) 6,68 (s a, 1H) 6,46 -  
20 6,30 (s a, 2H) 3,79 - 3,72 (m, 2H) 3,58 - 3,47 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,08 min,  $MH^+$  518, 520.

El Ejemplo 7 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 5,08 x 20 cm eluyendo con etanol al 20% en heptano a un caudal de 75 ml/min.

25 Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 6,34 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000135M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

30 203,2 nm (de = -3,92).

237,4 nm (de = -3,16).

260,0 nm (de = -2,99).

141

Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 8,95 min.

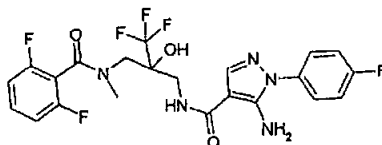
Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000148M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

203,4 nm (de = 4,32).

239,0 nm (de = 3,32).

260,0 nm (de = 3,07).

Ejemplo 8: 5-Amino-N-[2-[[[(2,6-difluorofenil)carbonil](metil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

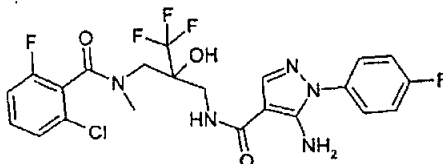


Se preparó de forma análoga al Ejemplo 6 a partir de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-{3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1H-pirazol-4-carboxamida y ácido 2,6-difluorobenzoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,05 (t, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,55 - 7,61 (m, 2H) 7,37 (t, 2H) 7,25 (t, 2H) 6,95 (s a, 1H) 6,29 - 6,43 (s a, 2H) 4,10 (d, 1H) 3,81 (dd, 1H) 3,72 (d, 1H) 3,46 (dd, 1H) 3,04 (s, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,11 min,  $\text{MH}^+$  516.

Ejemplo 9: 5-Amino-N-[2-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil](metil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

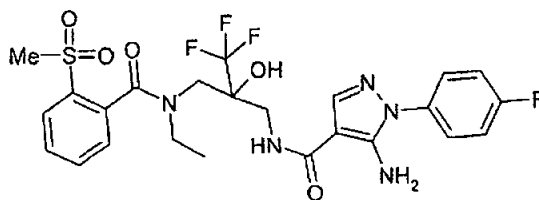


Se preparó de forma análoga al Ejemplo 6 a partir de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-{3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1H-pirazol-4-carboxamida y ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,05 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,55 - 7,62 (m, 2H) 7,46 (d, 1H) 7,34 - 7,41 (m, 3H) 7,00 (s, 0,5H) 6,94 (s, 0,5H) 6,32 - 6,40 (m a, 2H) 4,20 (d, 0,5H) 4,10 (d, 0,5H) 3,94 (dd, 0,5H) 3,84 (dd, 0,5H) 3,69 (d, 0,5H) 3,60 (d, 0,5H) 3,01 (d, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,17 min,  $MH^+$  532, 534.

Ejemplo 10: 5-Amino-N-{2-[(etil{2-(metilsulfonil)fenil}carbonil)amino]metil}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5 Se disolvió ácido 2-(metilsulfonil)benzoico (0,204 g, 1,017 mmol) en dimetilformamida seca antes de que se añadiera diisopropiletilamina {0,531 ml, 3,05 mmol). Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,464 g, 1,22 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y después se añadió 5-amino-N-  
10 {2-[(etilamino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,46 g, 1,118 mmol, 1,1 equiv.) (se lavó con dimetilformamida) (volumen total de dimetilformamida usado 2,5 ml). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. El  
15 producto se extrajo con diclorometano y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre sílice (50 g) con acetato de etilo al 0-100%:diclorometano durante 40 minutos como gradiente para dar el compuesto del título (0,53 g).

$^1H$  RMN (250 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,03 (d, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,67 - 7,83  
20 (m, 3H) 7,50 - 7,64 (m, 3H) 7,26 - 7,36 (m, 2H) 6,52 (s a, 1H) 6,09 (s a, 2H) 3,26-4,25 (m, 6H) 3,23 (s, 3H) 1,08 (t, 3H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,01 min,  $MH^+$  572.

El Ejemplo 10 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm  
25 eluyendo con etanol al 80% en heptano a un caudal de 1 ml/min.

Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 80% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 5,86 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000127M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular  
30 = 0,2 cm)

210,2 nm (de = 2,45).

226,6 nm (de = -3,43).

271,0 nm (de = -3,34).

Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al  
5 80% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 12,01 min.

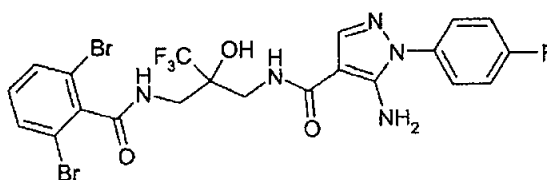
Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000125M,  $\lambda$  = 350-200 nm, longitud celular  
= 0,2 cm)

209,8 nm (de = -2,04).

227,2 nm (de = 3,57).

10 270,4 nm (de = 3,20).

Ejemplo 11: 5-Amino-N-[2-({[(2,6-dibromofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-  
hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A una solución de ácido 2,6-dibromobenzoico (28 mg, 0,1 mmol) en  
15 tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se le añadió dimetilformamida anhidra (4  $\mu$ l) seguido  
de cloruro de oxalilo (100  $\mu$ l de una solución de 1 ml de 87  $\mu$ l de cloruro de oxalilo  
en THF; 0,1 mmol). La mezcla produjo efervescencia y se agitó en una atmósfera  
de nitrógeno durante 45 minutos. Se añadió una solución de 5-amino-N-[2-  
(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-  
20 carboxamida (25,3 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,5 ml) y  
diisopropiletilamina (52  $\mu$ l, 0,3 mmol). Después, se agitó en una atmósfera de  
nitrógeno a 21°C durante 3 días. Se extrajo y se repartió entre diclorometano (5 ml)  
y ácido clorhídrico 2 M (2 ml). La capa orgánica se extrajo y el residuo se purificó  
sobre un cartucho de sílice SPE de 5 g. Se realizó elución con diclorometano y  
25 después con ciclohexano:acetato de etilo (10:1), (5:1), (3:1), (2:1) (3 veces) y  
finalmente (1:1) (3 veces). El producto del título se eluyó en la tercera fracción (2:1)  
y la primera fracción (1:1). Estas fracciones se combinaron y se evaporaron para  
dar el producto del título (39,6 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,06 (t, 1H) 8,03 (s, 1H) 7,91 (t, 1H)  
30 7,71 (d, 2H) 7,54 - 7,61 (m, 2H) 7,34 - 7,40 (m, 2H) 7,30 (t, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,37 (s,  
2H) 3,79 - 3,89 (m, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 1H) 3,55 - 3,65 (m, 1H) 3,43 - 3,52 (m, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,29 min,  $MH^+$  622, 624, 626.

El Ejemplo 11 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 5 cm x 20 cm eluyendo con etanol al 25% en heptano a un caudal de 75 ml/min.

5 Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 8,5 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000159M,  $v = 350-200$  nm, longitud celular = 0,2 cm)

10 207,2 nm (de = 3,65).

258,8 nm (de = 2,85).

Enantiómero 2 (Isómero B)

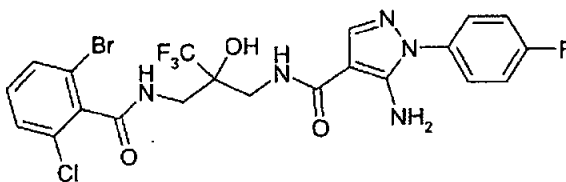
HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 12,1 min.

15 Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,0000947M,  $v = 350-200$  nm, longitud celular = 0,2 cm)

208,2 nm (de = -3,51).

260,8 nm (de = -2,67).

