



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 523**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05766569 .7**

96 Fecha de presentación : **15.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1761520**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54

Título: **Inhibidores de quinasa.**

30

Prioridad: **23.06.2004 EP 04380131**
30.07.2004 US 592539 P
23.08.2004 EP 04380174
27.10.2004 US 622492 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73

Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72

Inventor/es: **De Dios, Alfonso;**
Li, Tiechao;
Martín Cabrejas, Luisa María;
Pobanz, Mark, Andrew;
Shih, Chuan;
Wang, Yong;
Zhong, Boyu;
Blas, Jesús Andrés y
López de Uralde-Garmendia, Beatriz

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 308 523 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa.

5 **Antecedentes de la invención**

La quinasa p38 es una proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) que pertenece a la superfamilia de las serina/treonina quinasas. Esta quinasa se activa mediante estreses extracelulares tales como calor, luz UV y estrés osmótico, así como mediante estímulos inflamatorios tales como lipopolisacárido. Cuando está activada, la quinasa p38 fosforila sustratos de proteína intracelulares que regulan la biosíntesis de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β). Estas citocinas están implicadas en la patología de varios trastornos inflamatorios crónicos (Lee, *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 696, 149-170 (1993); Muller-Ladner, Curr. Opin. Rheumatol., 8, 210-220 (1996)), trastornos del sistema nervioso central y cardiovasculares (Salituro, *et al.*, Current Medicinal Chemistry, 6, 807-823 (1999)), y trastornos autoinmunitarios (Pargellis, *et al.*, Nature Structural Biology, 9 (4), 268-272 (2002)).

Se han identificado varios compuestos de urea (por ejemplo, los documentos WO 9923091, WO 01012188, WO 04004720, WO 04037789, WO 99/32111, US 2004/0058961, WO 2004/100946, WO 03/072569, WO 00/55139, WO 2004/101529 y WO 0043384) como inhibidores de quinasa p38 o inhibidores de citocinas. Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de tratamiento en este campo para compuestos que son fármacos superiores de citocinas, es decir, compuestos que pueden inhibir la quinasa p38.

La presente invención proporciona nuevos inhibidores de la quinasa p38 útiles para el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas.

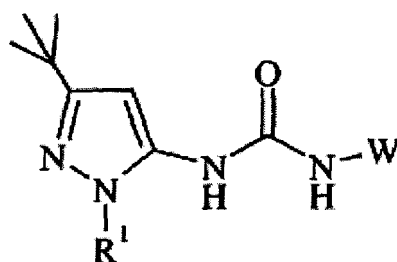
25 **Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:

30

35

40



I

45 en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o toliolo;

50 W es 1-(4-metilsulfonilbenzoi)-piperidin-4-il-, [1-(2,6-diclorobenzoi)-piperidin-4-iloxi]naftil-, [1-(2,6-diclorobenzoi)-piperidin-4-il]-(alcoxi C₁-C₂)-naftil-, [1-(2,6-diclorobenzoi)-piperidin-4-il]-fenil-, (1-Y-piperidin-4-iloxi)-fenil-, [1-(2,6-diclorobenzoi)-piperazin-4-il]-metil-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-metil-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-fenil- o 4-[1-(piridin-4-ilmetil)-piperazin-4-ilcarbonil]-fenil- en los que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes del grupo constituido por halógeno, metilo y trifluorometilo;

55 Y es -C(O)-R², alquilsulfonilo C₁-C₃ o ciclopropilsulfonilo; y

R² es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-(alquilo C₁-C₆), amino, benciloxi, indolilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, triclorometilo, ciclopentilmetilo, ciclocalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por fenilo, alquilo C₁-C₄ y halógeno, piridinilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alcoxi C₁-C₄ y halógeno, tienilo opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos o sustituyentes alquilo C₁-C₄, pirrolilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes alquilo C₁-C₄, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxi C₁-C₄, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)etoxilo y morfolin-4-ilmetilo;

65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

ES 2 308 523 T3

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como producto farmacéutico.

5 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas. En una realización preferida de la invención la citocina producida excesivamente es factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Como tal, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la supresión de la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

10 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento de una neoplasia susceptible.

15 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición o la prevención de metástasis.

La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización preferida de la invención, la citocina producida excesivamente es el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Como tal, esta invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la supresión de la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Adicionalmente, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la supresión de la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en mamíferos. Además, esta invención se refiere a una composición farmacéutica adaptada para la supresión de la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

40 Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la inhibición del crecimiento de una neoplasia susceptible. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento de una neoplasia susceptible en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición del crecimiento de una neoplasia susceptible que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

50 Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la inhibición o la prevención de metástasis. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición o la prevención de metástasis en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición o la prevención de metástasis que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

55 Descripción detallada de la invención

Los términos químicos generales usados en las fórmulas anteriores tienen sus significados habituales. Por ejemplo, la expresión “alquilo C₁-C₆” incluye alquilos de cadena lineal o ramificados, por ejemplo, restos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. La expresión “alquilo C₁-C₄” está incluida en el significado de la expresión “alquilo C₁-C₆” e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. La expresión “alcoxilo C₁-C₆” incluye metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo y hexoxilo. La expresión “alcoxilo C₁-C₄” incluye metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo. La expresión “alcoxi C₁-C₆-(alquilo C₁-C₆)” se refiere a un grupo alcoxilo unido a través de un ligador de alquilenilo. La expresión “alquilsulfonilo C₁-C₃” se refiere a un grupo sulfonilo que está sustituido con un grupo metilo, etilo o propilo grupo. La expresión “cicloalquilo C₃-C₅” incluye restos ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El término “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión “quinasa p-38” se considera que significa las isoformas de quinasa p-38 α y/o p-38 β .

ES 2 308 523 T3

La expresión “supresión de la producción de TNF- α (IL-1 β , citocina)” se considera que significa la disminución de niveles excesivos *in vivo* de TNF- α , IL-1 β u otra citocina en un mamífero hasta niveles normales o inferiores a los normales. Esto puede lograrse mediante la inhibición de la liberación *in vivo* de TNF- α , IL-1 β u otra citocina por todas las células, incluyendo macrófagos, mediante regulación por disminución, a nivel genómico, de los niveles excesivos *in vivo* de TNF- α , IL-1 β u otra citocina en un mamífero hasta niveles normales o inferiores a los normales; mediante la inhibición de la síntesis de TNF- α , IL-1 β u otra citocina como un acontecimiento postrasduccional; o mediante una regulación por disminución de TNF- α , IL-1 β u otra citocina a nivel traduccional.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de fórmula I contienen al menos un centro quiral. La presente invención contempla todos los diastereómeros o enantiómeros individuales, así como mezclas de los enantiómeros y diastereómeros de dichos compuestos incluyendo racematos. Se prefiere que los compuestos de fórmula I que contienen al menos un centro quiral existan como enantiómeros o diastereómeros únicos. Los enantiómeros o diastereómeros únicos pueden prepararse comenzando con reactivos quirales o mediante técnicas sintéticas estereoespecíficas o estereoselectivas. Como alternativa, los enantiómeros o diastereómeros únicos pueden aislarse a partir de mezclas mediante técnicas de cristalización o cromatográficas quirales convencionales.

El lector experto entenderá que la mayoría o todos los compuestos de la presente invención pueden de formar sales. En todos los casos, las sales farmacéuticamente aceptables de todos de los compuestos están incluidas en los nombres de los mismos. Los compuestos de la presente invención son aminas y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas con ácido clorhídrico y ácido metansulfónico.

Aunque todos los compuestos de fórmula I son inhibidores de la quinasa p-38 útiles, se prefieren ciertas clases de compuestos. Los siguientes párrafos describen tales clases preferidas:

- a) W es [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-fenil- o (1-Y-piperidin-4-iloxi)-fenil-
- b) Y es C(Q)-R²;
- c) R¹ es metilo;
- d) R¹ es toliilo;
- e) R² es fenilo sustituido 1-2 veces con halógeno;
- f) R² es terc-butilo;
- g) R² es ciclopropilo;

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen todas las combinaciones de los párrafos a) - g).

Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la quinasa p38. Por tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento de inhibición de la quinasa p38 en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad inhibidora de la quinasa p38 de un compuesto de fórmula I. Se prefiere que el mamífero va a tratarse mediante la administración de los compuestos de fórmula I sea un ser humano.

Como inhibidores de la quinasa p38, los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir la producción de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β), y por tanto para el tratamiento de trastornos que resultan de la producción excesiva de citocinas. Se cree por tanto que los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios, incluyendo eczema, dermatitis atópica, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome del choque tóxico. También se cree que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, miocarditis viral, rechazo de aloinjerto cardíaco y disfunción cardíaca asociada con septicemia. Además, también se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos de sistema nervioso central, tales como meningitis meningocócica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

La mayoría de los tumores sólidos aumentan en masa a través de la proliferación de células malignas y células de estroma, incluyendo células endoteliales. Para que un tumor crezca más de 2-3 milímetros de diámetro, debe formar una vasculatura, un proceso conocido como angiogénesis. Se ha notificado la supresión de la angiogénesis inducida por tumor mediante angiostatina y endostatina dando como resultado una actividad antitumoral (O'Reilly, *et al.*, Cell, 88, 277-285 (1997)). Se ha mostrado que el inhibidor selectivo de la quinasa p38 SB22025 inhibe la angiogénesis (J.R. Jackson, *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 284, 687 (1998)). Debido a que la angiogénesis es un componente crítico de la expansión en masa de la mayoría de los tumores sólidos, el desarrollo de nuevos inhibidores de la quinasa p38 para la inhibición de este proceso representa un enfoque prometedor para la terapia antitumoral. Este enfoque para la terapia antitumoral puede carecer de los efectos secundarios tóxicos o las propiedades de inducción de resistencia

a fármacos de la quimioterapia convencional (Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Serie 92, páginas 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

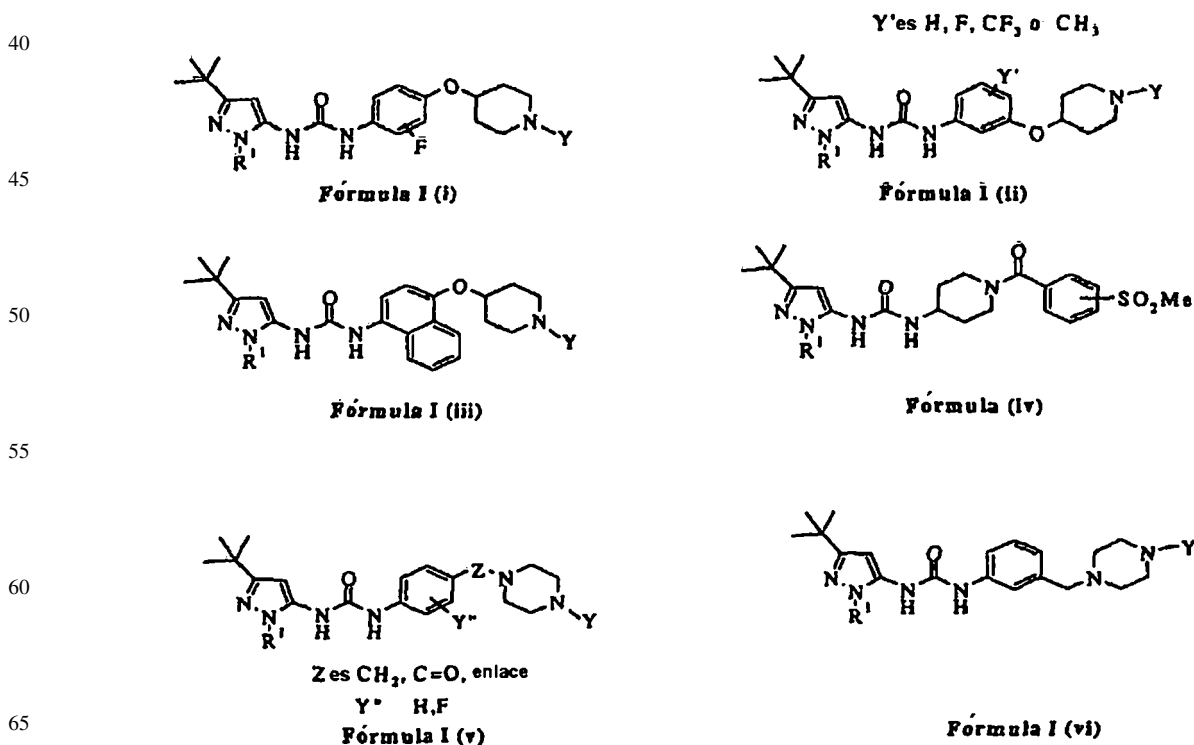
5 Como inhibidores de la quinasa p38, los compuestos de la presente invención, por tanto, son también útiles en la inhibición del crecimiento de neoplasias susceptibles. Schultz, R. M. Potential of p38 MAP kinase inhibitors in the treatment of cancer. In: E. Jucker (ed.), Progress in Drug Research, 60, 59-92, (2003). Se define una neoplasia susceptible como que es una neoplasia que depende de la quinasa p38 para su supervivencia, crecimiento o metástasis. Las neoplasias susceptibles incluyen tumores del cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón (patente estadounidense n° 5.717.100). Preferiblemente, la expresión "neoplasias susceptibles" tal como se usa en la presente solicitud incluye cánceres humanos incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas (A. Greenberg, *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26, 558 (2002)), carcinoma de mama (J. Chen, *et al.*, J. Biol. Chem., 276, 47901 (2001)); B. Salh, *et al.*, Int. J. Cancer, 98, 148 (2002); y S. Xiong, *et al.*, Cancer Res., 61, 1727 (2001)), carcinoma gástrico (Y.D. Jung, *et al.*, Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 43, 9 (2002)), carcinomas colorrectales (S. Xiong, *et al.*, Cancer Res., 61, 1727 (2001)), y melanoma maligno (C. Denkert, *et al.*, Clin. Exp. Metastasis, 19, 79 (2002)).

20 También se ha enseñado que la inhibición de la angiogénesis mediante la supresión de TNF- α es útil en la inhibición o la prevención de metástasis (patente estadounidense n° 6.414.150; patente estadounidense n° 6.335.336). Además, se indica la supresión de TNF- α para el tratamiento y la prevención de caquexia, un síndrome consuntivo experimentado por aproximadamente la mitad de todos los pacientes con cáncer (T. Yoneda, *et al.*, J. Clin. Invest., 87, 977 (1991)).

25 Además, la inhibición de la quinasa p38 puede ser eficaz en el tratamiento de ciertas afecciones viral tales como influenza (K. Kujime, *et al.*, J. Immunology., 164, 3222-3228 (2000)), rinovirus (S. Griego, *et al.*, J. Immunology, 165, 5211-5220 (2000)), y VIH (L. Shapiro, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 7422-7426, (1998)).

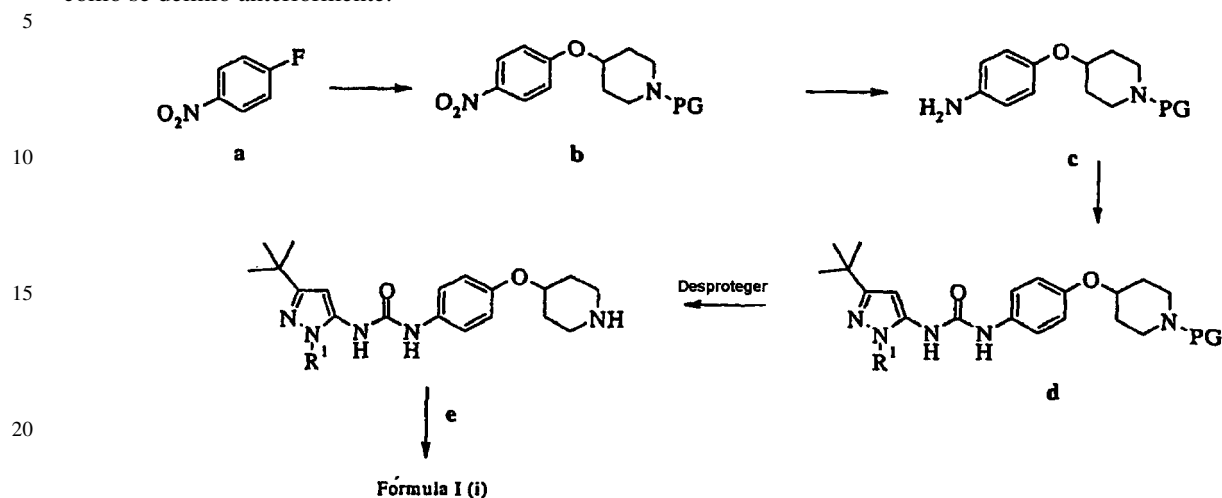
30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas a continuación. Se reconocerá por un experto en la técnica que pueden variarse las etapas individuales en los siguientes esquemas para proporcionar los compuestos de fórmula I. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se está sintetizando, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos. Se han eliminado algunos sustituyentes en los siguientes esquemas con el fin de claridad y no tienen la intención de limitar la enseñanza de los esquemas de ningún modo.

35 **Esquemas**



Esquema 1

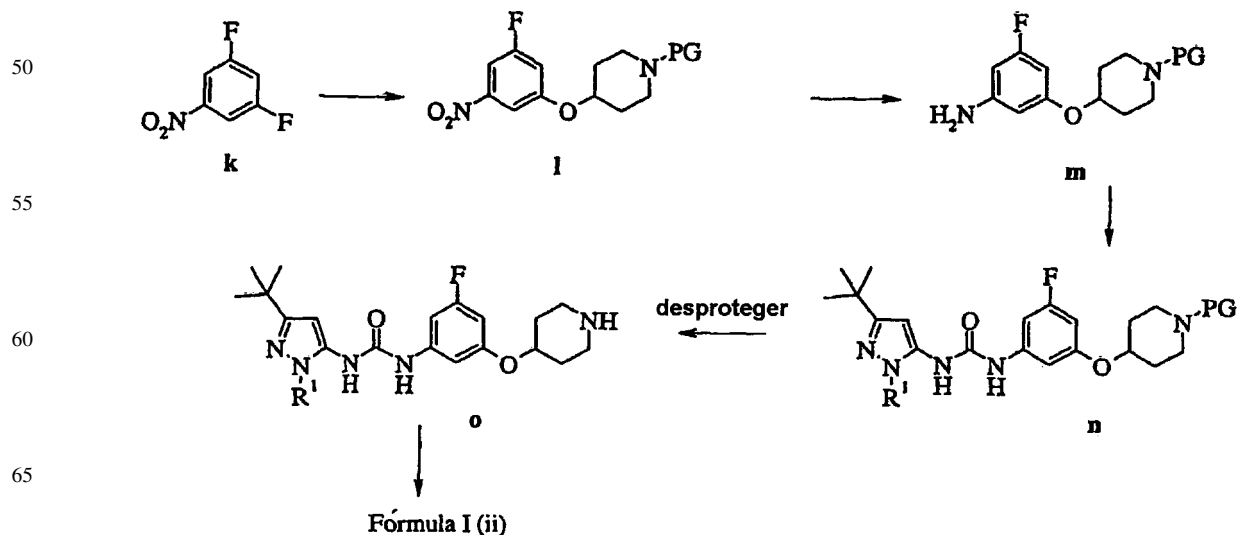
Pueden prepararse los compuestos de fórmula I (i) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que R^1 es tal como se definió anteriormente.