20 Ejemplo 12: 5-Amino-*N*-[2-({[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



A una solución de 5-amino-*N*-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (250 mg, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de 2-bromo-6-clorobenzoilo (192,7 mg, 0,76 mmol) seguido de diisopropiletilamina (178 mg, 1,38 mmol). La reacción se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 2 M seguido de agua. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título (280 mg).

$^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,77 (s, 1H) 7,40 - 7,49 (m,

3H) 7,28 - 7,38 (m, 1H) 7,12 - 7,23 (m, 3H) 6,43 - 6,53 (m, 1H) 4,02 - 4,14 (m, 2H) 3,48 - 3,60 (m, 1H) 3,36-3,46 (m, 1H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,19 min.  $MH^+$  580.

El Ejemplo 12 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 5 cm x 20 cm eluyendo con etanol al 25% en heptano a un caudal de 75 ml/min.

Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 8,4 min.

10 Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000130M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

206,6 nm (de = 4,44).

239,8 nm (de = 2,74).

260,2 nm (de = 3,08).

15 Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 12,0 min.

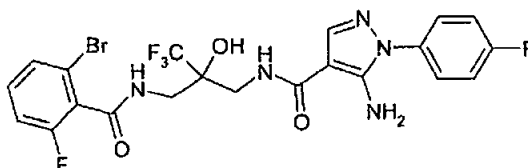
Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000155M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

20 206,4 nm (de = -3,85).

241,0 nm (de = -2,71).

260,4 nm (de = -2,92).

Ejemplo 13: 5-Amino-N-[2-({[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



25

A una solución de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (22 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se le añadieron dimetilformamida anhidra (4  $\mu$ l) y después una alícuota de 100  $\mu$ l (0,1 mmol) de una solución de cloruro de oxalilo (87  $\mu$ l, 1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,9 ml). Se agitó durante 30 minutos, después se añadió una solución de 5-amino-N-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (29 mg, 0,08 mmol) en

30

tetrahidrofurano anhidro (0,5 ml) y diisopropiletilamina (54  $\mu$ l) y la mezcla se lavó con tetrahidrofurano (100  $\mu$ l). Después, se agitó a 21°C durante 4 horas, tiempo durante el cual se formó un sólido. Se extrajo, se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó sucesivamente con aprox. 5 ml de agua, ácido clorhídrico 2 M, agua, 5 bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera saturada. Se extrajo para dar un sólido blanco (41 mg). Se añadió diclorometano (aprox. 2 ml) y dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco insoluble (20 mg) que se retiró por filtración y se lavó con éter (1 ml). El filtrado se cargó sobre una columna de SiO<sub>2</sub> SPE de 5 g. La 10 elución con diclorometano, éter y ciclohexano:acetato de etilo (2:1) y (1:1) (3 veces) dio, después de la combinación y la evaporación de las fracciones pertinentes, más cantidad del compuesto del título (18,6 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,02 (t, 1H) 8,04 (t, 1H) 7,91 (s, 1H) 7,51 - 7,60 (m, 3H) 7,33 - 7,44 (m, 4H) 6,65 (s, 1H) 6,36 (s, 2H) 3,71 - 3,82 (m, 2H) 3,45 - 3,57 (m, 2H).

15 Tiempo de Retención de LC-MS 3,15 min, MH<sup>+</sup> 564, 563.

El Ejemplo 13 se separó de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 5,08 x 23 cm eluyendo con acetonitrilo al 50% en agua a un caudal de 70 ml/min.

Enantiómero 1 (Isómero A)

20 HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 10,20 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,00014M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular - 0,2 cm)

204,6 nm (de = -3,23).

25 218 nm (de = 0,25).

244 nm (de = -2,72).

244 nm (de = -2,77).

Enantiómero 2 (Isómero B)

30 HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, etanol al 30% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 13,98 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000131M,  $\nu$  = 350~200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

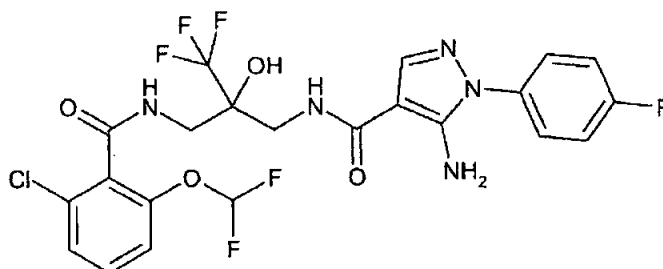
204 nm (de = 3,66).

218 nm (de = 0,00).

35 240 nm (de - 2,58)

260 nm (de = 2,53)

Ejemplo 14: 5-Amino-N-(2-(((2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 5 A una solución de ácido 2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]benzoico (220 mg) en tetrahydrofurano anhidro (5 ml) se le añadió dimetilformamida anhidra (10  $\mu$ l) seguido de cloruro de oxalilo (87  $\mu$ l). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de 5-amino-N-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-
- 10 carboxamida (325 mg) en tetrahydrofurano anhidro (3 ml) y diisopropiletilamina (0,52 ml) y la mezcla se lavó con más cantidad de tetrahydrofurano (1 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. Se añadió a acetato de etilo (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml), ácido clorhídrico 2 M (25 ml), agua (25 ml), bicarbonato sódico saturado (25 ml), agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). Después, se secó  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó sobre un cartucho SPE de 10 g de sílice eluyendo con diclorometano y después con ciclohexano:acetato de etilo (4:1), (3:1) y finalmente (2:1) (8 veces). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se extrajeron para dar el compuesto del título (369 mg) en forma de un vidrio.
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8,97 (t, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,36 (t, 1H,  $J = 60$  Hz), 7,26 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,35 (s a, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,48 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC/MS 1,08 min,  $\text{MH}^+$  566.

- El Ejemplo 14 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD de 5 cm x 20 cm eluyendo con propan-2-ol al 30% en heptano a un caudal de 75 ml/min.
- 25

Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 5,55 min.

Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000136M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

204,6 nm (de = -4,49).

217,8 nm (de = 0,63).

5 240 nm (de = -3,28).

262 nm (de = -3,20).

Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 7,63 min.

10 Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000134M,  $\nu$  = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

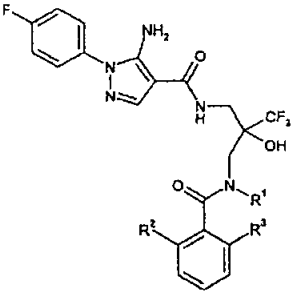
203,8 nm (de = 4,55).

218,6 nm (de = -0,23).

240 nm (de = 2,94).

15 260 nm (de = 2,84).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera similar al Ejemplo 14:



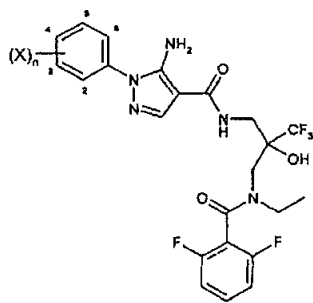
| Número de Ejemplo   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Nombre del Compuesto                                                                                                                           |
|---------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15                  | H              | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> | 5-amino-N-{2-[[[2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida |
| 15<br>Enantiómero 1 | H              | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> | 5-amino-N-{2-[[[2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida |

| Número de Ejemplo   | R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>    | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15<br>Enantiómero 2 | H                                 | CF <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>   | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                    |
| 16                  | CH <sub>3</sub>                   | Cl                | Br                | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[2-bromo-6-clorofenil]carbonil](metil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                     |
| 17                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | F                 | F                 | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[2,6-difluorofenil]carbonil](2-fluoroetil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                 |
| 18                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | F                 | CF <sub>3</sub>   | 5-amino-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-[[[2-fluoroetil]{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida |
| 19                  | H                                 | CF <sub>3</sub>   | F                 | 5-amino-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                |
| 19<br>Enantiómero 1 | H                                 | CF <sub>3</sub>   | F                 | 5-amino-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                |
| 19<br>Enantiómero 2 | H                                 | CF <sub>3</sub>   | F                 | 5-amino-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]metil]-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                |
| 20                  | H                                 | OCHF <sub>2</sub> | OCHF <sub>2</sub> | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[2,6-bis[(difluorometil)oxi]fenil]carbonil]amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                |
| 21                  | CH <sub>3</sub>                   | CF <sub>3</sub>   | F                 | 5-amino-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil](metil)amino]metil]-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida         |
| 22                  | CH <sub>3</sub>                   | CF <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>   | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil](metil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida             |