25 Se hace reaccionar p-fluoronitrobenzene (a) con una hidroxipiperidina N-prottegida (PG), un hidróxido alcalino y una sal de tetraalquilamonio como catalizador de transferencia de fase en un disolvente prótico polar, preferiblemente agua, para proporcionar la piperidina sustituida con nitrofenilo correspondiente (b) (en la técnica se conocen bien procedimientos para introducir y eliminar grupos protectores de nitrógeno; véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, Capítulo 7 (1999)). Se reduce el resto nitro con hidrógeno o agentes reductores, por ejemplo, catálisis de paladio, hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como alcoholes inferiores para proporcionar la amina correspondiente (c). Entonces se hace reaccionar esta amina con un carbamato de pirazolil-2,2,2-tricloroetilo apropiado para proporcionar una urea sustituida con piperidina-N-prottegida (d). Tras la desprotección, el procedimiento proporciona la piperidina sustituida (e). Finalmente, la piperidina sustituida (e) se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido en las condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como, un carbonildiimidazol; o con un cloruro de sulfonilo o cloruro de ácido sustituido y un eliminador de base para proporcionar la fórmula I (i). Además, puede alquilarse piperidina (e) con por ejemplo, yoduro de metilo en presencia de un eliminador de base [March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Ed., John Wiley and Sons, Nueva York (2001)] para proporcionar la fórmula I (i). El experto en la técnica apreciará que los ejemplos de fórmula I pueden prepararse 1) comenzando con otros isómeros de fluoronitrobenzene; 2) comenzando con otros isómeros de piperidina protegida, incluyendo grupos N-protectores diferentes que pueden requerir otros procedimientos de desprotección para formar el producto intermedio (e); y 3) haciendo reaccionar la amina (c) con otros isocianatos o carbamatos reactivos.

Esquema 2

45 Pueden prepararse los compuestos de fórmula I (ii) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que R^1 es tal como se definió anteriormente.



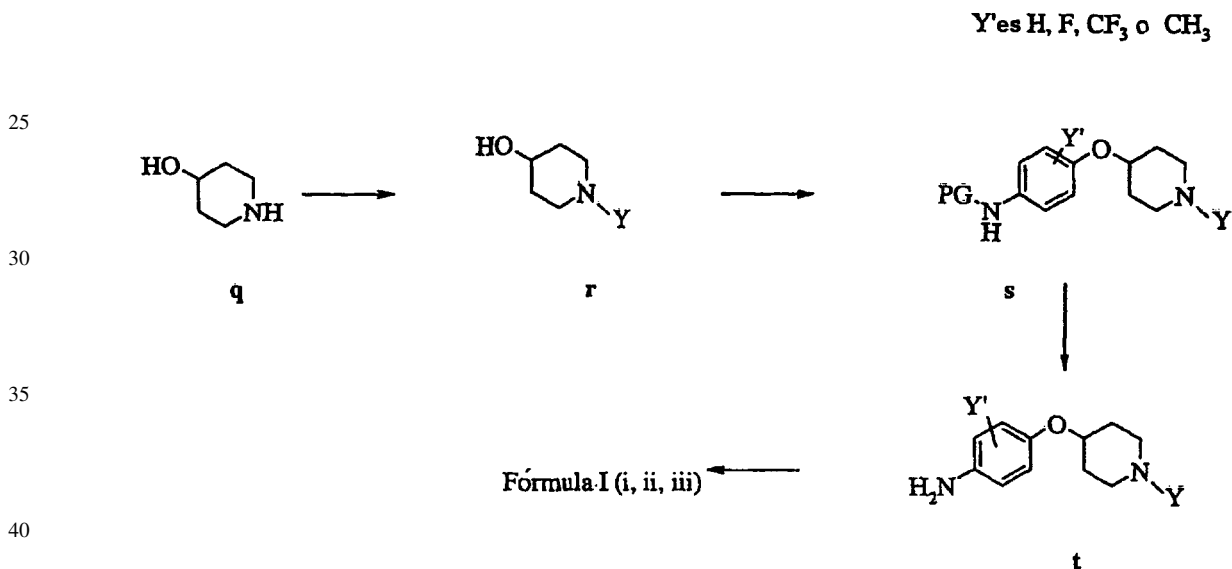
Se hace reaccionar 1,3-difluoronitrobenzoceno (k) con una hidroxipiperidina N-protegida (PG), un hidróxido alcalino y una sal de tetraalquilamonio como catalizador de transferencia de fase en un disolvente prótico polar, preferiblemente agua, para proporcionar la piperidina sustituida con nitrofenilo correspondiente (l). El resto nitro se reduce con hidrógeno o agentes reductores, por ejemplo, catálisis de paladio, hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como alcoholes inferiores para proporcionar la amina correspondiente (m). Entonces se hace reaccionar esta amina con un carbamato de pirazolil-2,2,2-tricloroetilo apropiado para proporcionar una urea sustituida con piperidina-N-protegida (n). Tras la desprotección, el procedimiento proporciona la piperidina sustituida (o). Finalmente, la piperidina sustituida (o) se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido en las condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como, un carbonil-diimidazol; o con un cloruro de sulfonilo o cloruro de ácido sustituido y un eliminador de base para proporcionar la fórmula I (ii). El experto en la técnica apreciará que los ejemplos de fórmula I pueden prepararse 1) comenzando con otros isómeros de fluoronitrobenzoceno de producto intermedio (k); 2) comenzando con otros isómeros de piperidina protegida; y 3) haciendo reaccionar la amina (m) con otros isocianatos o carbamatos activos.

15

Esquema 3

También pueden prepararse los compuestos de fórmula I (i, ii y iii) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que Z es tal como se definió anteriormente.

20



25

30

35

40

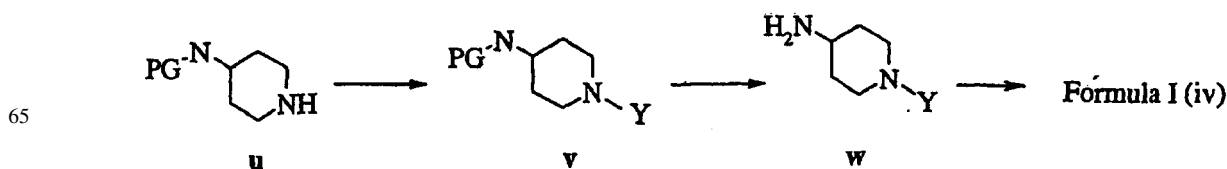
Se hace reaccionar una hidroxipiperidina (q) con un cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido carboxílico sustituido apropiadamente o grupo protector, por ejemplo, benciloxiclorocarbonilo en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno y base orgánica tal como trietilamina para proporcionar la hidroxipiperidina N-sustituida correspondiente (r). Se trata la piperidina sustituida (r) con un amino-fenol N-protegido o un amino-naftol N-protegido en condiciones de Mitsunobu [March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Ed., John Wiley and Sons, Nueva York (2001)] para proporcionar el feniléter correspondiente (s). Tras la desprotección selectiva del fragmento de anilina, el procedimiento proporciona la amina (t). Finalmente, la amina se hace reaccionar con un isocianato de pirazolilo o ácido carbámico apropiado, éster 2,2,2-tricloroetilico para proporcionar la fórmula I (i, ii, iii). El experto apreciará que los ejemplos de fórmula I (i, ii y iii) pueden prepararse 1) comenzando con otros isómeros de piperidina de producto intermedio (q); y 2) usando otros isómeros de aminofenol(es) o aminonaftol(es) para formar fenil o naftil éteres.

55

Esquema 4

Pueden prepararse los compuestos de fórmula I (iv) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que Y se define tal como anteriormente.

60



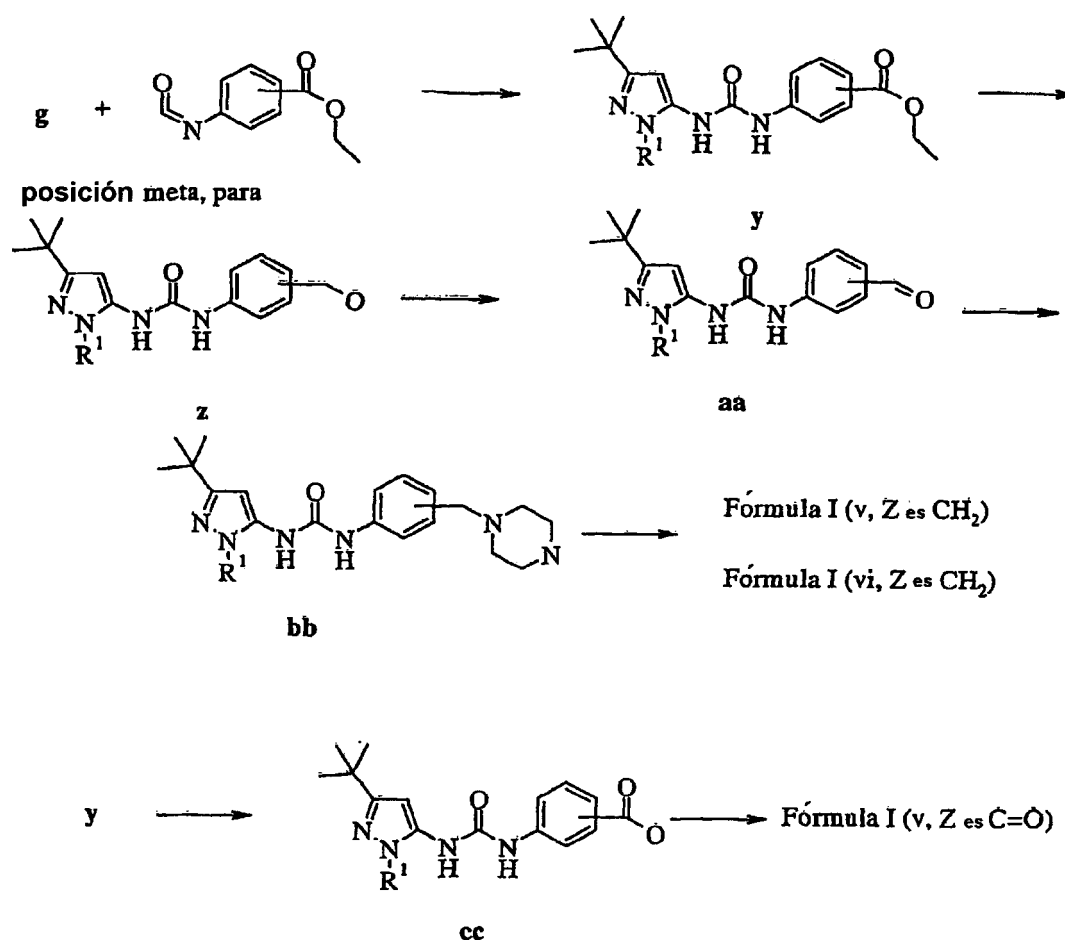
65

ES 2 308 523 T3

Se hace reaccionar una amino-piperidina N-prottegida (u) con un ácido carboxílico sustituido en las condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como, un carbonildiimidazol para dar la piperidina sustituida con nitrógeno de anillo (v). Tras la desprotección, el procedimiento proporciona la amina (w). Finalmente, se hace reaccionar la amina con un isocianato de pirazolilo o ácido carbámico apropiado, éster 2,2,2-tricloroetílico para proporcionar I (iv). El experto apreciará que los ejemplos de fórmula I pueden prepararse comenzando con otros isómeros de piperidina de producto intermedio (u).

Esquema 5

Pueden prepararse los compuestos de fórmula I (v, Z es CH₂, C=O) y fórmula I (vi) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que R¹ se define tal como anteriormente.



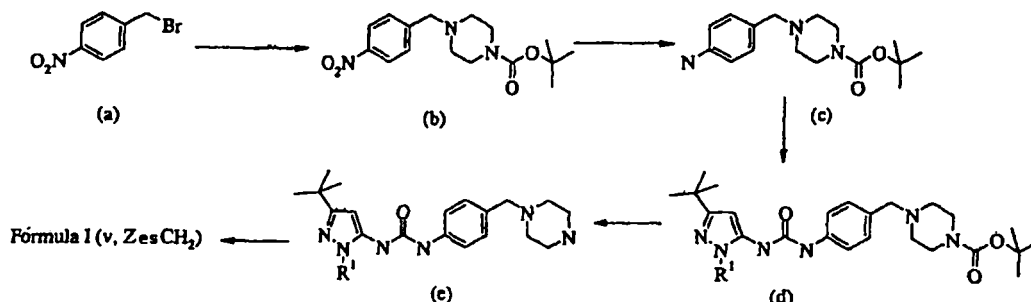
El producto intermedio (y), preparado a partir de (g) y un éster etílico de ácido isocianato-benzoico, se reduce en un disolvente adecuado tal como THF con DIBAL dando el alcohol bencílico (z). Se oxida el alcohol bencílico dando el aldehído (aa) con, por ejemplo, MnO₂ en cloruro de metileno. Se trata el carboxaldehído con piperazina en condiciones reductoras, por ejemplo, con borohidruro de sodio en cloruro de metileno dando la amina (bb), que se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido en las condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como, un carbonildiimidazol dando la fórmula I (v, vi). El experto apreciará que los ejemplos de fórmula I pueden prepararse 1) comenzando con otras ureas o isómeros de urea de producto intermedio (y); 2) usando otras condiciones reductoras, por ejemplo, hidrogenación catalítica, para formar (z); y 3) usando otras condiciones oxidantes, por ejemplo, condiciones de Swern cuando sean apropiadas para formar (aa).

Como alternativa, el fragmento de éster de producto intermedio (y) puede saponificarse con hidróxido alcalino en un alcohol inferior dando el ácido (cc), y el ácido se hace reaccionar con una piperazina monosustituida en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como, un carbonildiimidazol dando la fórmula I (v).

ES 2 308 523 T3

Esquema 6

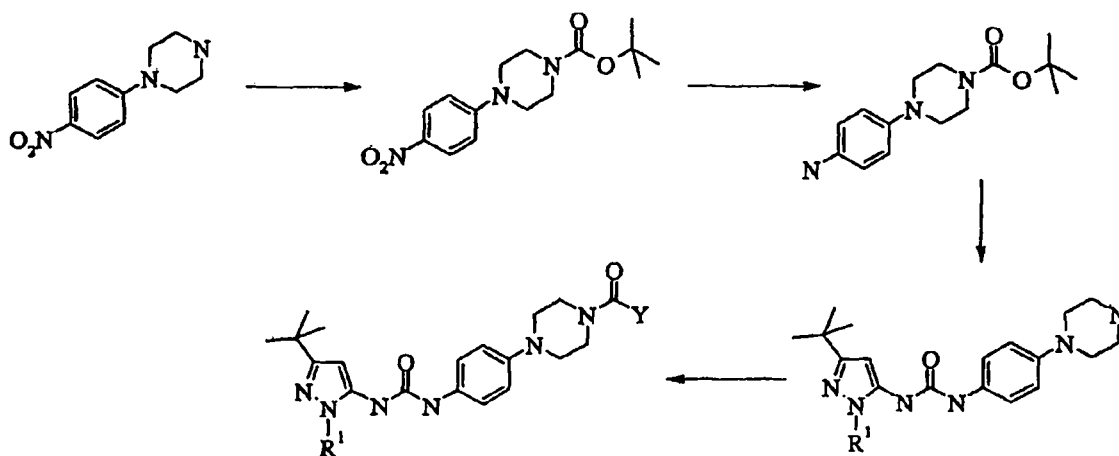
Pueden prepararse los compuestos de fórmula I (v, Z es CH₂, Y' es H) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que R¹ se define tal como anteriormente.



Se hace reaccionar bromuro de p-nitrobenzilo (a) con la piperazina N-BOC protegida en carbonato de potasio en un disolvente polar, preferiblemente acetonitrilo para proporcionar la piperazina sustituida con nitrobenzilo correspondiente (b). Se reduce el resto nitro con cloruro de estaño en acetato de etilo para proporcionar la amina correspondiente (c). Entonces se hace reaccionar esta amina con un carbamato de pirazolil-2,2,2-tricloroetilo apropiado para proporcionar una urea sustituida (d). Finalmente, la piperazina sustituida (e) se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido en las condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como carbonildiimidazol; o con un cloruro de ácido sustituido en presencia de un eliminador de base dando la fórmula I (v). Además, puede acilarse la piperazina (e) con, por ejemplo, anhídrido acético en presencia de una base para proporcionar la fórmula I (v).

Esquema 7

Pueden prepararse los compuestos de fórmula I (v, Z es un enlace) tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que R¹ se define tal como anteriormente.



Se protege 4-nitrofenilpiperazina como un derivado de N-BOC seguido por reducción del grupo nitro en condiciones de hidrogenación, normalmente catalizada por Pd sobre carbono. Entonces se hace reaccionar esta amina con un carbamato de pirazolil-2,2,2-tricloroetilo apropiado para proporcionar una urea sustituida con piperazina N-protegida. Tras la desprotección, el procedimiento proporciona la piperazina sustituida. Finalmente, la piperidina sustituida se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido en las condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento o de deshidratación, tal como, un carbonildiimidazol; o con un cloruro de sulfonilo o cloruro de ácido sustituido y un eliminador de base para proporcionar los compuestos finales

ES 2 308 523 T3

El experto en la técnica también apreciará que no todos los sustituyentes en los compuestos de fórmula I tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Pueden introducirse estos restos en un punto conveniente en la síntesis, o puede protegerse y luego desprotegerse si se necesita o se desea. El experto apreciará que los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los procedimientos para introducir y eliminar grupos protectores de oxígeno y nitrógeno se conocen bien en la técnica; véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, capítulo 7 (1999). Además, el experto apreciará que en muchas circunstancias, el orden en el que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se está sintetizando, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos.

Las abreviaturas, los símbolos y los términos usados en los ejemplos y ensayos tienen los siguientes significados.

AcOH = ácido acético

DCC = dicitclohexilcarbodiimida

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio

DIEA = N,N-di-isopropiletilamina

DMSO = dimetilsulfóxido

DMF = N,N-dimetilformamida

h = hora(s)

HCl = ácido clorhídrico

HOB(t) = 1-hidroxibenzotriazol

MnO₂ = dióxido de manganeso

min. = minuto(s)

NaCl = cloruro de sodio

NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio

NaOH = hidróxido de sodio

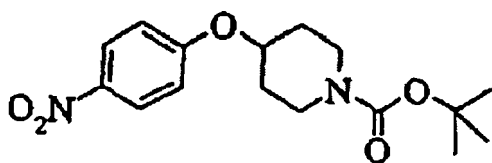
PS-DCC = carbodiimida unida a una fase sólida

THF = tetrahidrofurano

50 Preparaciones

Preparación 1

55 *Éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenoxi)-piperidinil-1-carboxílico*



Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-1-piperidin-1-carboxílico (6,04 g, 30 mmoles) en 1-fluoro-4-nitrobenceno (7,83 g, 55,5 mmoles). Luego se añade una disolución acuosa de hidróxido de potasio (25% en peso, 44 ml), seguido por la adición de bromuro de tetrabutilamonio (1,26 g). Se agita la mezcla de reacción a 35°C durante 17 horas. Se recoge el sólido amarillo mediante filtración, se lava con agua (4 x 50 ml). Se obtiene un polvo amarillo (9,43 g, 97,5% de rendimiento).

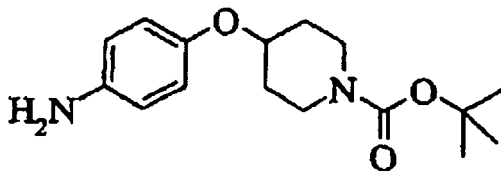
ES 2 308 523 T3

Preparación 2

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-anilino-fenoxi)-piperidinil-1-carboxílico

5

10



15

Se agita enérgicamente una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (3,15 g, 9,77 mmoles) y el 10% en peso de paladio sobre carbono (1,01 g) en etanol-metanol anhidro (1:1, 100 ml) bajo gas hidrógeno a 22°C durante 2 horas. Entonces se elimina el paladio sobre carbono mediante filtración. Se concentra el filtrado dando un sólido blanco (2,35 g, 82,3% de rendimiento).

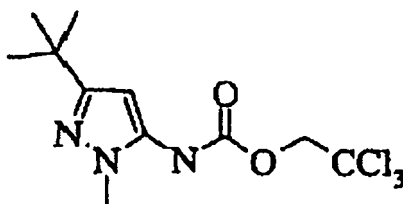
20

Preparación 3

Éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico

25

30



35

40

A una disolución enfriada con hielo de 5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (0,50 g, 3,26 mmoles) y piridina (0,27 ml, 3,29 mmoles) en THF (THF, 10 ml) se le añade cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,44 ml, 3,29 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. y entonces se calienta hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se distribuye la mezcla de reacción entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con NaCl saturado (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purifica el residuo con una cromatografía en gel de sílice lavando con acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (0,83 g, 78%, ES+(*m/z*) 329,9 [M+H]).

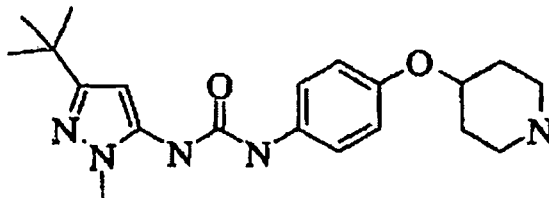
45

Preparación 4

1-(5-*tert*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea

50

55



60

Se suspende 1-(5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-[1-(*tert*-butoxi)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil]urea (ejemplo 1, a continuación, 2,25 g, 4,77 mmoles) en una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (25% v/v, 100 ml). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 15 min. Tras eliminar el disolvente, se neutraliza el residuo aceitoso con disolución de hidróxido de sodio hasta pH 12 y se extrae con diclorometano (6 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran dando un sólido amarillo (2,28 g, ES+(*m/z*) 372,1 [M+H]).

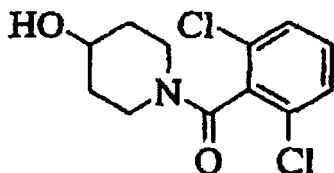
65

ES 2 308 523 T3

Preparación 5

(2,6-Diclorobenzoil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

5



10

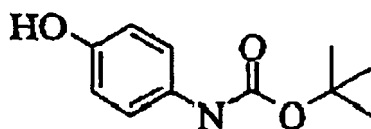
15 A una disolución enfriada con hielo de 4-hidroxipiperidina (2,04 g, 20,2 mmoles) y trietilamina (3,2 ml, 23,0 mmoles) en diclorometano (25 ml) se le añade cloruro de 2,6-diclorobenzoil (2,9 ml, 20,2 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas y entonces se lava con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml), agua (50 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra dando un sólido blanco (5,01 g, 90,5% de rendimiento, ES+(m/z) 276,1 [M+H]).

20

Preparación 6

Éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico

25



30

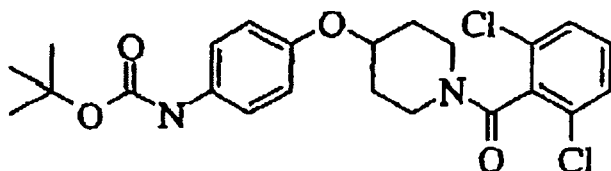
35 A una disolución de 4-aminofenol (10,97 g, 100,5 mmoles) y trietilamina (30 ml) en metanol (200 ml) se le añade dicarbonato de di-terc-butilo (24,07 g, 110,3 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 14 horas. Tras eliminar el disolvente, se distribuye el residuo entre acetato de etilo (250 ml) y disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,25 N (100 ml). Se aísla la fase orgánica, se lava con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (3 x 50 ml), y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación de disolvente proporciona un sólido blanco (20,91 g, 100% de rendimiento, ES-(m/z) 208,1 [M-H]).

40

Preparación 7

Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-carbámico

45



50

55

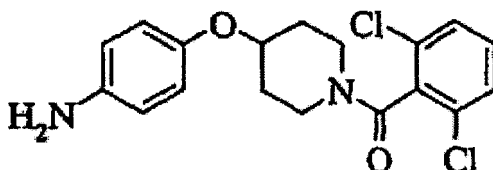
60 A una disolución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico (422,8 mg, 2,02 mmoles), (2,6-diclorobenzoil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (552,8 mg, 2,01 mmoles) y trifetilfosfina (1,09 g, 4,16 mmoles) en THF (20 ml) se le añade azodicarboxilato de dietilo (1,0 ml, 2,20 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 17 horas. Tras eliminar el disolvente, se purifica el residuo con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos proporcionando un sólido blanco (606,2 mg, 64,8% de rendimiento, ES+(m/z) 465,1 [M+H]).

65

ES 2 308 523 T3

Preparación 8

[4-(4-Amino-fenoxi)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona



Se suspende el sólido blanco anterior, éster terc-butílico del ácido {4-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-carbámico en una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (25% v/v, 20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 15 min. Tras eliminar el disolvente, se neutraliza el residuo aceitoso con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (50 ml) y se extrae con diclorometano (5 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran dando un sólido amarillo (440,2 mg, 92,0% de rendimiento, ES+(m/z) 365,1 [M+H]).

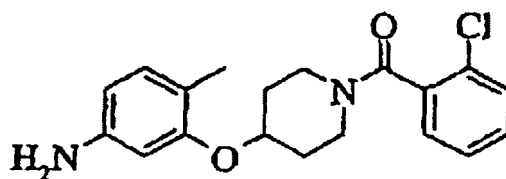
Se preparan las siguientes preparaciones con procedimientos análogos a los procedimientos de las preparaciones 5-8:

Nº	Nombre del producto intermedio	Procedimiento(s) análogo(s) a
Preparación 9	[4-(4-Amino-fenoxi)-piperidin-1-il]-(2-clorofenil)-metanona	Preparación 5-8 partiendo de cloruro de 2-clorobenzoilo en la prep. 5
Preparación 10	[4-(4-Amino-fenoxi)-piperidin-1-il]-(2,6-difluorofenil)-metanona	Preparación 5-8 partiendo de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo en la prep. 5
Preparación 11	[4-(4-Amino-fenoxi)-piperidin-1-il]-(ciclopropil)-metanona	Preparación 5-8 partiendo de cloruro de ciclopropilcarbonilo en la prep. 5
Preparación 12	[4-(4-Amino-naftiloxi)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona	Preparación 6-8 partiendo de 4-aminonaftol en la prep. 6
Preparación 13	[4-(4-amino-naftiloximetil)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona	Preparación 5-8 partiendo de 4-piperidinilmetanol en la prep. 5
Preparación 14	{4-[2-(4-Amino-naftiloxi)etil]-piperidin-1-il}-(2,6-diclorofenil)-metanona	Preparación 5-8 partiendo de 4-piperidiniletanol en la prep. 5
Preparación 15	[4-(3-Amino-fenoxi)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona	Preparación 5-8 partiendo de 3-aminofenol en la prep. 6

ES 2 308 523 T3

Preparación 16

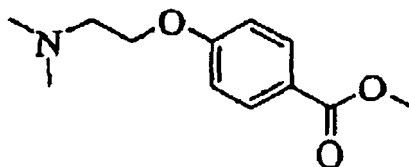
4-(5-Amino-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il)-(2-cloro-fenil)-metanona



Se prepara el producto intermedio usando la preparación 5-8 partiendo de cloruro de 2-clorobenzóilo en la prep. 5 y 5-amino-cresol en la prep. 6. (ES+(*m/z*) 345,2 [M+H]).

Preparación 17

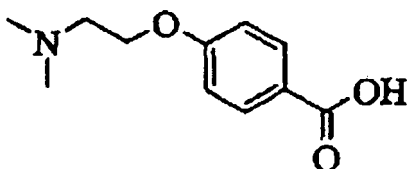
Éster metílico del ácido 4-[2-(dimetilamino)-etoxi]-benzoico



A una disolución enfriada con agua con hielo de 2-dimetilamino-etanol (305,0 mg, 3,0 mmoles), éster metílico del ácido 4-hidroxi-benzoico (456,3 mg, 3,0 mmoles) y trifetilfosfina (1,59 g, 6,0 mmoles) en THF (4 ml) se le añade gota a gota DEAD (disolución al 40% en tolueno, 2,75 ml, 6,0 mmoles). Tras agitar a 22°C durante la noche, se pasa la mezcla de reacción a través de una columna SGX, se lava con metanol, y se eluye con amoníaco 2 M en metanol. La eliminación del disolvente da un producto bruto, que se usa en la etapa siguiente sin purificación.

Preparación 18

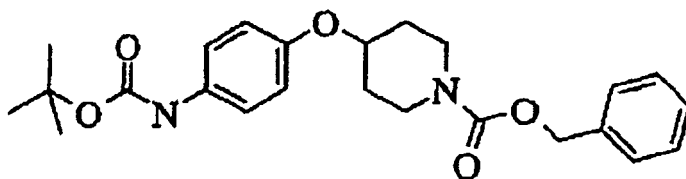
Ácido 4-[2-(dimetilamino)-etoxi]-benzoico



A una disolución de éster metílico del ácido 4-[2-(dimetilamino)-etoxi]-benzoico (3 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade una disolución de hidróxido de litio (2 M, 20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 15 min. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disuelve de nuevo en metanol, se pasa a través de una columna SCX, se lava con metanol, y se eluye con amoníaco 2 M en metanol. Tras evaporarse el disolvente, se obtiene un sólido blanco (500 mg, 80% de rendimiento, ES-(*m/z*) 208,2 [M-H]).

Preparación 19

Éster bencílico del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-fenoxi)-piperidin-1-il-carboxílico



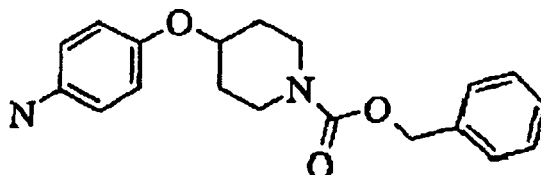
A una disolución enfriada con hielo de 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (18,08 g, 71,7 mmoles) en THF anhidro (200 ml) se le añade mediante jeringuilla tributilfosfina (17,69 ml, 79,7 mmoles) y se deja agitar durante 2,5 horas. A

ES 2 308 523 T3

esta mezcla enfriada con hielo se le añade una disolución de éster *tert*-butílico del ácido (3-hidroxi-fenil)-carbámico (10,0 g, 47,8 mmoles) y éster bencílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (7,23 ml, 47,8 mmoles) en THF anhidro (30 ml) provocando la formación de un precipitado amarillo claro. Se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se filtra la mezcla a través de un embudo filtrante con placa porosa y se lava el sólido con THF (3 x 15 ml). Tras eliminar el disolvente, se purifica el residuo con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos proporcionando un aceite claro (11,8 g, 57,9% de rendimiento, ES+(*m/z*) 427,2 [M+H]).

Preparación 20

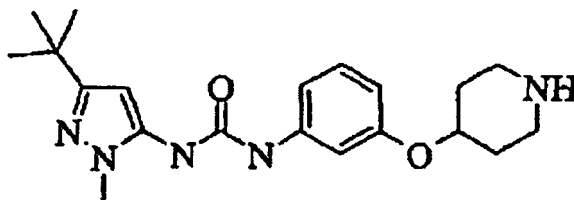
Éster bencílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-piperidin-1-il-carboxílico



Se disuelve éster bencílico del ácido 4-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (11,8 g, 27,6 mmoles) en una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (25% v/v, 20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 60 min. Tras eliminar el disolvente, se disuelve el residuo aceitoso en diclorometano (250 ml) y se neutraliza con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,2 N (250 ml) y se extrae con diclorometano (10 x 100 ml) seguido por acetato de etilo (5 x 100 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purifica el producto bruto con cromatografía en gel de sílice con diclorometano-metanol dando un aceite marrón claro (4,84 g, 54%, ES+(*m/z*) 327,3 [M+H]).

Preparación 21

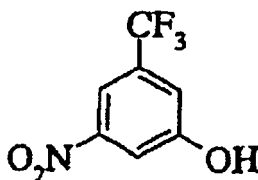
1-(5-*tert*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea



Se agita una mezcla de 1-(5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-[1-(benciloxi)-carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil]urea. (Ejemplo 54, más adelante, 6,62 g, 13,1 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (1 g) en etanol (200 ml) a 22°C bajo gas hidrógeno durante 2,5 horas. Se elimina el catalizador mediante filtración. Se concentra el filtrado dando aceite marrón, que se solidifica en reposo a 22°C a lo largo del fin de semana. Se purifica el residuo con una cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol y diclorometano. Se obtiene un sólido color de melocotón (3,51 g, 72% de rendimiento, ES+(*m/z*) 372,3 [M+H]).

Preparación 22

3-Nitro-5-trifluorometil-fenol



A una disolución de 3-metil-5-trifluorometil-nitrobenzoceno (3,80 g, 17,2 mmoles) en diclorometano (10 ml) a -78°C se le añade una disolución de tribromuro de boro (1 M en DCM, 100 ml, 100 mmoles). Se deja calentar la mezcla de reacción hasta 22°C y se agita durante la noche. A continuación, se extingue la reacción con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica el residuo sobre gel de sílice con hexanos-acetato de etilo dando un sólido amarillo (2,6 g, 73% de rendimiento).

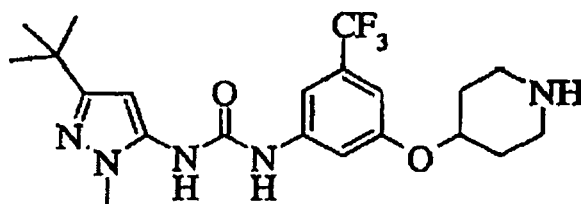
ES 2 308 523 T3

Preparación 23

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-fenil]-urea

5

10



15

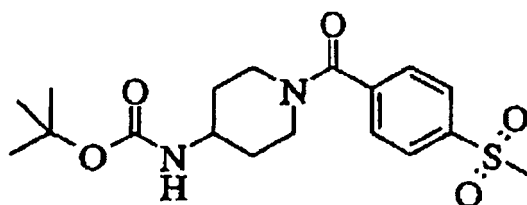
Se sintetiza el producto intermedio usando el procedimiento de preparación 7 y 2, ejemplo 1, y preparación 4 a partir del producto intermedio 22. (ES+(*m/z*) 440,2 [M+H]).

20 Preparación 24

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-metansulfonyl-benzoil)-piperidin-4-il]-carbámico

25

30



35

A una suspensión enfriada con hielo de 4-N-BOC-amino-piperidina (400,8 mg, 2,0 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 342,3 mg, 2,53 mmoles), y ácido *p*-(metilsulfonyl)-benzoico (445,9 mg, 2,23 mmoles) en diclorometano (6 ml) se le añade 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 496,7 mg, 2,40 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 23 horas. Se purifica el producto bruto con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos proporcionando un sólido blanco (692,9 mg, 90,6% de rendimiento, ES+(*m/z*) 383,1 [M+H]).