| Número de Ejemplo | R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>    | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                           |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>   | F                 | 5-amino- <i>N</i> -(2-[(etil{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida      |
| 24                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | Br                | Cl                | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil](etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida                |
| 25                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub> | Cl                | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2-cloro-6-[(difluorometil)oxi]fenil]carbonil)(etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida |
| 26                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub> | OCHF <sub>2</sub> | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2,6-bis[(difluorometil)oxi]fenil]carbonil)(etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida    |
| 27                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>   | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2,6-bis(trifluorometil)fenil]carbonil)(etil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida        |
| 28                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | Cl                | Cl                | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2,6-diclorofenil)carbonil](2-fluoroetil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida            |
| 29                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | Cl                | F                 | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil](2-fluoroetil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida       |
| 30                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | Br                | Cl                | 5-amino- <i>N</i> -(2-[[[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil](2-fluoroetil)amino]metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida        |

| Número de Ejemplo | R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>    | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub> | Cl                | 5-amino- <i>N</i> -(2-(((2-cloro-6-<br>[[difluorometil]oxi]fenil)carbonil)(2-<br>fluoroetil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-<br>hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-<br>carboxamida |
| 32                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub> | OCHF <sub>2</sub> | 5-amino- <i>N</i> -(2-(((2,6-<br>bis[[difluorometil]oxi]fenil)carbonil)(2-<br>fluoroetil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-<br>hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-<br>carboxamida    |

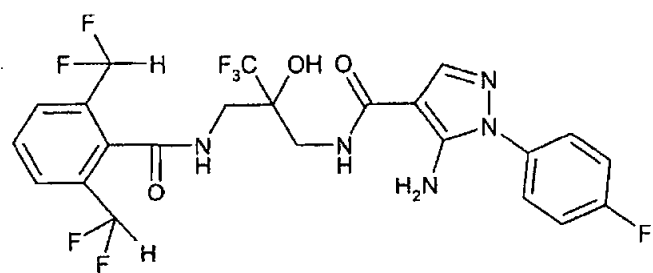
Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera similar al Ejemplo 6:



| Número de Ejemplo | (X) <sub>n</sub> | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33                | 3-F, 4-F         | 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)- <i>N</i> -(2-(((2,6-<br>difluorofenil)carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-<br>1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida |
| 34                | 2-F, 4-F         | 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)- <i>N</i> -(2-(((2,6-<br>difluorofenil)carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-<br>1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida |
| 35                | 3-F, 5-F         | 5-amino-1-(3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -(2-(((2,6-<br>difluorofenil)carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-<br>1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida |
| 36                | 2-F, 5-F         | 5-amino-1-(2,5-difluorofenil)- <i>N</i> -(2-(((2,6-<br>difluorofenil)carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-<br>1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida |

| Número de Ejemplo | (X) <sub>n</sub> | Nombre del Compuesto                                                                                                                           |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37                | 2-F, 6-F         | 5-amino-1-(2,6-difluorofenil)-N-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida |
| 38                | 3-F              | 5-amino-N-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida     |
| 39                | 4-Cl             | 5-amino-1-(4-clorofenil)-N-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida      |
| 40                | 2-Cl             | 5-amino-1-(2-clorofenil)-N-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida      |
| 41                | 3-Cl             | 5-amino-1-(3-clorofenil)-N-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida      |
| 42                | 2-F              | 5-amino-N-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida     |

Ejemplo 43: 5-Amino-N-(2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5           A una solución de ácido 2,6-bis(difluorometil)benzoico (20 mg) en tetrahidrofurano anhidro (0,8 ml) se le añadió dimetilformamida anhidra (5 µl) seguido de cloruro de oxalilo (90 µl) de una solución de cloruro de oxalilo (87 µl) en tetrahidrofurano (0,9 ml)). Se dejó durante 30 minutos y después se añadieron 5-amino-N-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-

10   carboxamida (36 mg) y diisopropiletilamina (52 µl). Se dejó a 21°C durante 17 horas, se extrajo, se repartió entre diclorometano (3 ml) y ácido clorhídrico 2 M (2 ml), se lavó con salmuera saturada (2 ml) y se extrajo para dar (41,7 mg). Se

purificó sobre un cartucho SPE (SiO<sub>2</sub>, 2 g) eluyendo con diclorometano y después ciclohexano:acetato de etilo (4:1), (3:1), (2:1) (2 veces), (3:2) (3 veces) y finalmente (1:1) (2 veces). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (26,5 mg).

5           <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 - 7,89 (m, 3H) 7,68 - 7,76 (m, 1H) 7,48 - 7,58 (m, 2H) 7,21 - 7,32 (m, 2H) 6,95 (t, 2H) 3,41 - 3,82 (m, 4H).

Tiempo de Retención de LC-MS 1,08 min, MH<sup>+</sup> 566.

El Ejemplo 43 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralcel OD eluyendo con  
10    etanol al 20% en heptano a un caudal de 15 ml/min.

Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, etanol al 25% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 5,26 min.

15    Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000168M, v = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

203 nm (de = 3,10).

218 nm (de = -1,47).

262 nm (de = 2,09).

Enantiómero 2 (Isómero B)

20    HPLC Analítica Quiral (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, etanol al 25% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 7,47 min.

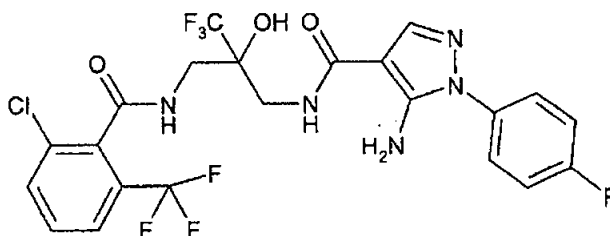
Dicorismo Circular (MeCN, TA, 0,000166M, v = 350-200 nm, longitud celular = 0,2 cm)

202,4 nm (de = -2,20).

25    217 nm (de = 1,68).

263 nm (de = -1,85).

Ejemplo 44: 5-Amino-N-(2-([2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil-1-(4-fluorofenil-1H-pirazol-4-carboxamida



30    A una solución de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoico (27 mg) en

tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se le añadió dimetilformamida anhidra (5 µl) seguido de una solución de cloruro de oxalilo en tetrahidrofurano anhidro (1 M, 0,13 ml). La solución produjo efervescencia y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una solución de 5-amino-*N*-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-  
5 propil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (36 mg) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y diisopropiletilamina (65 µl) y la mezcla se lavó con más cantidad de tetrahidrofurano (0,5 ml). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, se extrajo, se disolvió en diclorometano (5 ml), se lavó con ácido clorhídrico 2 M (2 ml), se extrajo y se purificó sobre un cartucho de sílice SPE (5 g). Se realizó elución  
10 con diclorometano seguido de acetato de etilo:ciclohexano (1:5), (1:3), (1:2), (1:1) (4 veces). La combinación de las fracciones apropiadas y la evaporación dieron el compuesto del título (50 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,02 (t, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,35  
15 (s a, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,52 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC/MS 3,22 min, MH<sup>+</sup> 568.

El Ejemplo 44 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD eluyendo con propan-2-ol al 40% en heptano a un caudal de 15 ml/min.