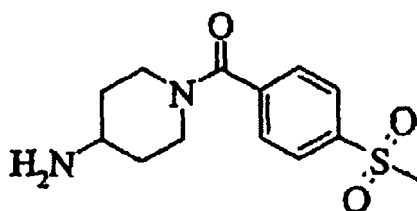
40

Preparación 25

(4-Amino-piperidin-1-il)-(4-metansulfonyl-fenil)-metanona

45

50



55

Se suspende el sólido blanco anterior en una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (25% v/v, 20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 15 min. Tras eliminar el disolvente, se neutraliza el residuo aceitoso con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N y se extrae con diclorometano (5 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran dando un sólido blanco (308,1 g, 60,2% de rendimiento, ES+(*m/z*) 283,2 [M+H]).

60

65

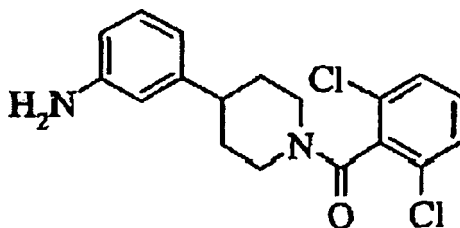
ES 2 308 523 T3

Preparación 26

[4-(3-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-(2,6-dicloro-fenil)-metanona

5

10



15

20

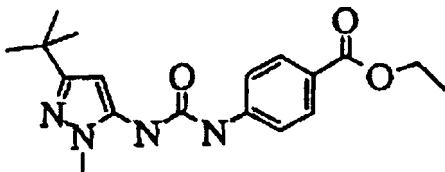
A una disolución enfriada con hielo de clorhidrato de 4-(3-aminofenil)-piperidina (250,2 mg, 1,0 mmoles) y trietilamina (1 ml) en diclorometano (6 ml) se le añade cloruro 2,6-diclorobenzoico (0,15 ml, 1,0 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 6 horas. Tras eliminar el disolvente, se purifica el residuo con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos proporcionando un sólido blanco (163,9 mg, 46,9% de rendimiento, ES+(*m/z*) 349,1 [M+H]).

Preparación 27

25

Éster etílico del ácido 4-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-benzoico

30



35

40

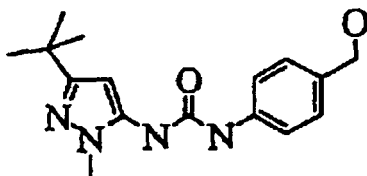
A 1,0 g (6,53 mmoles) de 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 1,37 g (7,17 mmoles) de éster etílico del ácido 4-isocianato-benzoico, y se agita la mezcla a 23°C durante 3 horas. Se filtra el sólido blanco y se tritura con cloruro de metileno y luego con dietil éter. Se secan al aire los sólidos durante 1 hora obteniendo el compuesto de título (2,07 g, 6,01 mmoles, 92% de rendimiento, ES+(*m/z*) 345 [M+H]).

Preparación 28

45

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-hidroximetil-fenil)-urea

50



55

60

A un matraz seco se le añaden 872 mg (2,5 mmoles) de éster etílico del ácido 4-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-benzoico en 30 ml de cloruro de metileno seco y se enfría hasta 0°C. A continuación, se añaden 10,12 ml de DIBAL 1 M en hexanos (4 eq., 10,12 mmoles) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. Entonces se agita la mezcla durante 1 hora, y se añaden 60 ml de acetato de etilo y 100 ml de disolución acuosa saturada de tartrato de sodio, y se agita la mezcla durante otros 30 min. Entonces se separa la fase orgánica y se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora dando un sólido blanco que pesa 720 mg (2,4 mmoles, 95%, ES+(*m/z*) 303 [M+H]).

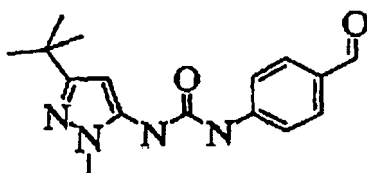
65

ES 2 308 523 T3

Preparación 29

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-formil-fenil)-urea

5



10

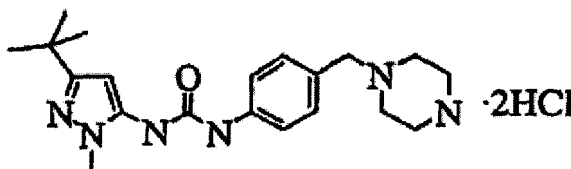
15 A una suspensión de 518 mg (1,72 mmoles) de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-hidroximetil-fenil)-urea en cloruro de metileno (25 ml) se le añaden 2,7 g de MnO₂. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se filtra la mezcla sobre Celite® y se evapora obteniendo 353 mg (1,2 mmoles, 68%) del compuesto del título como un sólido blanco. (ES+(m/z) 301 [M+H]).

Preparación 30

20

Diclorhidrato de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-urea

25



30

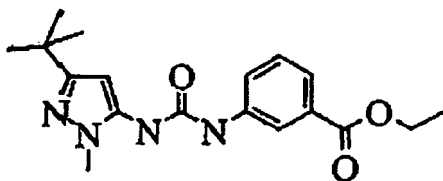
35 A una suspensión de 353 mg (1,18 mmoles) de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-formil-fenil)-urea en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añade éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (219 mg, 1,18 mmoles). Luego, se añade NaBH(OAc)₃ (350 mg, 1,65 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluye la mezcla con cloruro de metileno y se añaden 10 ml de NaOH 1 N. Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a presión reducida dando 485 mg del compuesto N-BOC protegido como un aceite incoloro. ES+(m/z)= 471 [M+H]. Entonces se añaden 10 ml de una disolución 4 M de HCl en dioxano y se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes a presión reducida dando el 457 mg del compuesto del título (1,03 mmoles, 87%) como un sólido blanco. (ES+(m/z) 371 [M+H]).

40

Preparación 31

Éster etílico del ácido 3-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-benzoico

45



50

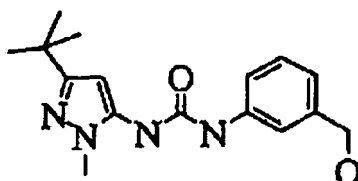
55 Usando el mismo procedimiento que en la preparación 27 y partiendo de éster etílico del ácido 3-isocianato-benzoico se sintetiza el compuesto del título. (ES+(m/z) 345 [M+H]).

55

Preparación 32

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-hidroximetil-fenil)-urea

60



65

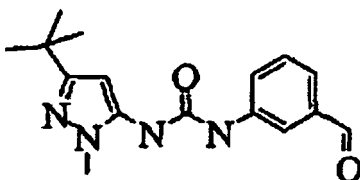
ES 2 308 523 T3

Usando el mismo procedimiento que en la preparación 28, partiendo de éster etílico del ácido 3-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-benzoico se sintetiza el compuesto del título. (ES+(m/z) 303 [M+H]).

5 Preparación 33

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-formil-fenil)-urea

10



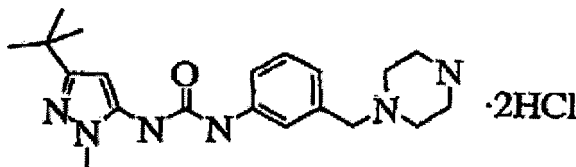
15

Usando el mismo procedimiento que en la preparación 29, partiendo de 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-hidroximetil-fenil)-urea se sintetiza el compuesto del título. (ES+(m/z) 301 [M+H]).

20 Preparación 34

Diclorhidrato de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-urea

25



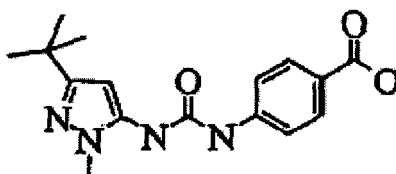
30

Usando el mismo procedimiento que en la preparación 30, partiendo de 1-(5-terc-butyl-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-formil-fenil)-urea se sintetiza el compuesto del título. (ES+(m/z) 371 [M+H]).

35 Preparación 35

Ácido 4-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]benzoico

40



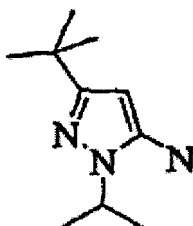
45

A una suspensión de éster etílico del ácido 4-[3-(5-terc-butyl-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]benzoico (0,24 g, 0,71 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade disolución ac. de NaOH 1 N (2 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 horas. Entonces, se añade HCl 1 N hasta pH 6 y se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica una vez con disolución acuosa de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida dando 0,19 g (0,59 mmoles), el 83% como sólido blanco. ES+(m/z) 317 [M+H].

55 Preparación 36

5-terc-Butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina

60

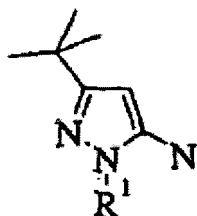


65

ES 2 308 523 T3

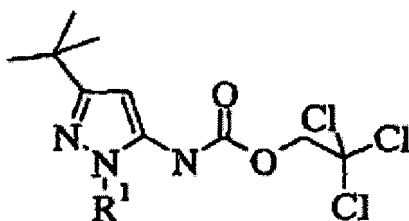
A una disolución de 4,4-dimetil-3-oxo-pentanitrilo (1 g, 7,99 mmoles) y clorhidrato de isopropilhidrazina (873 mg, 7,99 mmoles) en tolueno (40 ml) se le añade DIEA (1,39 ml, 7,99 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 110°C en un tubo sellado durante la noche. Tras eliminar el disolvente, se purifica el residuo con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos dando un sólido blanco (1,14 g, 79% de rendimiento, ES+(*m/z*) 182 [M+H]).

Las siguientes preparaciones se preparan con un procedimiento análogo a la preparación 36.



Nº	Nombre del producto intermedio	R ¹	ES+(<i>m/z</i>) [M+H]	Procedimientos sintéticos análogos a
Prep. 37	2,5-Di-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina	terc-butilo	196	Prep. 36 con clorhidrato de terc-butilhidrazina
Prep. 38	5-terc-Butil-2-etil-2H-pirazol-3-ilamina	etilo	168	Prep. 36 con oxalato de etilhidrazina

Las siguientes preparaciones se preparan con un procedimiento análogo a la preparación 3:

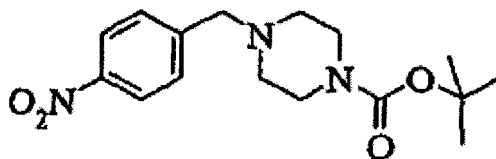


Nº	Nombre del producto intermedio	R ¹	ES+(<i>m/z</i>) [M+H]
Prep. 40	éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (2,5-di-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-carbámico	terc-butilo	371
Prep. 41	éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-carbámico	etilo	343
Prep. 42	éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-carbámico	isopropilo	357
Prep. 43	éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico	tolilo	406

ES 2 308 523 T3

Preparación 44

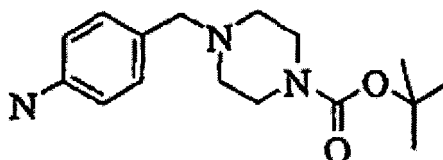
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-nitro-bencil)-piperazinil-1-carboxílico



Se agita una mezcla de 1-bromometil-4-nitro-benceno (2 g, 9,26 mmoles), piperazina N-BOC (1,72 g, 9,26 mmoles) y carbonato de potasio (2,8 g, 20,37 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) a 80°C durante la noche. Entonces, se elimina el carbonato de potasio mediante filtración. Se concentra el filtrado dando un sólido blanco (2,63 g, 89% de rendimiento, ES+ (*m/z*) 322 [M+H]).

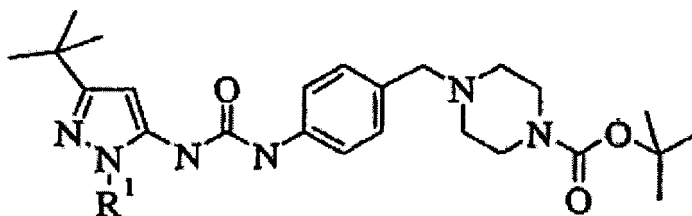
Preparación 45

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-bencil)-piperazin-1-il-carboxílico



Se suspenden éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-nitro-bencil)-piperazin-1-il-carboxílico (769 mg, 2,4 mmoles) y cloruro de estaño dihidratado (2,70 g, 12 mmoles) en acetato de etilo (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se añade disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se agita enérgicamente durante 1 hora. Se eliminan los sólidos mediante filtración y se separa la fase orgánica del filtrado y se lava con agua (20 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra dando un sólido blanco (620 mg, 89% de rendimiento, ES+ (*m/z*) 293 [M+H]).

Las siguientes preparaciones se preparan usando el procedimiento del ejemplo 1 (véase más adelante):



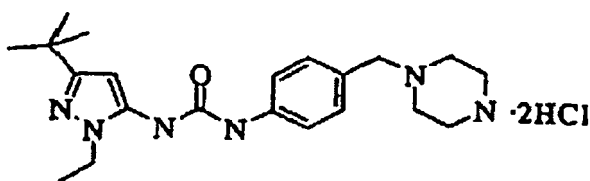
Nº	Nombre del producto intermedio	R ¹	ES+ (<i>m/z</i>) [M+H]	Procedimientos sintéticos análogos a:
Prep. 46	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-{4-[3-(5- <i>tert</i> -butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-il-carboxílico	iso-propilo	499	Ej. 1 usando comp. de prep. 42
Prep. 47	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-{4-[3-(5- <i>tert</i> -butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperazinil-1-carboxílico	etilo	485	Ej. 1 usando comp. de prep. 41

ES 2 308 523 T3

Preparación 48

Diclorhidrato de 1-(5-terc-butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-urea

5



10

15

Se disuelve éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperazina-1-carboxílico (105 mg, 0,216 mmoles) en diclorometano (3 ml) y se añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,86 ml, 3,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente, se tritura el residuo con dietil éter y se seca al aire obteniendo el compuesto del título (99 mg, 99% de rendimiento, ES+(m/z) 385 [M+H]).

La siguiente preparación se prepara con un procedimiento análogo a la preparación 48.

20

Nº	Nombre del producto intermedio	R ¹	ES+(m/z) [M+H]	Procedimientos sintéticos análogos a
Prep. 49	1-(5-terc-butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazinilmetilo-fenil)-urea	iso-propilo	371	Preparación 48

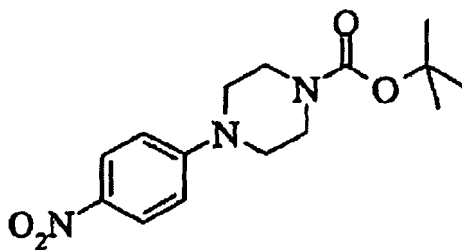
25

30

Preparación 50

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il-carboxílico

35



40

45

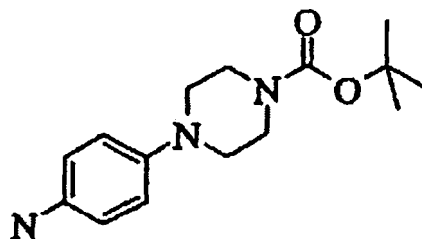
Se disuelve 1-(4-nitro-fenil)-piperazina (2 g, 9,65 mmoles) en diclorometano (50 ml) y se añade (BOC)₂O (2,10 g, 9,65 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación del disolvente da un sólido amarillo (2,96 g, 100% de rendimiento, ES+(m/z) 308 [M+H]).

50

Preparación 51

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il-carboxílico

55



60

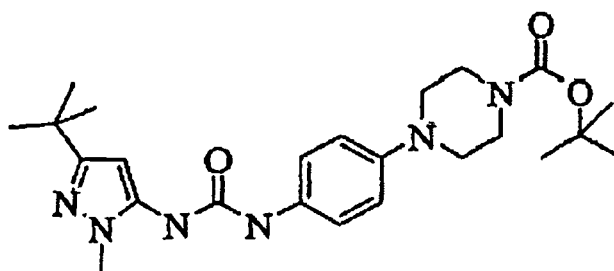
65

Usando el mismo procedimiento que en la preparación 45 se sintetiza el compuesto del título. ES+(m/z) 278 [M+H]).

ES 2 308 523 T3

Preparación 52

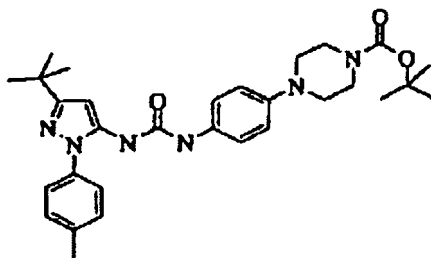
Éster *tert*-butílico del ácido 4-{4-[3-(5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil}-piperazin-1-il-carboxílico



Usando el procedimiento del ejemplo 1 se sintetiza el compuesto del título (véase más adelante) ES+(*m/z*) 457 [M+H]).

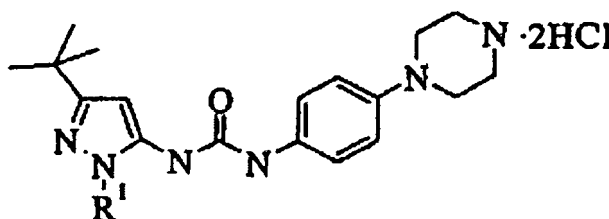
Preparación 53

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-[3-(5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil)-piperazin-1-il-carboxílico



Se disuelve éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il-carboxílico (0,51 g, 1,8 mmoles) en 20 ml de CH₃CN y se añade K₂CO₃ (0,28 g, 2,02 mmoles), seguido por adición de éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (0,74 g, 2,02 mmoles). Se agita la disolución durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se diluye la mezcla de reacción mediante adición de CH₂Cl₂ (100 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto bruto resultante mediante ISCO usando una mezcla CH₂Cl₂/MeOH como eluyente. (0,72 g, 75% de rendimiento, ES+(*m/z*) 533 [M+H]).