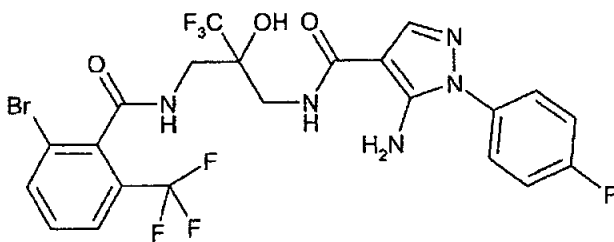
20 Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 4,62 min.

Enantiómero 2 (Isómero B)

25 HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 6,47 min.

Ejemplo 45: 5-Amino-*N*-[2-[[[2-bromo-6-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



30 Se disolvió ácido 2-bromo-6-(trifluorometil)benzoico (puro al 70%, 60 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). A esto se le añadieron dimetilformamida anhidra (5

μl) y 0,25 ml de una solución de cloruro de oxalilo (87 μl) en tetrahidrofurano anhidro (0,9 ml). Después, se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 21°C durante 30 minutos y después se añadió una solución de 5-amino-*N*-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (72 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) y diisopropiletilamina (130 μl). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas para dar una suspensión antes de que se repartiera entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 2 M (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar una goma (128 mg). La purificación de esta goma con el Flashmaster 2 sobre SiO<sub>2</sub> (20 g) usando acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 30 minutos dio el compuesto del título (39,5 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,0 (t, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,35 (s a, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,52 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,32 min, MH<sup>+</sup> 612, 614.

El Ejemplo 45 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralpak AD eluyendo con propan-2-ol al 40% en heptano a un caudal de 15 ml/min.

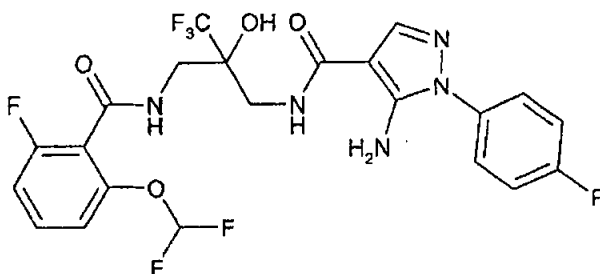
#### Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 4,80 min.

#### Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, propan-2-ol al 40% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 7,49 min.

Ejemplo 48: 5-Amino-*N*-(2-[(2-[(difluorometil)oxil]-6-fluorofenil)carbonil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



A una solución de ácido 2-[(difluorometil)oxil]-6-fluorobenzoico (53,5 mg) en

tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se le añadió dimetilformamida anhidra (5  $\mu$ l) seguido de cloruro de oxalilo (23  $\mu$ l). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y después se añadieron 5-amino-*N*-[2-(aminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (72 mg) y diisopropiletilamina (130  $\mu$ l). Se agitó durante 23 horas y después se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml). Se lavó con ácido clorhídrico 2 M (10 ml), agua (10 ml), bicarbonato sódico saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar una goma (114 mg). Ésta se purificó sobre un cartucho de  $\text{SiO}_2$  (20 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en diclorometano durante 20 minutos. El aislamiento de la fracción apropiada dio el compuesto del título (65,3 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8,92 (t, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 7,24 (t, 1H,  $J = 75$  Hz), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,35 (s a, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,45 (m, 2H).

Tiempo de Retención de LC-MS 3,13 min,  $\text{MH}^+$  550.

El Ejemplo 48 se separó adicionalmente de forma preparativa en sus enantiómeros (Isómeros A y B) usando una columna Chiralcel OD eluyendo con etanol al 20% en heptano a un caudal de 15 ml/min.

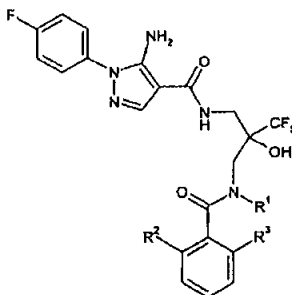
#### Enantiómero 1 (Isómero A)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, etanol al 20% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 9,55 min.

#### Enantiómero 2 (Isómero B)

HPLC Analítica Quiral (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, etanol al 20% en heptano eluyendo a 1 ml/min) - Tiempo de retención 12,81 min.

Los compuestos que también pueden prepararse incluyen:



| Número de Ejemplo | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>    |
|-------------------|----------------|------------------|-------------------|
| 46                | H              | CHF <sub>2</sub> | CF <sub>3</sub>   |
| 47                | H              | Br               | OCHF <sub>2</sub> |

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo de unión al receptor de glucocorticoides

La capacidad de los compuestos para unirse al receptor de glucocorticoides se determinó evaluando su capacidad de competir con un derivado de dexametasona marcado con fluorescencia Alexa 555. Los compuestos se solvataron y diluyeron en DMSO y se transfirieron directamente a las placas de ensayo. A las placas se añadieron dexametasona fluorescente y un receptor de glucocorticoides de longitud completa parcialmente purificado, junto con componentes tamponantes para estabilizar la proteína GR, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 2 h en la oscuridad. La unión de cada compuesto se evaluó analizando el desplazamiento del ligando fluorescente midiendo la reducción en la señal de polarización de fluorescencia de la mezcla. Se construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de pCI<sub>50</sub>.

El Ejemplo 1 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 1, el Enantiómero 2 del Ejemplo 1, el Ejemplo 2 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 2, el Enantiómero 2 del Ejemplo 2, el Ejemplo 3 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 3, el Enantiómero 2 del Ejemplo 3, el Ejemplo 4 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 4, el Enantiómero 2 del Ejemplo 4, el Ejemplo 5 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 5, el Enantiómero 2 del Ejemplo 5, el Ejemplo 7 (racémico), el Ejemplo 8 (racémico), el Ejemplo 9 (racémico), el Ejemplo 10 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 10, el Ejemplo 11 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 11, el Enantiómero 2 del Ejemplo 11, el Ejemplo 12 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 12, el Enantiómero 2 del Ejemplo 12, el Ejemplo 13 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 13, el Enantiómero 2 del Ejemplo 13, el Ejemplo 14 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 14, el Enantiómero 2 del Ejemplo 14, el Ejemplo 15 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 15, el Enantiómero 2 del Ejemplo 15, el Ejemplo 16 (racémico), el Ejemplo 17 (racémico), el Ejemplo 18 (racémico), el Ejemplo 19 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 19, el Enantiómero 2 del Ejemplo 19, el Ejemplo 20 (racémico), el

Ejemplo 21 (racémico), el Ejemplo 22 (racémico), el Ejemplo 23 (racémico), el Ejemplo 24 (racémico), el Ejemplo 25 (racémico), el Ejemplo 26 (racémico), el Ejemplo 27 (racémico), el Ejemplo 28 (racémico), el Ejemplo 29 (racémico), el Ejemplo 30 (racémico), el Ejemplo 31 (racémico), el Ejemplo 32 (racémico), el Ejemplo 33 (racémico), el Ejemplo 34 (racémico), el Ejemplo 35 (racémico), el Ejemplo 36 (racémico), el Ejemplo 37 (racémico), el Ejemplo 38 (racémico), el Ejemplo 39 (racémico), el Ejemplo 40 (racémico), el Ejemplo 41 (racémico), el Ejemplo 42 (racémico), el Ejemplo 43 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 43, el Ejemplo 44 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 44, el Enantiómero 2 del Ejemplo 44, el Ejemplo 45 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 45, el Enantiómero 2 del Ejemplo 45, el Ejemplo 48, el Enantiómero 1 del Ejemplo 48 y el Enantiómero 2 del Ejemplo 48 muestran unión a glucocorticoides con un valor de  $pCI_{50} \geq 6,5$  en este ensayo.

Se cree que los compuestos que presentan agonismo en el ensayo de NF $\kappa$ B, poseen una eficacia reducida en el ensayo de agonista de MMTV y tienen una actividad reducida en el receptor de progesterona tienen el perfil deseado para proporcionar actividad anti-inflamatoria con menos susceptibilidad de efectos secundarios.

#### **Ensayo de NF $\kappa$ B**

##### **20 Células A549 SPAP**

La línea celular A549 de carcinoma de pulmón de ser humano caucásico (ECACC N° 86012804) se ha transfectado de manera estable internamente con un plásmido que contiene una secuencia promotora de ELAM que tiene un elemento de repuesto a NF $\kappa$ B en su interior. La estimulación de la línea celular con TNF $\alpha$  ocasiona la transducción de señales intracelulares y finalmente la translocación de NF $\kappa$ B al núcleo. Esto activa la secuencia de ADN insertada dando como resultado la transcripción del gen SPAP integrado, que se cuantifica usando un ensayo colorimétrico. En este ensayo, los compuestos agonistas de GR inhiben la transcripción dirigida por NF $\kappa$ B dando como resultado una reducción de la señal. La línea celular transfectada de forma estable se cultivó como una monocapa en DMEM suplementado con FCS-HI (10%), aminoácidos no esenciales (1%) L-Glutamina (2 mM), Pen/Estrep (1%) y Geneticina (50 mg/ml).

##### **Ensayo de agonista de NF $\kappa$ B**

Se recogió un matraz T225 con una confluencia de 70% de células A549 SPAP por centrifugación durante 5 min a 200 g, las células se resuspendieron en

tampón de ensayo (DMEM suplementado con FCS 2xHI al 10%, L-Glutamina 2 mM, Pen/Estrep al 1% y aminoácidos no esenciales) y se diluyeron a  $0,16 \times 10^6$ / ml. En cada pocillo de placas Nunc transparentes de 384 pocillos, que contenían compuesto a la concentración requerida, se administraron 60  $\mu$ l de solución celular.

- 5 Las placas se incubaron durante 1 h a 37°C, con 95% de humedad y 5% de CO<sub>2</sub> antes de añadir 10  $\mu$ l de TNF- $\alpha$  a una concentración final de 3,2 ng/ml y después se devolvieron al incubador de células durante 15 h. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de 25  $\mu$ l de tampón pNPP (Dietanolamina 1 M pH 9,8, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, NaCl 0,28 M, 2 mg/ml de pNPP) a cada
- 10 pocillo de las placas de ensayo. Las placas se cubrieron para proteger los reactivos de la luz y después se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h antes de leerlas en un Ascent usando un filtro individual de 405 nm. Se construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de pCI<sub>50</sub>.

- 15 Los valores de pCI<sub>50</sub> del Ejemplo 1 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 1, el Enantiómero 2 del Ejemplo 1, el Ejemplo 2 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 2, el Enantiómero 2 del Ejemplo 2, el Ejemplo 3 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 3, el Enantiómero 2 del Ejemplo 3, el Ejemplo 4 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 4, el Enantiómero 2 del Ejemplo 4, el Ejemplo 5
- 20 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 5, el Enantiómero 2 del Ejemplo 5, el Ejemplo 7 (racémico), el Enantiómero 1 del ejemplo 7, el Enantiómero 2 del Ejemplo 7, el Ejemplo 8 (racémico), el Ejemplo 9 (racémico), el Ejemplo 10 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 10, el Ejemplo 11 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 11, el Enantiómero 2 del Ejemplo 11, el Ejemplo 12
- 25 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 12, el Enantiómero 2 del Ejemplo 12, el Ejemplo 13 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 13, el Enantiómero 2 del Ejemplo 13, el Ejemplo 14 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 14, el Enantiómero 2 del Ejemplo 14, el Ejemplo 15 (racémico), el Enantiómero 2 del Ejemplo 15, el Ejemplo 16 (racémico), el Ejemplo 17 (racémico), el Ejemplo 18
- 30 (racémico), el Ejemplo 19 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 19, el Enantiómero 2 del Ejemplo 19, el Ejemplo 21 (racémico), el Ejemplo 22 (racémico), el Ejemplo 23 (racémico), el Ejemplo 24 (racémico), el Ejemplo 25 (racémico), el Ejemplo 26 (racémico), el Ejemplo 27 (racémico), el Ejemplo 28 (racémico), el Ejemplo 29 (racémico), el Ejemplo 30 (racémico), el Ejemplo 31 (racémico), el
- 35 Ejemplo 32 (racémico), el Ejemplo 33 (racémico), el Ejemplo 34 (racémico), el

Ejemplo 35 (racémico), el Ejemplo 36 (racémico), el Ejemplo 37 (racémico), el Ejemplo 38 (racémico), el Ejemplo 39 (racémico), el Ejemplo 40 (racémico), el Ejemplo 41 (racémico), el Ejemplo 42 (racémico), el Ejemplo 43 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 43, el Enantiómero 2 del Ejemplo 43, el Ejemplo 44 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 44, el Enantiómero 2 del Ejemplo 44, el Ejemplo 45 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 45, el Enantiómero 2 del Ejemplo 45, el Ejemplo 48 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 48 y el Enantiómero 2 del Ejemplo 48 son > 6 para el ensayo de NKκB.

#### **Ensayo de MMTV**

##### 10 Células A549 MMTV

La línea de células A549 de carcinoma de pulmón de humano cuacásico (ECACC N° 86012804) se ha transfectado de forma estable internamente con un plásmido que contiene un indicador de luciferasa de Renilla con un promotor de MMTV. La estimulación de la línea celular con agonistas de GR produce una transducción de señales intracelulares y finalmente la translocación de GR al núcleo. Esto activa la secuencia de AND insertada dando como resultado la transcripción del gen de luciferasa integrado, que se cuantifica usando emisión de luz. La línea celular transfectada de forma estable se cultivó como una monocapa en DMEM suplementado con FCS-HI (al 10%), aminoácidos no esenciales (al 1%), L-Glutamina (2 mM), Pen/Estrep (al 1%) y Geneticina (50 mg/ml).

##### Ensayo de agonista de MMTV

Se recogió un matraz T175 con una confluencia de 90% de células A549 MMTV por centrifugación durante 5 min a 200 g, las células se resuspendieron en tampón de ensayo (DMEM suplementado con FCS 2xHI al 10%, Glutamax 2 mM, aminoácidos no esenciales y HEPES 25 mM) y se diluyeron a  $0,1 \times 10^6$ /ml. En cada pocillo de placas Nunc blancas de 384 pocillos, que contenían compuesto a la concentración requerida, se añadieron 70 µl de solución celular. Las placas se incubaron durante 6 h a 37°C, con 95% de humedad y 5% de CO<sub>2</sub>. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de 10 µl de sustrato de Renilla a cada pocillo de las placas de ensayo. Las placas se cubrieron para proteger los reactivos de la luz y después se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos antes de leerlas en un Viewlux. Se construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de pCE<sub>50</sub> y los valores asintóticos máximos.

##### 35 Ensayo de antagonista de MMTV

Se recogió un matraz T175 con una confluencia de 90% de células A549 MMTV por centrifugación durante 5 min a 200 g, las células se resuspendieron en tampón de ensayo (DMEM suplementado con FCS 2xHI al 10%, Glutamax 2 mM, aminoácidos no esenciales y HEPES 25 mM) y se diluyeron a  $0,1 \times 10^6/\text{ml}$ . Se  
5 añadió dexametasona a la solución celular a una concentración de 15 nM. A partir de una solución madre de dexametasona a 75  $\mu\text{M}$  (con DMSO como disolvente), se añadieron 20  $\mu\text{l}$  por 100 ml de medio de ensayo y células. A cada pocillo de placas Nunc blancas de 384 pocillos que contenían compuesto a la concentración  
10 requerida, se le añadieron 70  $\mu\text{l}$  de solución celular. Las placas se incubaron durante 24 h a 37°C, con 95% de humedad y 5% de  $\text{CO}_2$ . Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de 10  $\mu\text{l}$  de sustrato de Renilla a cada pocillo de las placas de ensayo. Las placas se cubrieron para proteger los reactivos de la luz y después se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos antes de leerlas en un Viewlux. Se  
15 construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de  $\text{pCI}_{50}$ .