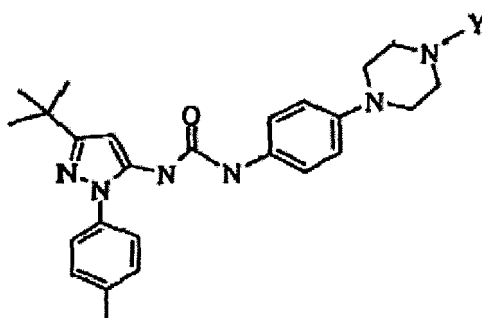
Las siguientes preparaciones se preparan con un procedimiento análogo a la preparación 48:



Nº	Nombre del producto intermedio	R ¹	ES+(<i>m/z</i>) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
Prep. 54	diclorhidrato de 1-(5- <i>tert</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-urea	metilo	357	Prep. 48

Prep. 55	diclorhidrato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-urea	tolilo	433	Prep. 48
-------------	---	--------	-----	----------

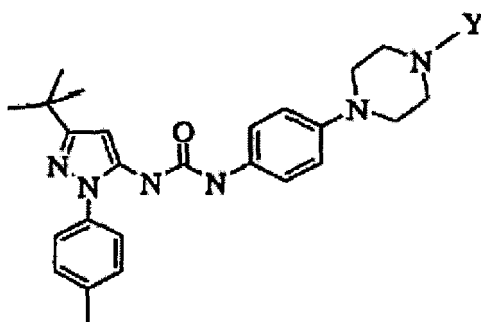
Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97 (véase más adelante) pero con Et₃N y CH₂Cl₂ se preparan los siguientes ejemplos:



Nº	Nombre del producto intermedio	Y	ES+(<i>m/z</i>) [M+H])	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
Prep. 56	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	2,6-difluoro-benzoílo	573	Ej. 97 con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo
Prep. 57	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	2,6-diclorobenzoílo	606	Ej. 97 con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo
Prep. 58	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-urea	ciclopropil-carbonilo	501	Ej. 97 con cloruro de ciclopropilcarbonilo
Prep. 59	1-[4-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea	terc-butilcarbónilo	517	Ej. 97 con cloruro de pivaloílo

ES 2 308 523 T3

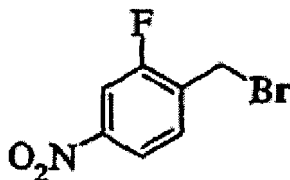
Usando esencialmente la metodología del ejemplo 128 (véase más adelante) (reacción de 1-(5-terc-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-urea con el ácido carboxílico correspondiente) se prepara el siguiente compuesto.



Nº	Nombre del producto intermedio	Y	ES+(<i>m/z</i>) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
Prep. 60	1-(5-terc-butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)-fenil]-urea	ácido isobutírico	503	Ejemplo 128

Preparación 61

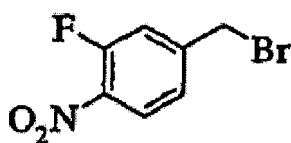
1-Bromometil-2-fluoro-4-nitro-benceno



A una disolución de 2-fluoro-1-metil-4-nitro-benceno (1 g, 6,45 mmoles) y bromato de sodio (2,92 g, 19,33 mmoles) en una mezcla de EtOAc:agua (12 ml:9 ml), se le añade gota a gota mediante embudo de adición a disolución de bisulfito de sodio 3,85 M (5,20 ml, 19,33 mmoles). Se agita enérgicamente la mezcla durante seis días y entonces se añade bisulfito de sodio (10 ml) y se separa la fase orgánica y se lava con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida dando una mezcla del compuesto del título y 2-fluoro-1-metil-4-nitro-benceno de partida en una proporción 5:1 (RMN de ¹H) que se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional. ES+ (*m/z*) 235 [M+H].

Preparación 62

4-Bromometil-2-fluoro-1-nitro-benceno



Usando el mismo procedimiento que en la preparación 56, pero partiendo de 2-fluoro-4-metil-1-nitro-benceno, se sintetiza el compuesto del título. ES+(*m/z*) 235 [M+H].

ES 2 308 523 T3

Usando el mismo procedimiento que en la preparación 44, seguido por la preparación 48, se preparan los siguientes compuestos:

Nº	Nombre del producto intermedio	ES+(m/z) [M+H])	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
Prep. 63	diclorhidrato de 1-(3-fluoro-4-nitro-bencil)-piperazina	240	Prep. 44, y entonces prep. 48
Prep. 64	diclorhidrato de 1-(2-fluoro-4-nitro-bencil)-piperazina	240	Prep. 44, y entonces prep. 48

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97 (véase más adelante) se preparan los siguientes compuestos:

Nº	Nombre del producto intermedio	ES+(m/z) [M+H])	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
Prep. 65	(2,6-difluoro-fenil)-[4-(2-fluoro-4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-metanona	380	Ej. 97 con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo
Prep. 66	(2,4-difluoro-fenil)-[4-(2-fluoro-4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-metanona	380	Ej. 97 con cloruro de 2,4-difluorobenzoílo
Prep. 67	(2,6-difluoro-fenil)-[4-(3-fluoro-4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-metanona	380	Ej. 97 con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo
Prep. 68	(2,6-dicloro-fenil)-[4-(3-fluoro-4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-metanona	413	Ej. 97 con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo
Prep. 69	(2,4-difluoro-fenil)-[4-(3-fluoro-4-nitrobencil)-piperazin-1-il]-metanona	380	Ej. 97 con cloruro de 2,4-difluorobenzoílo

ES 2 308 523 T3

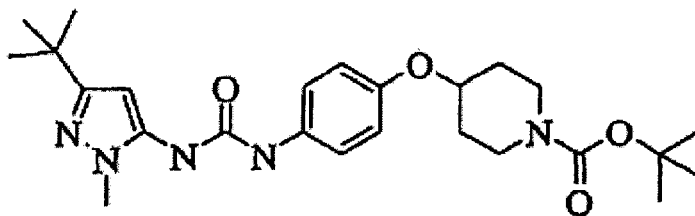
Usando el mismo procedimiento que en la preparación 45, se sintetizan los siguientes compuestos:

Nº	Nombre del producto intermedio	ES+(<i>m/z</i>) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
Prep. 70	[4-(4-amino-2-fluoro-bencil)- piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)- metanona	350	Preparación 45
Prep. 71	[4-(4-amino-2-fluoro-bencil)- piperazin-1-il]-(2,4-difluoro-fenil)- metanona	350	Preparación 45
Prep. 72	[4-(4-amino-3-fluoro-bencil)- piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)- metanona	350	Preparación 45
Prep. 73	[4-(4-amino-3-fluoro-bencil)- piperazin-1-il]-(2,6-dicloro-fenil)- metanona	383	Preparación 45
Prep. 74	[4-(4-amino-3-fluoro-bencil)- piperazin-1-il]-(2,4-difluoro-fenil)- metanona	350	Preparación 45

Ejemplos

Ejemplo 1

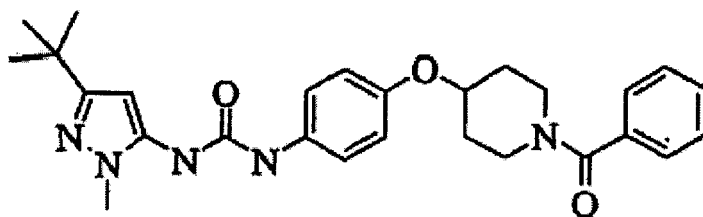
1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(terc-butoxi)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea



Se burbujea gas nitrógeno a través de una disolución de éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (1,65 g, 5,01 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (1,47 g, 5,02 mmoles) en DMSO (20 ml) durante 2 min. Luego, se añade N,N-diisopropil-etilamina (2 ml, 11,48 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 6 horas. Entonces, se distribuye la mezcla de reacción entre agua (150 ml) y diclorometano (100 ml). Se aísla la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) y cloruro de sodio acuoso (100 ml), y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el disolvente, el producto bruto se purifica con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos (25%) dando un sólido blanco (2,28 g, 97%, ES-(*m/z*) 470,1 [M-H]).

Ejemplo 2

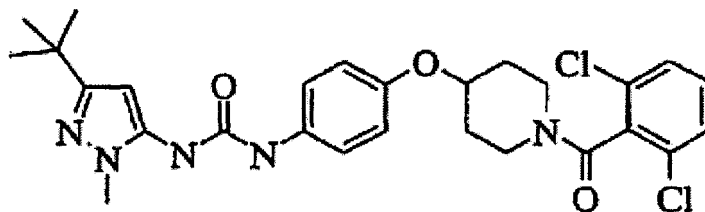
1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-[1-(benzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea



A una disolución enfriada con hielo de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea (82,2 mg, 0,22 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 50,1 mg, 0,37 mmoles) y ácido benzoico (38,8 mg, 0,32 mmoles) en diclorometano-THF (1:1,2 ml) se le añade DCC (52,0 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 19 horas. Se purifica el producto bruto con una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos proporcionando un sólido blanco (97,7 mg, 93,4% de rendimiento, ES+(m/z) 476,1 [M+H]).

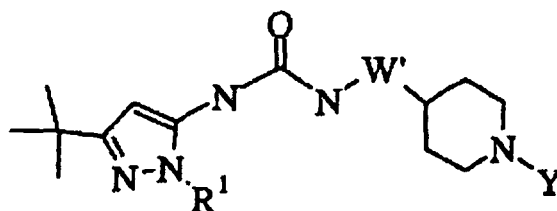
Ejemplo 3

1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea



Se burbujea gas nitrógeno a través de una disolución de [4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona (47 mg, 0,12 mmoles) y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (42 mg, 0,12 mmoles) en DMSO (1,5 ml) durante 5 min. Luego, se añade N,N-diisopropilamina (40 µl, 0,24 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 6 horas. Entonces, se elimina DMSO haciendo pasar la mezcla de reacción a través de una columna de SCX. Se obtiene el producto bruto eluyendo la columna de SCX con amoníaco 2 M en metanol y purificando el residuo en gel de sílice con acetato de etilo-hexanos (25%) dando un sólido blanco (ES+(m/z) 544,2 [M+H]).

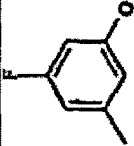
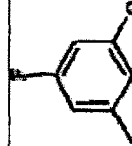
Usando el procedimiento del ejemplo 2 o 3 da los siguientes compuestos, aislados como la base libre, en la que el nitrógeno de la urea está siempre conectado a un átomo de carbono en W':

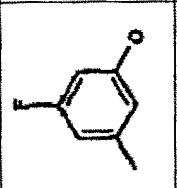
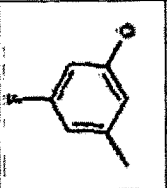
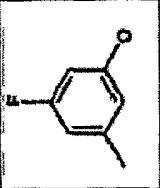
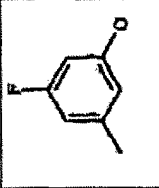
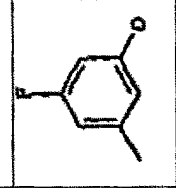


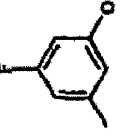
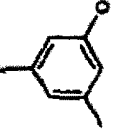
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimientos(s) sintético(s) análogo(s) a:
4	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(ciclopropil)carbonilpiperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	Ciclopropil-carbonilo	440,2	Ej. 2 usando YOH
5	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(isopropil)carbonilpiperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	Isopropil-carbonilo	442,1	Ej. 2 usando YOH
6	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(terc-butil)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	terc-Butil-carbonilo	456,3	Ej. 2 usando YOH
7	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridin-4-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	4-Piridinil-carbonilo	477,1	Ej. 2 usando YOH
8	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(ciclopentil)carbonilpiperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	Ciclopentil-carbonilo	468,2	Ej. 2 usando YOH
9	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-tienil)carbonilpiperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	3-Tienilcarbonilo	482,2	Ej. 2 usando YOH
10	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-6-fluorobenzoiil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2-Cloro-6-fluorobenzoiil	528,2	Ej. 2 usando YOH
11	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(imidazol-4-il)carbonilpiperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	4-Imidazolil-carbonilo	466,2	Ej. 2 usando YOH
12	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazol-4-il)carbonilpiperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	4-Pirazolil-carbonilo	466,2	Ej. 2 usando YOH

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimien- to(s) sintético(s) análogo(s) a:
13	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-trifluorometilbenzoi)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2-Trifluoro- metilbenzoi	544,2	Ej. 2 usando YOH
14	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-(2-trifluorometoxibenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2-Trifluoro- metoxibenzoil	560,2	Ej. 2 usando YOH
15	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fluorbenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2-Fluorbenzoil	494,2	Ej. 2 usando YOH
16	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-clorotien-2-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2-(5-Cloro-tienil) carbonilo	516,1	Ej. 2 usando YOH
17	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxipiridin-3-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	3-(2- Metoxipiridinil) carbonilo	507,2	Ej. 2 usando YOH
18	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-fenilciclopropil)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	1-Fenilciclopropil carbonilo	516,3	Ej. 2 usando YOH

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimien- to(s) sintético(s) análogo(s) a:
19	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2-metoxipiridin-5-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	5-(2-Metoxipiridinil) carbonilo	507,2	Ej. 2 usando YOH
20	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2-cloropiridin-5-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	5-(2-Cloropiridinil) carbonilo	511,1	Ej. 2 usando YOH
21	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(pirrol-3-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	3-Pirrolil carbonilo	465,2	Ej. 2 usando YOH
22	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2-cloropiridin-3-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	3-(2-Cloropiridinil) carbonilo	511,2	Ej. 2 usando YOH
23	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	3-(2,6-dimetoxipiridinil) carbonilo	537,3	Ej. 2 usando YOH
24	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[12H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	4-(1,3,5-Trimetilpirazolil) carbonilo	508,3	Ej. 2 usando YOH

Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimien- to(s) sintético(s) análogo(s) a:
25	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metiltien-2-il)carbonil-piperidin-4-iloxilfenil]urea	Me	1,4-fenil-O-	2-(3-Metiltienil) carbonilo	496,2	Ej. 2 usando YOH
26	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-cloro-tien-2-il)carbonil-piperidin-4-iloxilfenil]urea	Me	1,4-fenil-O-	2-(3-Clorotienil) carbonilo	516,2	Ej. 2 usando YOH
27	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)carbonil-piperidin-4-iloxilfenil]urea	Me	1,4-fenil-O-	4-(3,5- Dicloropiridinil) carbonilo	545,1	Ej. 2 usando YOH
28	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-3-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iloxilfenil]urea	Me		2,6- Diclorobenzoilo	562,3	Ejs. 1 y 2 partiendo de 3,5- difluoronitro benceno en Prep. 1
29	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-3-[1-(2-clorobenzoil)-piperidin-4-iloxilfenil]urea	Me		2-Clorobenzoilo	528,3	Ej. 28 usando YOH

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimientos sintético(s) análogo(s) a:
30	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(2-trifluorometilbenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea	Me		2-Trifluorometil benzoil	562,3	Ej. 28 usando YOH
31	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(2,6-difluorobenzoil)-piperidin-4-iloxi] fenil]urea	Me		2,6-difluorobenzoil	530,3	Ej. 28 usando YOH
32	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(2-fluorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea	Me		2-Fluorobenzoil	512,3	Ej. 28 usando YOH
33	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(2-fluoro-6-clorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea	Me		2-Cloro-6-fluorobenzoil	546,3	Ej. 28 usando YOH
34	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(2-trifluorometoxilbenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea	Me		2-Trifluorometoxil benzoil	578,3	Ej. 28 usando YOH

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H] ⁺	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
35	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(benzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil]urea	Me		Benzoilo	494,3	Ej. 28 usando YOH
36	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-fluoro-3-[1-(3-pirrolil)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil]urea	Me		3-Pirrolilcarbonilo	483,3	Ej. 28 usando YOH
37	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]urea	Me	1,4-fenil-O-	Metilsulfonilo	450,1	de MeSO ₂ Cl acilación de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]urea

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
38	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-clorobenzoil)-piperidin-4-iloxil]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2-Clorobenzoílo	510,1	Ej. 3 usando [4-(4-aminofenoxi)-piperidin-1-il]-(2-clorofenil)-metanona
39	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-difluorobenzoil)-piperidin-4-iloxil]fenil}urea	Me	1,4-fenil-O-	2,6-Difluorobenzoílo	512,1	Ej. 3 usando [4-(4-Aminofenoxi)-piperidin-1-il]-(2,6-difluorofenil)-metanona

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
40	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-diclorobenzoi)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	p-tolilo	1,4-fenil-O-	2,6-Dicloro-benzoi	621,9	Ej. 3 usando éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico
41	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(ciclopropil)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	p-tolilo	1,4-fenil-O-	Ciclopropil carbonilo	516,1	Ej. 40 usando [4-(4-aminofenoxi)-piperidin-1-il]-(ciclopropil)-metanona

Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
42	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]-1-naftil}-urea	p-tolilo	1,4-naftil-O-	2,6-Diclorobenzoilo	670,2	Ej. 40 usando [4-(4-aminonaftiloxi)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona
43	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-ilmetoxi]-naftil}-urea	p-tolilo	1,4-naftil-OCH ₂	2,6-Diclorobenzoilo	684,2	Ej. 42 usando [4-(4-aminonaftiloximetil)-piperidin-1-il]-(2,6-diclorofenil)-metanona

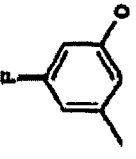
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
44	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iletoxi]-naftil)-urea	p-tolilo	1,4-naftil-OCH ₂ C H ₂	2,6-Dicloro-benzoilo	698,3	Ej. 42 usando {4-[2-(4-Aminonafilo xi)etil]-piperidin-1-il}-(2,6-diclorofenil)-metanona
45	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil)urea	Me	1,3-fenil-O-	2,6-Dicloro-benzoilo	544,0	Ej. 3 usando [4-(3-Aminofenoxi)-piperidin-1-il}-(2,6-diclorofenil)-metanona
46	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2-clorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil)urea	Me	1,3-fenil-O-	2-Cloro-benzoilo	510,2	Ej. 2 usando YOH

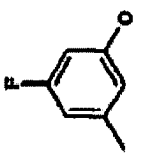
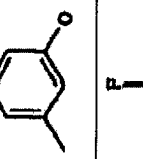
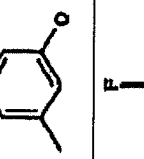
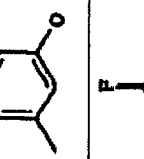
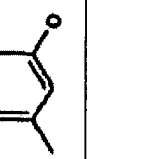
Ej. n°	Nombre	R ¹	W	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
47	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,6-difluorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	2,6-Difluorobenzoil	512,3	Ej. 2 usando YOH
48	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	2-Cloro-6-fluorobenzoil	528,2	Ej. 2 usando YOH
49	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fluorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	2-Fluoro-benzoil	494,2	Ej. 2 usando YOH
50	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-benzoil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	Benzoil	476,2	Ej. 2 usando YOH
51	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-trifluorometilbenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	2-Trifluoro-metilbenzoil	544,2	Ej. 2 usando YOH
52	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-trifluorometoxibenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	2-Trifluorometoxibenzoil	560,2	Ej. 2 usando YOH
53	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-pirrolil)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	3-Pirrolil carbonilo	465,2	Ej. 2 usando YOH

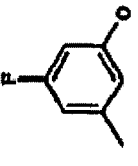
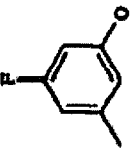
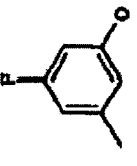
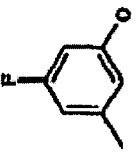
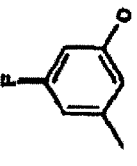
Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H] ⁺	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
54	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-13-[1-(benciloxi)carbonil-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	Me	1,3-fenil-O-	Benciloxi-carbonilo	506,3	Ej. 3 usando éster bencílico del ácido 4-(3-aminofenoxi)-piperidin-1-il-carboxílico
55	1-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]fenil}urea	H	1,4-fenil-O-	2,6-Diclorobenzoílo	530,0	Ej. 3 usando éster terciario bencílico del ácido 3-terc-butil-5-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonil-amino-pirazol-1-il-carboxílico

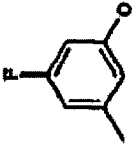
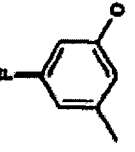
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H] ⁺	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
56	1-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2,6-difluorbenzoil)-piperidin-4-iloxil]fenil)urea	H	1,4-fenil-O-	2,6-Difluorobenzoilo	498,2	Ej. 55 usando [4-(4-aminofenoxi)-piperidin-1-il]-(2,6-difluorofenil)-metanona
57	1-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2-clorobenzoil)-piperidin-4-iloxil]fenil)urea	H	1,4-fenil-O-	2-Clorobenzoilo	496,1	Ej. 55 usando [4-(4-aminofenoxi)-piperidin-1-il]-(2-clorofenil)-metanona

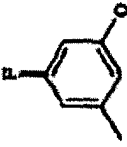
Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimien- to(s) sintético(s) análogo(s) a:
58	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]fenil)urea	Me	1,3-fenilo	2,6- Diclorobenzoilo	528,1	Ej. 3 usando [4-(3- aminofenil)- piperidin-1- il]-(2,6- diclorofenil)- metanona
59	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2-cloro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-4-metilfenil)- urea	Me	2-Metil-1,5- fenil-O-	2-Clorobenzoilo	524,3	Ej. 3 usando [4-(5-amino- 2-metil- fenoxi)- piperidin-1- il]-(2- clorofenil)- metanona

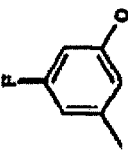
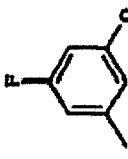
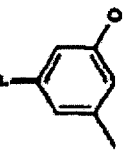
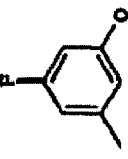
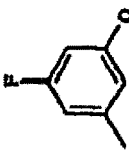
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
60	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-clorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]-5-trifluorometilfenil}-urea	Me	3-trifluorometil-1,5-fenil-O-	2-Cloro-benzoil	578,2	Ej. 28 usando YOH. Partiendo de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometilfenil]-urea
61	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-5-trifluorometilfenil)-urea	Me	3-trifluorometil-1,5-fenil-O-	2,6-Dicloro-benzoil	580,2	Ej. 60 usando YOH
62	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-fluoro-5-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-piperidin-4-iloxi}-fenil)-urea	Me		4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil	606,4	Ej. 28 usando YOH

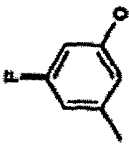
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H] ⁺	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
63	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(2-(dimetilamino)-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluoro-fenil)-urea	Me		4-[2-(Dimetilamino)-etoxi]-benzoilo	581,3	Ej. 28 ácido usando 4-[2-(Dimetilamino)-etoxi]-benzoico
64	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-fluoro-5-[1-(1H-indol-4-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil)-urea	Me		1H-Indol-4-ilcarbonilo	533,3	Ej. 28 usando YOH
65	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-fluoro-5-[1-(1H-indol-5-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil)-urea	Me		1H-Indol-5-ilcarbonilo	533,3	Ej. 28 usando YOH
66	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-fluoro-5-[1-(1H-indol-7-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil)-urea	Me		1H-Indol-7-ilcarbonilo	533,3	Ej. 28 usando YOH
67	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-fluoro-5-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil)-urea	Me		1H-Indol-2-ilcarbonilo	533,3	Ej. 28 usando YOH

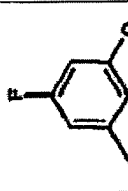
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H] ⁺	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
68	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(1H-indol-3-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me		1H-Indol-3-ilcarbonilo	533,3	Ej. 28 usando YOH
69	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(1H-indol-6-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me		1H-Indol-6-ilcarbonilo	533,3	Ej. 28 usando YOH
70	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluoro-fenil}-urea	Me		2,2-Dimetil-propionilo	474,3	Ej. 28 usando YOH
71	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-5-fluoro-fenil]-urea	Me		Ciclopropil carbonilo	458,2	Ej. 28 usando YOH
72	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(1-metil-ciclopropilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me		1-Metil-ciclopropil carbonilo	472,3	Ej. 28 usando YOH

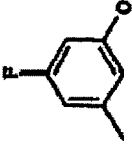
Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
73	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,2-dicloro-ciclopropilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluoro-fenil}-urea	Me		2,2-Dicloro-ciclopropil carbonilo	526,2	Ej. 28 usando YOH
74	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,2-dicloro-1-metilciclopropilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluorofenil}-urea	Me		2,2-Dicloro-1-metilciclopropil carbonilo	540,2	Ej. 28 usando YOH
75	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	3-Metil-tien-2-ilcarbonilo	496,3	Ejemplo 2 usando YOH
76	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	3-Cloro-tien-2-ilcarbonilo	516,2	Ejemplo 2 usando YOH
77	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	1-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-carbonilo	537,3	Ejemplo 2 usando YOH
78	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	1-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbonilo	545,3	Ejemplo 2 usando YOH

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
79	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea-	Me	1,4-fenil-O-	2-Fluoro-6-metoxibenzoilo	524,4	Ejemplo 2 usando YOH
80	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-ilcarbonilo	494,4	Ejemplo 2 usando YOH
81	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	2,4-Difluoro-benzoilo	512,3	Ejemplo 2 usando YOH
82	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me	1,4-fenil-O-	5-Cloro-tien-2-ilcarbonilo	516,0	Ejemplo 2 usando YOH
83	1-{3-[1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea	Me	1,4-fenil-O-	5-Bromotien-2-ilcarbonilo	562,0	Ejemplo 2 usando YOH
84	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(3-metil-tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me		3-Metil-tien-2-ilcarbonilo	514,3	Ej. 28 usando YOH

Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimientos(s) sintético(s) análogo(s) a:
85	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-cloro-tien-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluorofenil}-urea	Me		3-Cloro-tien-2-ilcarbonilo	534,3	Ej. 28 usando YOH
86	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluoro-fenil}-urea	Me		1-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-carbonilo	555,4	Ej. 28 usando YOH
87	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea	Me		2-Fluoro-6-metoxibenzoilo	542,4	Ej. 28 usando YOH
88	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluoro-fenil}-urea	Me		2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-ilcarbonilo	511,3	Ej. 28 usando YOH
89	1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-fluoro-fenil}-urea	Me		1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-carbonilo	563,3	Ej. 28 usando YOH

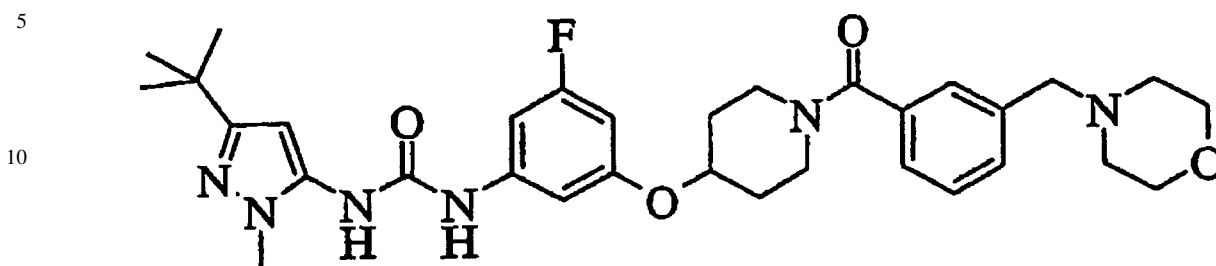
Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H] ⁺	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
90	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-fluoro-5-[1-(2-fluorobenzolil)-piperidin-4-iloxil]-fenil)-urea	p-tolilo		2-Fluorobenzolilo	588,5	Ej. 1 y 2 - partiendo de 3,5-difluoronitrobenzeno en Prep 1, y partiendo de éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido (5-terc-butil-2-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico en el ejemplo 1. Usando YOH en el ejemplo 2

Ej. nº	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
91	1-(5-terc-butil-2-p-toilil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-ciclopropilcarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-fluorofenil]-urea	p-toililo		Ciclopropil carbonilo	534,5	Ejs. 1 y 2 partiendo de 3,5-difluoronitrobenceno en Prep 1, y partiendo de éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido (5-terc-butil-2-toilil-2H-pirazol-3-il)-carbámico en el ejemplo 1. Usando YOH en el ejemplo 2

Ej. n°	Nombre	R ¹	W'	Y	ES+(m/z) [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
92	1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(3-metil-tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-iloxil]-fenil}-urea	p-tolilo		3-Metil-tien-2-ilcarbonilo	590,5	Ejs. 1 y 2 partiendo de 3,5-difluoro nitrobenzeno en Prep 1, y de éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido (5-terc-butil-2-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico en Ej. 1. Usando YOH en Ej. 2

Ejemplo 93

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(3-morfolin-4-ilmetilbenzoil)-piperidin-4-iloxil-fenil]-urea



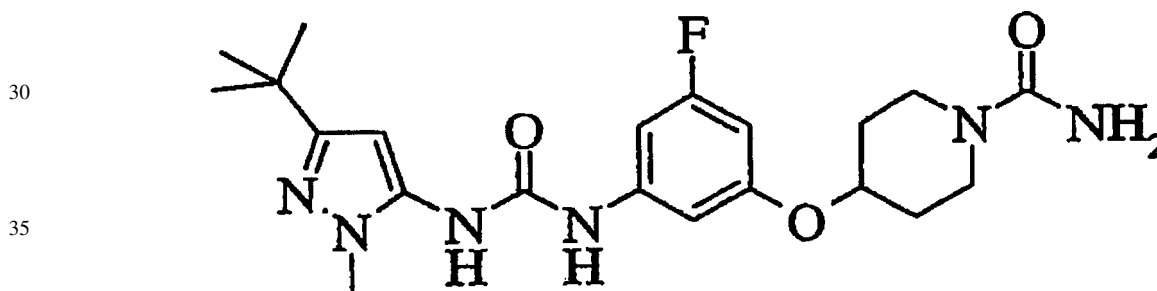
15

Se agita una mezcla de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[3-formilbenoil]-piperidin-4-iloxi}-fenil}-urea (usando el ejemplo 28, 103,9 mg, 0,2 mmoles), morfolina (100 μ l, 0,2 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (96,1 mg, 0,45 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a 22°C durante la noche. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo sobre gel de sílice con 0-5% (amoníaco 2 M en metanol) en diclorometano dando un sólido blanco (65,3 mg, 55% de rendimiento, ES+(*m/z*) 593,3 [M+H]).

20

Ejemplo 94

25 *Amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-5-fluoro-fenoxi}-piperidina-1-carboxílico*



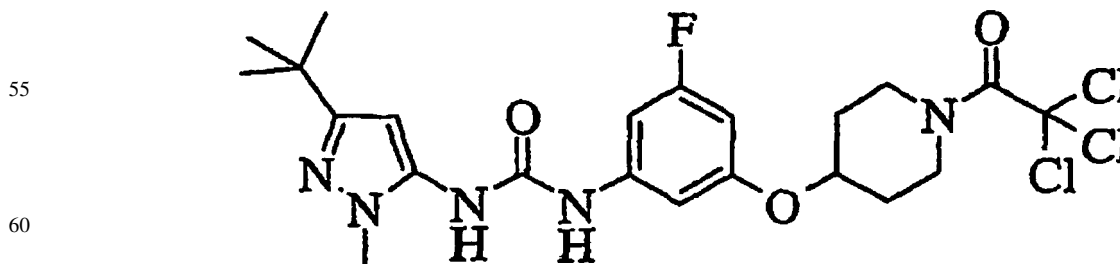
40

Se burbujea gas nitrógeno a través de una disolución de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)-fenil}-urea (390,6 mg, 1,0 mmoles) y éster fenólico del ácido carbámico (140,6 mg, 1,0 mmoles) en DMSO (2 ml) durante 5 minutos. A continuación, se añade N,N-diisopropiletilamina (350 ml, 2,0 mmoles). Tras agitar a 85°C durante la noche, se distribuye la mezcla de reacción entre acetato de etilo (15 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml). Se aísla la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo sobre una cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y acetato de etilo dando un sólido blanco (250 mg, 58% de rendimiento, ES+(*m/z*) 433,3 [M+H]).

45

Ejemplo 95

50 *1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-[1-(2,2,2-tricloro-acetil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-urea*



65

A una disolución enfriada con agua helada de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)-fenil}-urea (390,6 mg, 1,0 mmoles) y trietilamina (280 μ l, mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade cloruro de tricloroacetilo (115 μ l, 1,0 mmol). Se deja calentar la mezcla de reacción hasta 22°C y se agita durante 1 hora. Tras eliminar el disolvente, se purifica el residuo sobre una cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (520,0 mg, 97% de rendimiento, ES+(*m/z*) 535,9 [M+H]).

ES 2 308 523 T3

Ejemplo 96

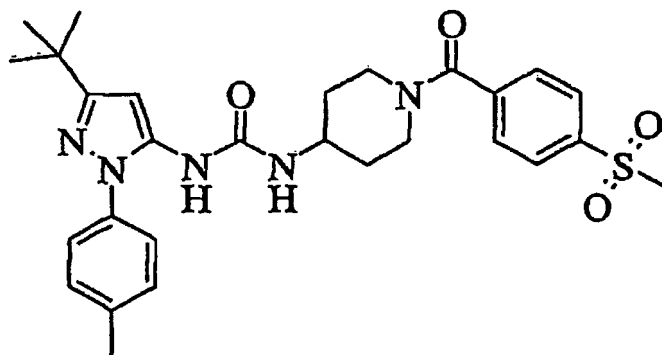
1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(1-(4-metilsulfonil-benzoil)-piperidin-4-il)-urea

5

10

15

20



25

Se burbujea gas nitrógeno a través de una disolución de (4-amino-piperidin-1-il)-(4-metilsulfonil-fenil)-metanona (141,6 mg, 0,50 mmoles) y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (204,8 mg, 0,51 mmoles) en DMSO (2 ml) durante 2 minutos. A continuación, se añade N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 6 horas. Se purifica el producto bruto sobre una cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo dando un sólido blanco (261,2 mg, 97,2%, ES+(m/z) 538,3 [M+H]).