Los siguientes ejemplos son agonistas completos (es decir, tienen una asíntota máxima media  $\geq 85\%$ ) en los ensayos de agonista de  $\text{NF}\kappa\text{B}$  y MMTV: Ejemplo 1 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 1, Ejemplo 2 (racémico),  
20 Enantiómero 2 del Ejemplo 2, Ejemplo 4 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 4, Ejemplo 5 (racémico), Enantiómero 2 del Ejemplo 5, Ejemplo 8 (racémico), Ejemplo 9 (racémico), Ejemplo 10 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 10, Ejemplo 16 (racémico), Ejemplo 17 (racémico), Ejemplo 18 (racémico), Ejemplo 21 (racémico), Ejemplo 22 (racémico), Ejemplo 23 (racémico), Ejemplo 24 (racémico), Ejemplo 25  
25 (racémico), Ejemplo 26 (racémico), Ejemplo 27 (racémico), Ejemplo 28 (racémico), Ejemplo 29 (racémico), Ejemplo 30 (racémico), Ejemplo 31 (racémico), Ejemplo 33 (racémico), Ejemplo 34 (racémico), Ejemplo 35 (racémico), Ejemplo 36 (racémico), Ejemplo 37 (racémico), Ejemplo 38 (racémico), Ejemplo 39 (racémico), Ejemplo 40 (racémico), Ejemplo 41 (racémico) y Ejemplo 42 (racémico).

30 Los siguientes ejemplos son agonistas parciales o completos (es decir tienen una asíntota máxima media de  $\geq 20\%$ ) en el ensayo de  $\text{NF}\kappa\text{B}$  y son agonistas parciales o de eficacia selectiva (es decir, tienen una asíntota máxima media de  $> 20\%$  y  $< 85\%$ ) en el ensayo de agonista de MMTV: Enantiómero 2 del Ejemplo 1, Enantiómero 1 del Ejemplo 2, Ejemplo 3 (racémico), Enantiómero 1 del  
35 Ejemplo 3, Enantiómero 2 del Ejemplo 3, Enantiómero 2 del Ejemplo 4,

Enantiómero 1 del Ejemplo 5, Ejemplo 7 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 7, Enantiómero 2 del Ejemplo 7, Ejemplo 11 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 11, Enantiómero 2 del Ejemplo 11, Ejemplo 12 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 12, Enantiómero 2 del Ejemplo 12, Ejemplo 13 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 13, Enantiómero 2 del Ejemplo 13, Ejemplo 14 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 14, Enantiómero 2 del Ejemplo 14, Ejemplo 15 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 15, Enantiómero 2 del Ejemplo 15, Ejemplo 19 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 19, Enantiómero 2 del Ejemplo 19, Ejemplo 43 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 43, Ejemplo 44 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 44, Enantiómero 2 del Ejemplo 44, Ejemplo 45 (racémico), Enantiómero 1 del Ejemplo 45, Enantiómero 2 del Ejemplo 45, Enantiómero 1 del Ejemplo 48 y el Enantiómero 2 del Ejemplo 48.

#### **Ensayo de Actividad en el Receptor de Progesterona**

Un matraz T225 de células CV-1 a una densidad de 80% de confluencia se lavó con PBS, las células se separaron del matraz usando tripsina al 0,25% y se contaron usando un Sysmex KX-21N. Las células se diluyeron en DMEM que contenía Hyclone al 10%, L-Glutamato 2 mM y Pen/Estrep al 1% a 140 células/ $\mu$ l y se transdujeron con PRb-BacMam al 10% y MMTV-BacMam al 10%. A cada pocillo de placas Nunc blancas de 384 pocillos, que contenían compuestos a las concentraciones requeridas, se le añadieron 70  $\mu$ l de células de la suspensión. Después de 24 h se añadieron 10  $\mu$ l de Steadylite a cada pocillo de las placas. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 10 min antes de leerlas en un lector Viewlux. Se construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de pCE<sub>50</sub>.

El Ejemplo 1 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 1, el Enantiómero 2 del Ejemplo 1, el Ejemplo 2 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 2, el Enantiómero 2 del Ejemplo 2, el Ejemplo 3 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 3, el Enantiómero 2 del Ejemplo 3, el Ejemplo 4 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 4, el Enantiómero 2 del Ejemplo 4, el Ejemplo 5 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 5, el Enantiómero 2 del Ejemplo 5, el Ejemplo 6 (racémico), el Ejemplo 7 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 7, el Enantiómero 2 del Ejemplo 7, el Ejemplo 8 (racémico), el Ejemplo 9 (racémico), el Ejemplo 10 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 10, el Enantiómero 2 del Ejemplo 10, el Ejemplo 11 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 11, el Enantiómero 2 del Ejemplo 11, el Ejemplo 12 (racémico), el Enantiómero 1 del

Ejemplo 12, el Enantiómero 2 del Ejemplo 12, el Ejemplo 13 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 13, el Enantiómero 2 del Ejemplo 13, el Ejemplo 14 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 14, el Enantiómero 2 del Ejemplo 14, el Ejemplo 15 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 15, el Enantiómero 2 del Ejemplo 15, el Ejemplo 16 (racémico), el Ejemplo 17 (racémico), el Ejemplo 18 (racémico), el Ejemplo 19 (racémico), el Ejemplo 20 (racémico), el Ejemplo 21 (racémico), el Ejemplo 22 (racémico), el Ejemplo 23 (racémico), el Ejemplo 24 (racémico), el Ejemplo 25 (racémico), el Ejemplo 26 (racémico), el Ejemplo 27 (racémico), el Ejemplo 28 (racémico), el Ejemplo 30 (racémico), el Ejemplo 31 (racémico), el Ejemplo 32 (racémico), el Ejemplo 33 (racémico), el Ejemplo 34 (racémico), el Ejemplo 35 (racémico), el Ejemplo 36 (racémico), el Ejemplo 37 (racémico), el Ejemplo 38 (racémico), el Ejemplo 39 (racémico), el Ejemplo 41 (racémico), el Ejemplo 42 (racémico), el Ejemplo 43 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 43, el Enantiómero 2 del Ejemplo 43, el Enantiómero 1 del Ejemplo 44, el Enantiómero 2 del Ejemplo 44, el Ejemplo 45 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 45, el Enantiómero 2 del Ejemplo 45, el Ejemplo 48 (racémico), el Enantiómero 1 del Ejemplo 48 y el Enantiómero 2 del Ejemplo 48 muestran un valor de  $pCE_{50} < 6$  en este ensayo.

#### **Ensayo de Penetración Cerebral**

Cada rata recibió una sola dosis intravenosa a un nivel de 1 mg/kg. La dosis se formuló en 10% de DMSO/50% de PEG200/40% de agua estéril. Se tomaron muestras de sangre terminales 5 ó 15 minutos después de la dosificación, por punción cardíaca después de anestesia con isoflurano. Los cerebros se extrajeron en el mismo momento.

Los compuestos se extrajeron a partir de 20 µl de plasma por precipitación de proteínas usando 120 µl de acetonitrilo que contenía un compuesto análogo como patrón interno. Los extractos filtrados se recogieron en una placa de 96 pocillos y se diluyeron con un volumen igual de acetonitrilo al 10% que contenía ácido fórmico al 0,1% en agua (v/v). La placa después se mezcló en un agitador de placas durante al menos 5 min antes del análisis por LC-MS/MS frente a una línea de calibración preparada en plasma de control.

Cada cerebro se pesó, después se homogeneizó en 3 ml de acetonitrilo:agua (10:90 v/v). Los compuestos se extrajeron a partir de 200 µl del homogeneizado resultante por precipitación de proteínas usando 600 µl de acetonitrilo que contenía un compuesto análogo como patrón interno. Los extractos

se centrifugaron, se filtraron 150 µl de cada uno y se transfirieron a una placa de 96 pocillos. La alícuota se diluyó con acetonitrilo al 10% que contenía ácido fórmico al 0,1% en agua (v/v). La placa se mezcló en un agitador de placas durante al menos 5 minutos antes del análisis por LC-MS/MS frente a una línea de calibración preparada en homogeneizado de cerebro de control.