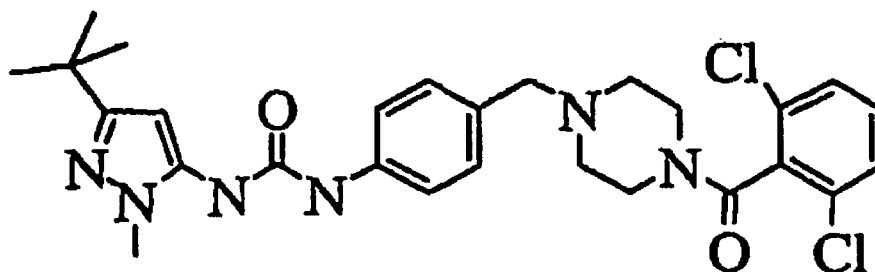
Ejemplo 97

30

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil)-urea

35

40



45

50

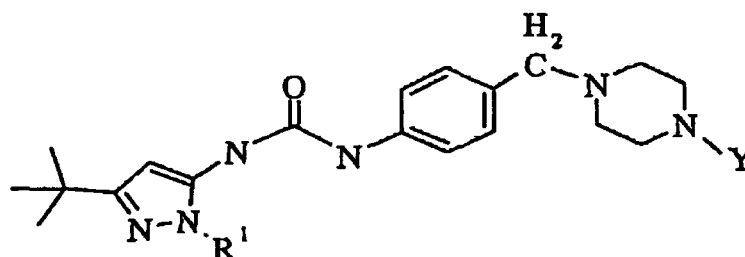
A una suspensión de 75 mg (0,17 mmoles) de dicloruro de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetilfenil)-urea en cloruro de metileno (4 ml) se le añade DIEA (0,103 ml, 0,6 mmoles) seguido por cloruro de 2,6-diclorobenzofilo (0,020 ml, 0,17 mmoles): Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua (4 ml) y se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a presión reducida dando un aceite amarillo pálido. Se cromatografía el residuo usando cloruro de metileno hasta cloruro de metileno:MeOH 92:8 en un gradiente. Se recoge el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg; 0,06 mmoles, 33%). ES+(m/z) 544 [M+H]:

55

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97, se preparan los siguientes ejemplos:

60

65



ES 2 308 523 T3

Ej. N°	Nombre	R ¹	Y	ES+ m/z [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
98	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-acetil-piperazin-1-ilmetil]fenil}urea	Me	acetilo	413	Ej. 97 con anhídrido acético
99	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2-clorobenzoil)-piperazin-1-ilmetil]fenil}urea	Me	2-cloro-benzoílo	509	Ej. 97 con cloruro de 2-clorobenzoílo
100	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluorobenzoil)-piperazin-1-ilmetil]fenil}urea	Me	2,6-difluorobenzoílo	511	Ej. 97 con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo
101	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	2,4-difluoro-benzoílo	511	Ej. 97 con cloruro de 2,4-difluorobenzoílo
102	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	2-cloro-4-fluoro-benzoílo	527	Ej. 97 con cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoílo

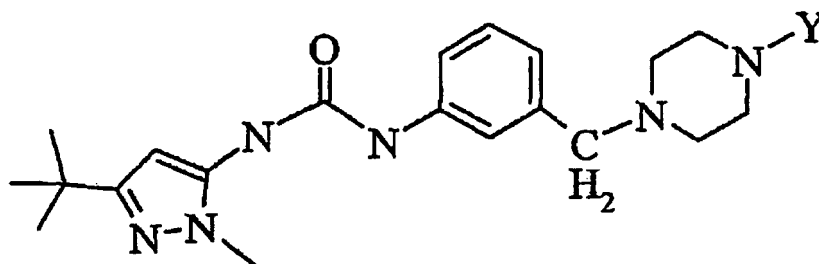
ES 2 308 523 T3

Ej. N°	Nombre	R ¹	Y	ES+ m/z [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
103	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2-metoxi-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	2-metoxi-benzoílo	505	Ej. 97 con cloruro de 2-metoxibenzoílo
104	1-[4-(4-Benzoil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea	Me	benzoílo	475	Ej. 97 con cloruro de benzoílo
105	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	2-cloro-6-fluoro-benzoílo	528	Ej. 97 con cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoílo
106	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	2,4-dicloro benzoílo	545	Ej. 97 con cloruro de 2,4-diclorobenzoílo
107	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,5-dicloro-tien-3-ilcarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	2,5-diclorotienil-carbonilo	551 1	Ej. 97 con cloruro de 2,5-diclorotienil-carbonilo

Ej. N°	Nombre	R ¹	Y	ES+ m/z [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
108	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(4-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	4-trifluorometilbenzoílo	544	Ej. 97 con cloruro de 4-trifluoro-benzoílo
109	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(4-fluorobenzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Me	4-fluorobenzoílo	494	Ej. 97 con cloruro de 4-fluorobenzoílo
110	1-(5-terc-Butil-2-p-tolyl-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	p-tolilo	2,6-difluoro-benzoílo	588	Ej. 97 con cloruro de 2,6-di-fluorobenzoílo
111	1-(5-terc-Butil-2-p-tolilo-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(4-cyclopropilcarbonyl-piperazin-1-ilmetil)-fenil}-urea	p-tolilo	Ciclopropano-carbonilo	516	Ej. 97 con cloruro de ciclopropil-carbonilo
112	1-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butyl-2-p-tolilo-2H-pirazol-3-il)-urea	p-tolilo	acetilo	490	Ej. 97 con anhídrido acético
113	1-(5-terc-Butil-2-p-tolilo-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-	p-tolilo	2,6-diclorobenzoílo	621	Ej. 97 con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo

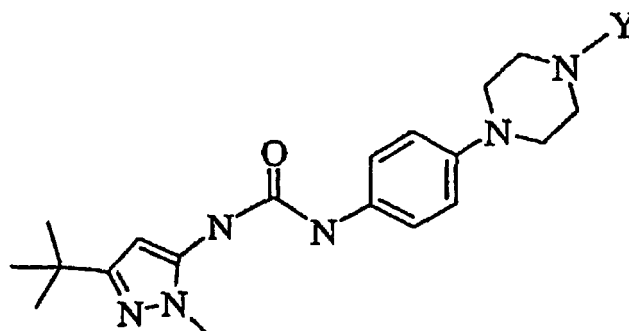
Ej. N°	Nombre	R ¹	Y	ES+ m/z [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
	piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea metilsulfonato				
114	1-(5-terc-Butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Etilo	2,6-difluorobenzoílo	526	Ej. 97 con cloruro de 2,6-di-fluoro-benzoílo
115	1-(5-terc-Butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-ilinethyl]-fenil}-urea	Isopropilo	2,6-diclorobenzoílo	573	Ej. 97 con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo
116	1-(5-terc-Butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	Isopropilo	2,6-difluorobenzoílo	540	Ej. 97 con cloruro de 2,6-di-fluoro-benzoílo

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97, se preparan los siguientes ejemplos.



Ej. N°	Nombre	Y	ES+ $m/z[M+H]$	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
117	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	2,6-dicloro - benzoílo	544	Ej. 97 con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo
118	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-urea	2,6-difluorobenzoílo	511	Ej. 97 con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97, se preparan los siguientes ejemplos:



Ej. N°	Nombre	Y	ES+ $m/z[M+H]$	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
119	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	2,6-diclorobenzoílo	531	Ej. 97 con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo
120	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	2,6-difluorobenzoílo	498	Ej. 97 con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo

ES 2 308 523 T3

Ejemplo 121

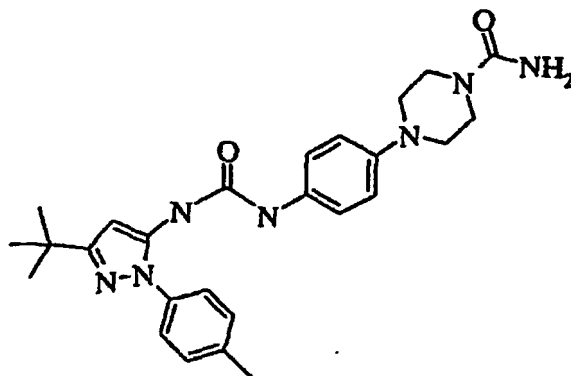
Amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil}-piperazina-1-carboxílico

5

10

15

20



Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97 pero usando isocianato de trimetilsililo en lugar de ácido clorhídrico, se prepara el compuesto del título. ES+(m/z) 476 [M+H].

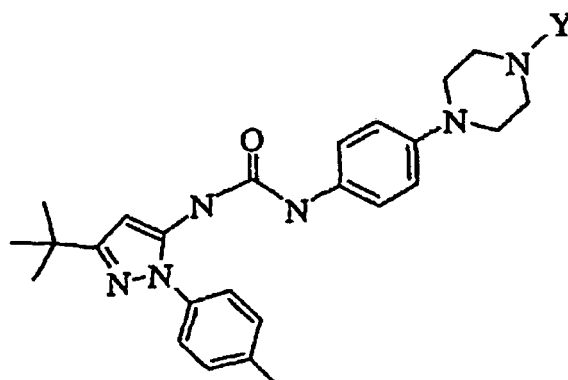
25

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 97 pero usando el cloruro de sulfonilo correspondiente en lugar del cloruro de ácido, se preparan los siguientes compuestos:

30

35

40



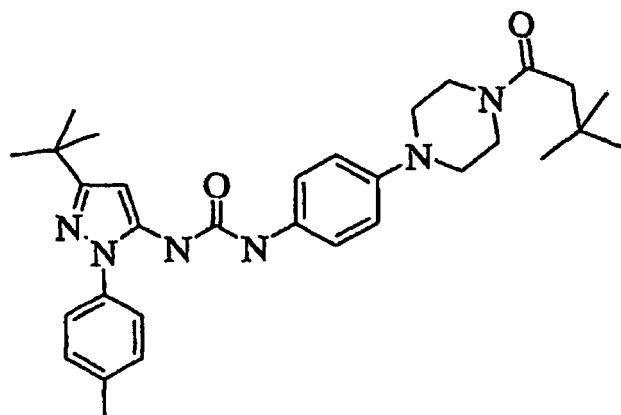
45

Ej. N°	Nombre	Y	ES+ m/z[M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
122	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(prop-2-ilsulfonil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	isopropil-sulfonilo	539	Ej. 97, con cloruro de isopropilsulfonilo
123	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-ciclopropilsulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-urea	ciclopropil-sulfonilo	537	Ej. 97 con cloruro de ciclopropilsulfonilo

65

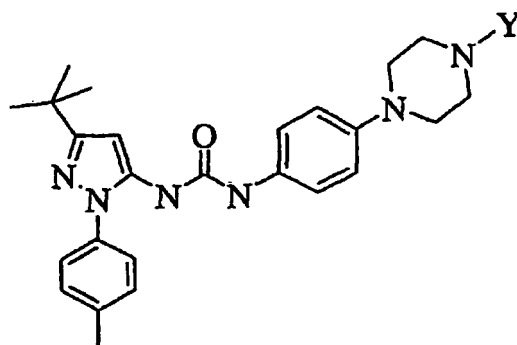
Ejemplo 124

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-piperazin-1-il]-fenil}-urea



Se prepara el compuesto del título mediante la reacción de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-urea (0,20 g, 0,46 mmoles) con 0,51 mmoles de ácido 3,3-dimetil-butírico, (0,06 g, 0,46 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado y (0,8 g, 0,46 mmoles) de carbodiimida soportada en polímero, disuelto en 16 ml de CH_2Cl_2 . Se agita la mezcla a t.a. durante la noche. Se filtra y se lava la resina con CH_2Cl_2 . Se evapora el disolvente y se purifica el residuo con un cartucho SCX eluyendo con $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ 2 N. $\text{ES}+(m/z) = 531$ [M+H].

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 124 (reacción de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-urea con el correspondiente ácido carboxílico), se preparan los siguientes compuestos. En el caso del ácido piperidina-3-carboxílico, se lleva a cabo la reacción usando el derivado de N-BOC que se desprotege usando $\text{HCl}/\text{dioxano}$ 4M.

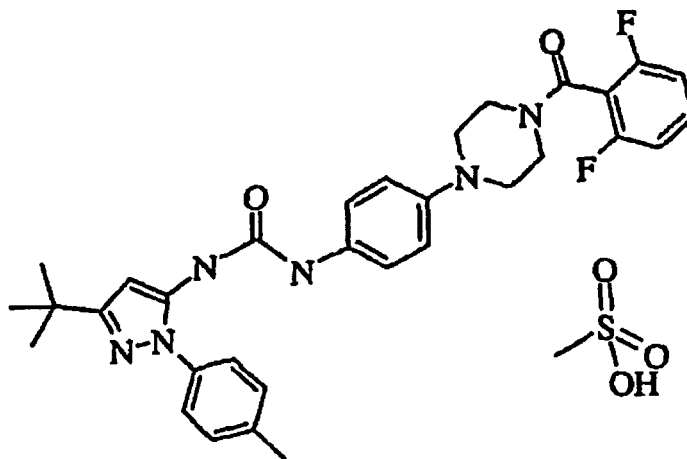


Ej. N°	Nombre	Y	ES+ m/z [M+H]
125	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2-ciclopentil-acetil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	Ciclopentil-acetilo	543
126	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(tetrahydro-fur-3-ilcarbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	Tetrahidrofur-2-ilcarbonilo	531
127	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(1-metil-ciclopropilcarbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	1-Metil-ciclopropilcarbonilo	515
128	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-((R)-2-metoxi-propionil)-piperazin-1-	2-Metoxipropionilo	519

Ej. N°	Nombre	Y	ES+ m/z [M+H]
	il]-fenil}-urea		
129	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-ciclobutilcarbonil-piperazin-1-il)-fenil]-urea	Ciclobutilcarbonilo	515
130	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,2-dimetil-pentanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	2,2-Dimetilpentanoilo	545
131	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2-metil-ciclopropilcarbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	2-Metil-ciclopropilcarbonilo	515
132	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(piperidin-3-ilcarbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea	Piperidin-3-ilcarbonilo	544

Ejemplo 133

Metilsulfonato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea



Se añaden 0,11 ml de una disolución 1 N de ácido metilsulfónico en CH_2Cl_2 a una disolución agitada de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-fenil}-urea en 1 ml de CH_2Cl_2 , se agita la disolución durante 30 minutos. Se concentra la disolución de sal a vacío. Se cristaliza la sal mediante trituración con Et_2O . Se filtra el sólido y se seca a vacío dando el compuesto del título. MS(ES+H): $m/z = 573$

ES 2 308 523 T3

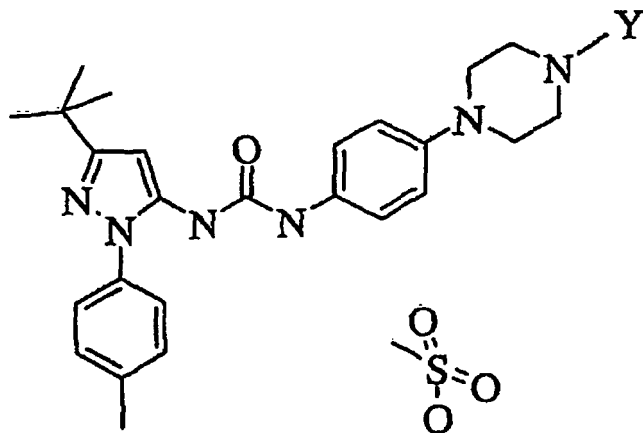
Usando esencialmente la metodología del ejemplo 133, se preparan los siguientes ejemplos:

5

10

15

20



25

30

35

40

45

Ej. N°	Nombre	Y	ES+ m/z [M+H]
134	Metilsulfonato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-urea	2,6-diclorobenzoilo	606
135	Metilsulfonato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-ciclopropilcarbonil-piperazin-1-il)-fenil]-urea	Ciclopropilcarbonilo	501
136	Metilsulfonato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-fenil]-urea	terc-Butil-carbonilo	517
137	Metilsulfonato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-fenil]-urea	i-Butil-carbonilo	503

50

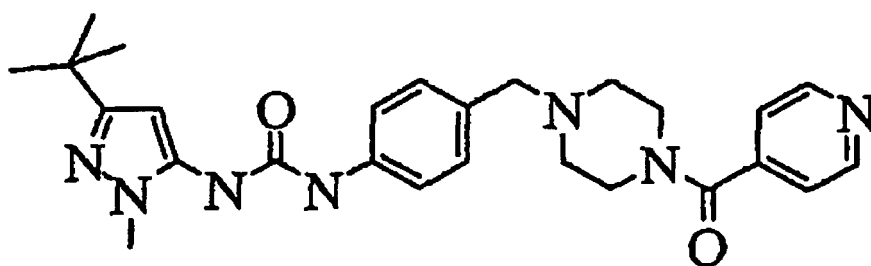
Ejemplo 138

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-[4-(piridin-4-ilcarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil]-urea

55

60

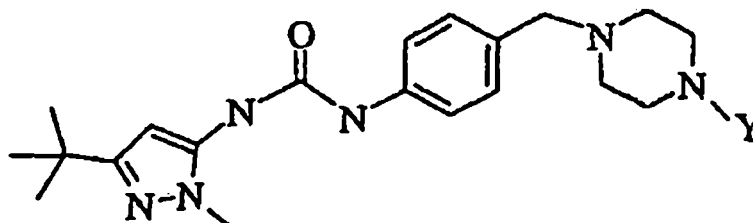
65



ES 2 308 523 T3

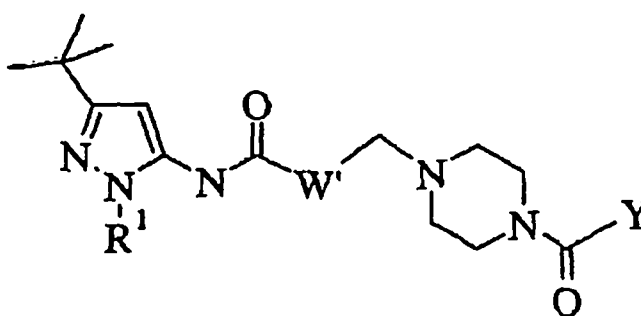
A una suspensión de 75 mg (0,17 mmoles) de diclorhidrato de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetilfenil)-urea en cloruro de metileno (5 ml) se le añade DIEA (0,103 ml, 0,6 mmoles), PS-carbodiimida (266 mg, 0,34 mmoles), HOBT (23 mg, 0,17 mmoles) y luego ácido isonicotínico (21 mg, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade PS-trisamina (150 mg) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra la mezcla y se evapora dando un aceite amarillo, que se cromatografía usando cloruro de metileno hasta cloruro de metileno:metanol 92:8 en un gradiente. Se recoge el compuesto del título como un sólido blanco que pesa 12 mg (0,03 mmoles, 18%). ES+(*m/z*) = 476 [M+H].

Usando esencialmente la metodología del ejemplo 138, se prepara el siguiente ejemplo:

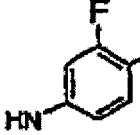
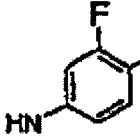
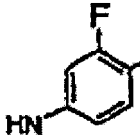
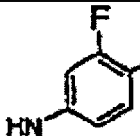


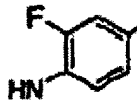
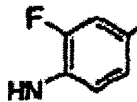
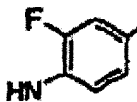
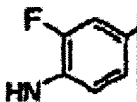
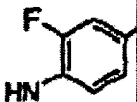
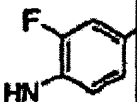
Ej. N°	Nombre	Y	ES+ <i>m/z</i> [M+H]	Procedimiento(s) sintético(s) análogo(s) a:
139	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(piridin-3-il)carbonil-piperazin-1-ilmetil]fenil}urea	3-piridinil-carbonilo	476	Ej. 138 con ácido nicotínico

Usando el procedimiento del ejemplo 1, se preparan los siguientes ejemplos, en los que W' contiene uno de los nitrógenos de la urea:



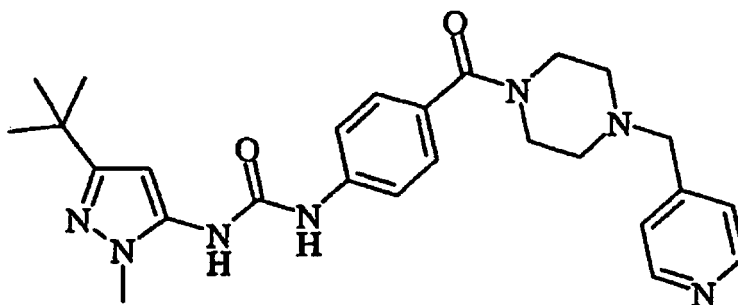
ES 2 308 523 T3

Ej. Nº	Nombre	R ₁	W'	Y	ES+ m/z[M+H]
140	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-3-fluoro-fenil}-urea	Me		2,6-difluorofenilo	530
141	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-3-fluoro-fenil}-urea	Me		2,4-difluorofenilo	530
142	1-(5-terc-Butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-3-fluoro-fenil}-urea	Isopropilo		2,4-difluorofenilo	558
143	1-(2,5-Di-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-3-fluoro-fenil}-urea	terc-Butilo		2,6-difluorofenilo	572

Ej. N°	Nombre	R ₁	W'	Y	ES+ m/z[M+H]]
144	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-fenil}-urea	Me		2,6-difluorofenilo	530
145	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-fenil}-urea	Me		2,4-difluorofenilo	530
146	1-(5-terc-Butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-fenil}-urea	Et		2,6-difluorofenilo	544
147	1-(5-terc-Butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-fenil}-urea	Et		2,4-difluorofenilo	544
148	1-(5-terc-Butil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-fenil}-urea	Et		2,6-dicloro - fenilo	577
149	1-(5-terc-Butil-2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-fenil}-urea	Isopropilo		2,6-dicloro - fenilo	591

Ejemplo 150

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilcarbonil)-fenil]-urea



A una disolución de ácido 4-[3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]benzoico (0,08 g, 0,26 mmoles) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y DMF (0,20 ml) se le añade 1-(4-piridinilmetil)piperazina (0,046 g, 0,26 mmoles), PS-DCC (0,41 g, 0,52 mmoles) y HOBt (0,035 g, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla durante la noche a 45°C en un tubo cerrado (agitación orbital). Entonces se añade PS-trisamina (0,52 mmoles) y se agita la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente, se filtra y se lava tres veces con diclorometano. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna biotage (eluyente: acetato de etilo/metanol 10:1) dando 0,020 g (0,04 mmoles), 16% como un sólido blanco. ES+(m/z)= 476 [M+H].