En este ensayo, el Ejemplo 1 (Enantiómero 1), el Ejemplo 5 (Enantiómero 1) y el Ejemplo 5 (Enantiómero 2) tienen una relación entre cerebro y plasma igual o mayor de 0,1 a los 5 minutos.

Al describir los ejemplos de acuerdo con su actividad en los ensayos anteriores, se apreciará que al menos un isómero, por ejemplo, un enantiómero en una mezcla de isómeros (tal como un racemato) tiene la actividad descrita. El otro enantiómero puede tener una actividad similar, menos actividad, ninguna actividad o puede tener alguna actividad antagonista en el caso de un ensayo funcional.

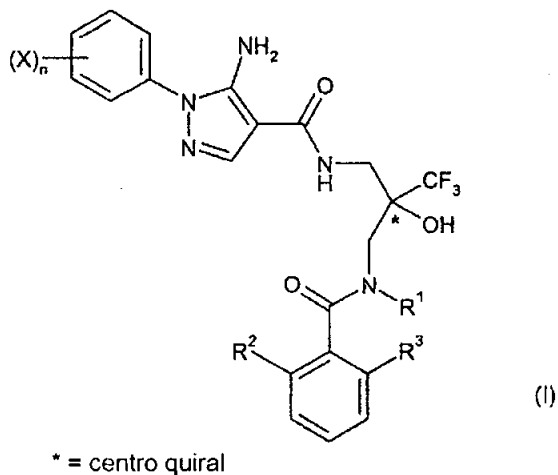
A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que se presentan a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprende" y variaciones tales como "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicado pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

La solicitud de la que forma parte esta descripción y las reivindicaciones puede usarse como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de esta solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en este documento. Estas reivindicaciones pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, proceso o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

Las patentes, solicitudes de patente y otras referencias descritas en esta solicitud se incorporan en este documento como referencia.

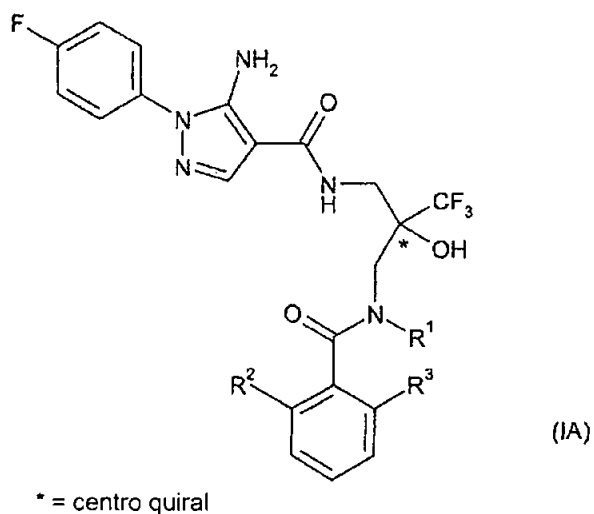
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



- 5 en la que
- $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y 2-fluoroetilo;  
cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre bromo, cloro,  
flúor,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{OCHF}_2$ , o  $R^2$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  y  $R^3$  es hidrógeno;  
n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2,  
10 cuando n es 1, X se selecciona entre cloro y flúor, y  
cuando n es 2, cada X es flúor;  
o una sal o solvato del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  se  
15 selecciona entre hidrógeno y etilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  
hidrógeno.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
anteriores, en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre  
flúor, cloro, bromo,  $-\text{OCHF}_2$  y  $-\text{CHF}_2$ .
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada uno de  $R^2$   
25 y  $R^3$  es cloro.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es flúor.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^2$  es cloro y  $R^3$  es flúor.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^2$  es flúor y  $R^3$  es bromo.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^2$  es cloro y  $R^3$  es  $-OCHF_2$ .
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es  $-CHF_2$ .
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^2$  es flúor y  $R^3$  es  $-OCHF_2$ .
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 1.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que X es flúor.
- 25 14. Un compuesto de fórmula (IA):



en la que

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo; y

cuando  $R^1$  es hidrógeno o metilo, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona

5 independientemente entre cloro y flúor, o

cuando  $R^1$  es etilo, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre cloro y flúor, o

$R^2$  es  $-SO_2CH_3$  y  $R^3$  es hidrógeno;

o una sal o solvato del mismo.

10

15. Un compuesto sustancialmente como se ha descrito en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 48, o una sal o solvato del mismo.

16. Un compuesto que es:

15 5-amino-*N*-[2-({[(2,6-diclorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-[2-({[(2,6-diclorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

20 5-amino-*N*-[2-({[(2,6-difluorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);

5-amino-*N*-(2-({[(2,6-difluorofenil)carbonil](etil)amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-amino-*N*-(2-({[(2,6-difluorofenil)carbonil](etil)amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);

- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-difluorofenil)carbonil)(etil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-cloro-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-
- 10 hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-[2-(((2-bromo-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 15 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-((difluorometil)oxi)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-((difluorometil)oxi)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-(2-(((2-cloro-6-((difluorometil)oxi)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-
- 20 trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 25 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)fenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 5-amino-*N*-(2-(((2,6-bis(difluorometil)oxi)-6-fluorofenil)carbonil)amino)-metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5-amino-*N*-(2-(((2-((difluorometil)oxi)-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil)-
- 30 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 1);
- 5-amino-*N*-(2-(((2-((difluorometil)oxi)-6-fluorofenil)carbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*propil*-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2);
- 35 o una sal o solvato del mismo.

17. Un compuesto que es:  
5-amino-*N*-[2-({[(2,6-diclorofenil)carbonil]amino}metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2); o una sal  
5 o solvato del mismo.
18. Un compuesto que es:  
5-amino-*N*-(2-({[(2,6-difluorofenil)carbonil](etil)amino]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Enantiómero 2); o una sal  
10 o solvato del mismo.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en terapia.  
15
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.
- 20 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o autoinmune.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18  
25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y/o rinitis.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18  
30 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18  
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el  
tratamiento de pacientes con una enfermedad cutánea.  
35

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad.
- 5
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con inflamación dentro del sistema nervioso central.
- 10
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo meningioma, linfoma y menigitis maligna, traumatismo o enfermedades infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis, lesión en la médula espinal o lesión cerebral tal como después de un infarto (ictus).
- 15
28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en el tratamiento de pacientes con neurosarcoidosis.
- 20
29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.
- 25
30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y/o rinitis.
- 30
31. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la
- 35

preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

32.    Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
5    1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la  
preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una  
enfermedad cutánea.
33.    Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
10   1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la  
preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con eccema,  
psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de  
hipersensibilidad.
- 15   34.    Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la  
preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una afección  
inflamatoria y/o autoinmune.
- 20   35.    Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la  
preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con inflamación  
dentro del sistema nervioso central.
- 25   36.    Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la  
preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con esclerosis  
múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus  
eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad  
30   de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo  
meningioma, linfoma y meningitis maligna, traumatismo o enfermedades infecciosas  
del sistema nervioso tales como tuberculosis, lesión en la médula espinal o lesión  
cerebral tal como después de un infarto (ictus).
- 35   37.    Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones

1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con neurosarcoidosis.

5 38. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

10

39. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con artritis reumatoide, asma, COPD, alergia y/o rinitis, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

15

40. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con artritis reumatoide, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20

41. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad cutánea, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25

42. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de mismo.

30

35

43. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o autoinmune, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

44. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección que implica inflamación dentro del sistema nervioso central, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

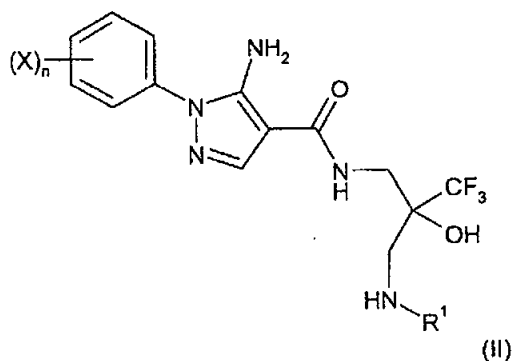
45. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con esclerosis múltiple, vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, polirradiculopatía inflamatoria aguda o crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neoplásicas del sistema nervioso incluyendo meningioma, linfoma y meningitis maligna, traumatismo o enfermedades infecciosas del sistema nervioso tales como tuberculosis, lesión en la médula espinal o lesión cerebral tal como después de un infarto (ictus), comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

46. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con neurosarcoidosis, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de mismo.

47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, mezclado con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

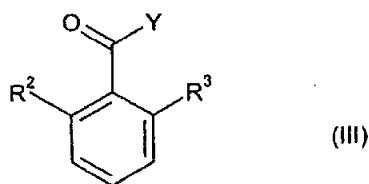
174

48. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que comprende la reacción de una amina de fórmula (II)



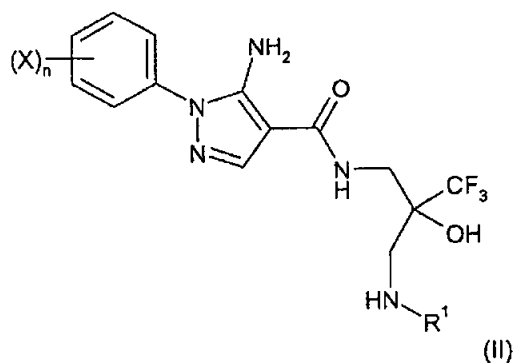
5

en la que  $R^1$ , X y n son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III)



10 en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido en la reivindicación 1 e Y es cloro o hidroxilo.

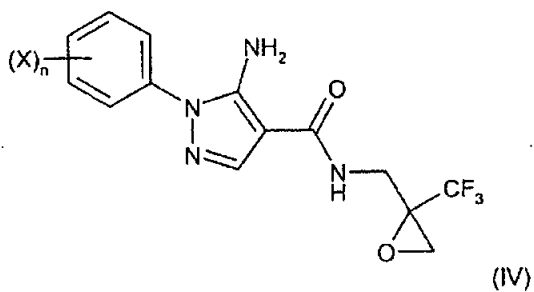
49. Un compuesto de fórmula (II)



en la que  $R^1$ , X y n son como se han definido en la reivindicación 1.

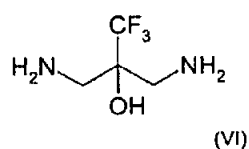
15

50. Un compuesto de fórmula (IV)

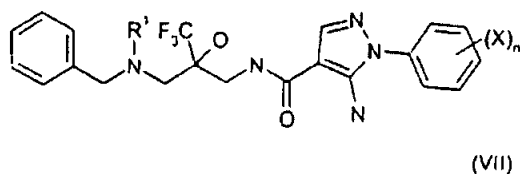


en la que X y n son como se han definido en la reivindicación 1.

51. Un compuesto de fórmula (VI)

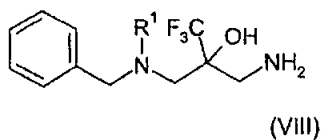


52. Un compuesto de fórmula (VII)



en la que R<sup>1</sup>, X y n son como se han definido en la reivindicación 1.

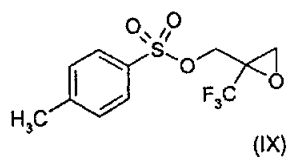
53. Un compuesto de fórmula (VIII)



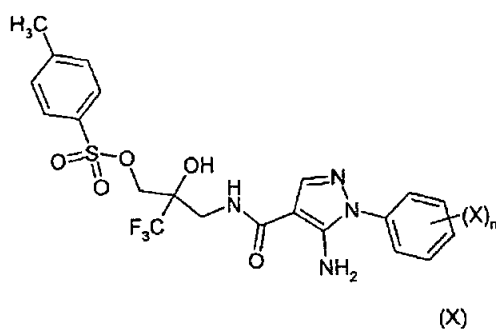
en la que R<sup>1</sup> es metilo, etilo o 2-fluoroetilo.

15

54. Un compuesto de fórmula (IX)

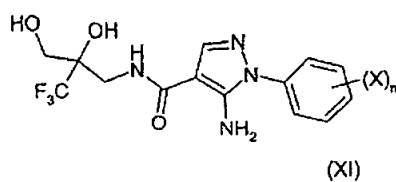


55. Un compuesto de fórmula (X)



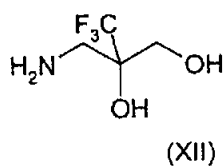
en la que X y n son como se han definido en la reivindicación 1.

56. Un compuesto de fórmula (XI)



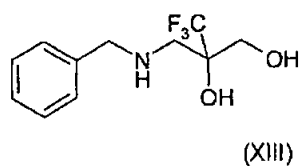
en la que X y n son como se han definido en la reivindicación 1.

57. Un compuesto de fórmula (XII)



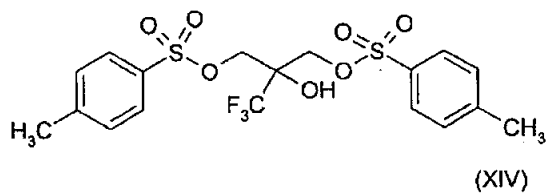
10

58. Un compuesto de fórmula (XIII)

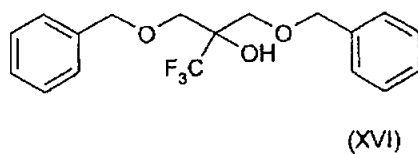


59. Un compuesto de fórmula (XIV)

15

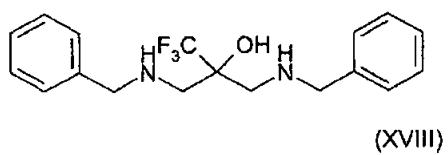


60. Un compuesto de fórmula (XVI)

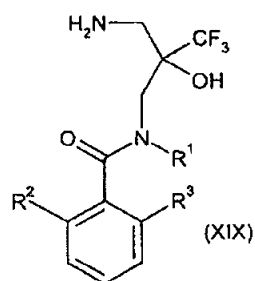


5

61. Un compuesto de fórmula (XVIII)



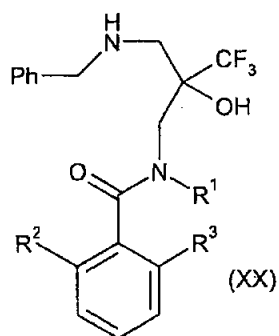
62. Un compuesto de fórmula (XIX)



10

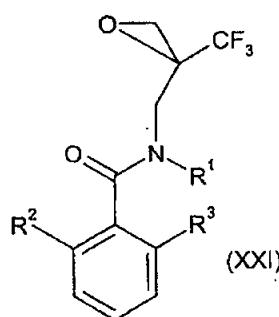
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

63. Un compuesto de fórmula (XX)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido en la reivindicación 1.

64. Un compuesto de fórmula (XXI)



5

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido en la reivindicación 1.



No. 08-125935-00000-0000

Fecha: 2008-11-26 16:29:49 Dep: 2020 NUECREACION  
 Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 373 FASENACIONAL  
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 179



**Industria y Comercio**  
 SUPERINTENDENCIA

# REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [ x ]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ x ] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ x ] 1
- ◆ Descripción de la invención [ x ] 31
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ x ] 2

COMPLETA [ x ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 26 Nov / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
 Conmutador: 3 82 08 40  
 Fax: 350 52 20  
 E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
 Bogotá, D.C., Colombia