Inhibición de la quinasa p38

Preparaciones de la disolución patrón

Se prepara la disolución tampón de la quinasa combinando 2,5 ml de Tris-HCl 1 M (pH 7,5), 0,1 ml de ditiotretitol 1 M, 1,0 ml de cloruro de magnesio 1 M y 300 μ l de Triton X-100 al 1% y diluyendo hasta 100 ml con agua. Se combinan 84 ml de esta disolución tampón de la quinasa con 16 ml de DMSO para preparar la disolución de DMSO al 16%.

Se prepara la disolución de ATP 200 μ M añadiendo 102,6 μ l de ATP acuoso 10 mM, 25 μ l de 33 P-ATP y 163,5 μ l de péptido del factor de crecimiento epidérmico 661-681 4 mM (Biomol, número de catálogo P-121) en 5 ml de disolución tampón de la quinasa.

Se prepara la disolución de enzima quinasa P38 disolviendo 9,5 μ l de disolución de enzima concentrada (250 ng de enzima p38/ μ l de disolución tampón de la quinasa) en 1536 μ l de disolución tampón de la quinasa.

Preparación de la muestra

Se prepara una disolución 80 μ M de cada compuesto de prueba y compuesto control disolviendo 2 μ l de una disolución madre 10 mM de los respectivos compuestos en dimetilsulfóxido en 248 μ l de la disolución de DMSO al 16% en una placa de microtitulación de 96 pocillos Costar. Se coloca la placa sobre un manipulador de líquidos automatizado Tecan Genesis para preparar diluciones en serie 1:3.

Ensayo

Se colocan 10 μ l del compuesto diluido en serie con un manipulador de líquidos automatizado de 96 pocillos Beckman Multimek en la placa de ensayo. Se añaden 20 μ l de la disolución de ATP 200 μ M con un manipulador de líquidos de 8 canales Titertek Multidrop. Se transfieren 10 μ l de la disolución de enzima quinasa p38 a la placa de ensayo usando el manipulador Multimek. Se deja reaccionar la mezcla durante 40 min. a 30°C y luego se detiene la reacción añadiendo 60 μ l de AcOH glacial al 5% recién preparado con el manipulador Multidrop. Se transfieren 80 μ l de esta disolución a una placa "MAPH" usando el manipulador Multimek. Se dejan reposar las placas durante 30 min. a temperatura ambiente y luego se lavan/aspiran sobre el extractor Titertek MAP con AcOH glacial al 0,5% recién preparado (1 x 300 μ l, 2 x 200 μ l). Se transfieren los pocillos y se añaden 100 μ l de líquido de centelleo MicroScint-20 (Packard Bioscience) con el manipulador Multidrop. Se dejan asentar las placas durante 30 min. y se cuentan en un contador de centelleo Microbeta Trilux de PE/Wallac para determinar el isótopo 33 P.

Todos los compuestos ejemplificados se someten a prueba inicialmente a 10 concentraciones (20 μ M - 1 nM usando diluciones en serie 1:3). Los compuestos con valores de CI_{50} inferiores a 25 nM vuelven a someterse a prueba a una concentración de partida de 2 μ M a 0,1 nM (diluciones en serie 1:3). Se calculan los valores de CI_{50} (programa ActivityBase de IDBS) para cada compuesto usando regresión no lineal. Se sometieron a prueba todos los compuestos ejemplificados esencialmente según se describió anteriormente y se encontró que inhibían la enzima quinasa p38 con una CI_{50} inferior a 5 μ M. La actividad para los ejemplos 70, 100 y 136 en este ensayo fue de 0,019 μ M, 0,010 μ M y 0,091 μ M, respectivamente.

ES 2 308 523 T3

Inhibición de TNF- α in vitro

Macrófagos peritoneales de ratón

5 Se inyectan 1 ml de caldo de tioglicolato (5,0 g de extracto de levaduras, 15,0 g de casitona o tripticasa, 5,0 g de dextrosa, 2,5 g de cloruro de sodio, 0,75 g de L-cistina, 0,5 g de tioglicolato de sodio, 1,0 mg de resazurina, y 0,75 g de agar en 1,0 l de agua destilada) en la cavidad peritoneal de ratones hembra Balb/C. En el día 4 ó 5 tras la inyección, se sacrifican los ratones y luego se les inyecta i.p. 4 ml de medio RPMI-1640 (BioWhittaker) y se extraen los macrófagos peritoneales mediante una jeringuilla.

10

Producción de citocinas

Se cuentan los macrófagos peritoneales de ratón con un hemocitómetro y se ajustan hasta 5×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos en medio RPMI-1640 con suero bovino fetal al 10%. Se siembran en placas 200 μ l/pocillo en placas de 96 pocillos y se dejan sedimentar y adherir las células al fondo del pocillo durante al menos 3 h. Se trata previamente el compuesto de prueba o el inhibidor de la quinasa p38 patrón usando una serie de 8 concentraciones durante 1 h a 37°C (20 μ l/pocillo). Se tratan las células con una mezcla de lipopolisacárido 50 ng/ml (LPS) e interferon- γ 10 U/ml durante 18 h a 37°C (20 μ l/pocillo). Se recoge el medio condicionado y se somete a ensayo para determinar la producción de TNF- α usando el procedimiento Luminex.

20

Ensayo de detección de TNF- α /Lununex (kit Bio-Plex de Bio-Rad - número de catálogo 171-G12221)

Se reconstituye el patrón de TNF- α premezclado liofilizado (1 tubo de patrón/dos placas de 96 pocillos) con 50 μ l de agua estéril (500.000 pg/ml). Se agitan con vórtex las muestras durante 5 segundos, se incuban en hielo durante 30 min. y se agitan con vórtex durante 5 segundos antes de su uso. Se marcan un conjunto de doce tubos de 1,5 ml con los números 1 hasta 12 y luego se añaden las cantidades de medios celulares mostradas a continuación a los tubos apropiados (las concentraciones del patrón son las siguientes: 50.000 pg/ml; 25.000 pg/ml; 12.500 pg/ml; 6.250 pg/ml; 3.125 pg/ml; 1.562,5 pg/ml; 781,3 pg/ml; 390,6 pg/ml; 195,3 pg/ml; 97,7 pg/ml; 48,8 pg/ml; y 24,4 pg/ml). Se agitan con vórtex vigorosamente (25X) durante 30 segundos las perlas conjugadas con anti-citocina premezcladas. Se diluyen las perlas conjugadas con anti-citocina hasta una concentración de 1X usando el tampón de ensayo 1X Bio-Plex. Para cada placa, se añaden 240 μ l de las perlas premezcladas a 5760 μ l de tampón de ensayo Bio-Plex. Se bloquea una placa filtrante de 96 pocillos de Millipore con 100 μ l/pocillo de tampón de bloqueo. Se filtra el tampón de bloqueo usando un sistema de filtración de Millipore y luego se seca con una toalla. Se realizan 2 lavados sobre la placa filtrante con 100 μ l/pocillo de tampón de ensayo Bio-Plex y se seca con una toalla. Se agitan con vórtex las perlas conjugadas con anti-citocina 1X durante 15 segundos y se añaden 50 μ l a cada pocillo. Se filtra esto y se seca con una toalla. Se realizan 2 lavados sobre las placas con 100 μ l/pocillo de tampón de lavado Bio-Plex. De nuevo, se filtra y se seca con una toalla. Se añaden 50 μ l de la muestra o el patrón a cada pocillo de muestra. Se incuba esto durante 60 segundos a temperatura ambiente sobre un agitador protegido de la luz en el parámetro 6 y luego durante 30 min. en el parámetro 3 y luego se coloca en el frigorífico durante la noche. Se realizan 3 lavados con el tampón de lavado Bio-Plex. Se filtra y se seca con una toalla. Se prepara el anticuerpo de detección de citocinas (10 min. antes de su uso) para cada placa y se añaden de 60 μ l de la reserva de anticuerpo de detección de citocinas premezclado a 5940 μ l del diluyente del anticuerpo de detección Bio-Plex.

30

35

40

Se añaden 50 μ l del anticuerpo de detección de citocinas y se incuba durante 60 segundos a temperatura ambiente sobre un agitador protegido de la luz en el parámetro 6 y luego durante 30 min. en el parámetro 3. Se realizan 3 lavados con el tampón de lavado Bio-Plex. Se filtra esto y se seca con una toalla. Se prepara el Strept-PE (10 minutos antes de su uso) para cada placa y se añaden de 60 μ l a 5940 μ l del tampón de ensayo Bio-Plex. Se añaden 50 μ l de Estreptavidina-PE a cada pocillo y se incuba durante 60 segundos a temperatura ambiente sobre un agitador protegido de la luz en el parámetro 6 y luego durante 10 min. en el parámetro 3. Se realizan 3 lavados con el tampón de lavado Bio-Plex. Se filtra esto. Se resuspenden las perlas en 100 μ l/pocillo de tampón de ensayo Bio-Plex. Se leen los patrones y las muestras en una máquina Luminex. Entonces se convierten estas lecturas de intensidad en unidades de picogramo/mililitro basándose en una curva patrón de 12 puntos creada por duplicado usando un procedimiento de regresión logística de cuatro (Bio-Plex Manager 2,0, Bio-Rad), y se calcula la CI_{50} .

55

Se sometieron a prueba miembros representativos de los compuestos ejemplificados esencialmente según se describió anteriormente y se suprimió el TNF- α in vitro con una CI_{50} inferior a 100 nM. El ejemplo 100 mostró una CI_{50} = 11 nM en este ensayo.

Inhibición de TNF- α in vivo

Se administran los compuestos v.o. (30 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg) a ratones Balb/c hembra (6 ratones/dosis). 1 h tras la administración del compuesto a 4 dosis (v.o. a un volumen de 0,1 ml/ratón; vehículo: NaCMC al 1%/Tween-80 al 0,25% en agua); se les administra a los ratones una inyección i.p. de LPS a 400 μ g/kg. 1,5 h tras la exposición a LPS, se anestesian los ratones con isoflurano y se extrae sangre mediante punción cardiaca. Se determinan los niveles de TNF- α en el plasma usando el kit de ELISA de R&D Systems y se determina la DE50 de respuesta a la dosis.

65

ES 2 308 523 T3

Se sometieron a prueba miembros representativos de los compuestos ejemplificados esencialmente según se describió anteriormente y se suprimió el TNF- α *in vivo* con una DE50 inferior a 30 mg/kg. El ejemplo 100 mostró una TMED50 = 2,4 mg/kg en este ensayo.

5 Efecto sobre el TNF- α inducido por el LPS intra-articular

La inyección intra-articular de LPS en los tobillos de las ratas induce la síntesis de TNF- α , que puede medirse en el líquido de lavado sinovial. Pueden detectarse niveles altos de TNF- α en el plazo de 2 horas. Dado que la articulación es el sitio en el que se desarrolla la artritis, este modelo puede determinar rápidamente si un compuesto administrado oralmente tiene un efecto sobre una respuesta inflamatoria en el sinovio.

Se colocan seis ratas Lewis hembra (150 g -200 g) en cada grupo de tratamiento. A los animales se les administra el vehículo (carboximetilcelulosa de sodio al 1% - Tween 80 al 0,25%) o el compuesto de prueba (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg) por vía. Una hora más tarde, se administran 10 μ l de LPS (10 μ g) por vía intra-articular en el tobillo derecho de cada rata, mientras que el tobillo izquierdo recibe 10 μ l de solución salina. Tras dos horas, se lava cada tobillo con 100 μ l de solución salina. Se recoge el lavado y se almacena a -80°C.

Grupo n° 1: vehículo (NaCMC al 1% - Tween 80 al 0,25%, 1 ml, v.o.)

20 Grupo n° 2: compuesto de prueba (1 mg/kg, 1 ml, v.o.)

Grupo n° 3: compuesto de prueba (3 mg/kg, 1 ml, v.o.)

25 Grupo n° 4: compuesto de prueba (10 mg/kg, 1 ml, v.o.)

Grupo n° 5: compuesto de prueba (30 mg/kg, 1 ml, v.o.)

Se mide el TNF- α con un kit de ELISA disponible comercialmente (R&D, RTA00). El tratamiento con el ejemplo 100 produjo una inhibición en respuesta a la dosis de la síntesis de TNF- α , según se mide en el líquido de lavado sinovial con una DE50 = 30 mg/kg.

Diana de melanoma B16F10 (fosforilación de MAPKAP-K2) y modelo de eficacia de la metástasis del melanoma B16F10

35 Inhibición de las metástasis de pulmón del melanoma B16F10

Se obtiene la línea celular de melanoma B16F10 de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, MD. Se cultivan las células en medio RPMI-1640 complementado con suero de ternera fetal al 10%. Se recogen las células que se han hecho crecer *in vitro* durante su fase de crecimiento exponencial mediante tripsinización suave, se lavan dos veces en el medio y se resuspenden en medio RPMI-1640 libre de suero. Se determina el número de células viables monodispersas usando un hemocitómetro y se ajusta hasta 1 x 10⁶ células/ml. Se inyectan células tumorales por vía intravenosa en la vena de la cola de ratones C57B16 normales con un volumen de inóculo de 0,2 ml que contienen 200.000 células. Se tratan los ratones con el compuesto de prueba o el control de vehículo comenzando 1 día tras la inoculación del tumor i.v. Se prepara el compuesto de prueba como una formulación en suspensión en NaCMC al 1%/polisorbato 80 al 0,25% y se sonica la sonda en un volumen de inyección de un 1% del peso corporal (por ejemplo, se prepara el nivel de dosis de 30 mg/kg a 3 mg/ml y se administran 0,2 cc por 20 g de ratón). Se tratan los ratones por vía oral tres veces al día con el compuesto de prueba a 30 mg/kg, 10 mg/kg y 3 mg/kg (90 mg/kg/día, 30 mg/kg/día y 9 mg/kg/día) desde el día -1 hasta el 16 tras la inoculación de las células tumorales. Los ratones control reciben el vehículo solo de una manera idéntica. En el día 16, se sacrifican los ratones y se recogen los pulmones y se fijan en paraformaldehído al 3%. Se cuantifican las lesiones pulmonares mediante recuento manual bajo un microscopio de disección.

Estudios de la diana B16F10 (MAPKAP-2 fosforilada)

55 Se obtiene la línea celular de melanoma B16F10 de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, MD. Se cultivan las células en medio RPMI-1640 complementado con suero de ternera fetal al 10%. Se recogen las células que se han hecho crecer *in vitro* durante su fase de crecimiento exponencial mediante tripsinización suave, se lavan dos veces en el medio y se resuspenden en medio RPMI-1640 libre de suero. Se determina el número de células viables usando un hemocitómetro y se ajusta hasta 1 x 10⁷ células/ml. Se inyectan células tumorales por vía subcutánea en ratones C57B16 normales. El volumen de inóculo por ratón es de 0,2 ml (200.000 células). Cuando los tumores alcanzan 300-500 mg, se usan los ratones para estudios de inhibición de la diana a un tiempo fijo (2,5 horas) tras el tratamiento con el compuesto v.o. o para estudios farmacodinámicos en los que se recogen los tumores a múltiples puntos de tiempo (por ejemplo, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h, 15 h y 18 h) tras el tratamiento con el compuesto v.o.

65 Análisis de inmunotransferencia y extracción de proteínas

Los tumores recogidos según se describió anteriormente se congelan rápidamente de manera inmediata en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C. Se homogeneizan los tejidos tumorales en hielo usando un homogeneizador

ES 2 308 523 T3

Daunce en un tampón de extracción (Tris 25 mM pH 7,5 que contiene los siguientes inhibidores de proteasas: leupeptina 10 $\mu\text{g/ml}$, inhibidor de la quimotripsina de soja 10 $\mu\text{g/ml}$, N-tosil-L-fenilalanina clorometil cetona 10 $\mu\text{g/ml}$, aprotinina 10 $\mu\text{g/ml}$, éster metílico de N α -p-tosil-L-arginina, benzamidina 7 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,3 mM y dos comprimidos de cóctel inhibidor de proteasas completo de Roche; los siguientes inhibidores de fosfatasa:

5 beta-glicerofosfato 60 mM, vanadato de sodio 1 mM, fluoruro de sodio 10 mM, fosfato de p-nitrofenilo 20 mM, ácido okadaico 1 μM , microcistina 1 μM , pirofosfato de sodio 2,5 mM; y ditiotreititol 1 mM, EDTA 15 mM, EGTA 5 mM, Triton X100 al 1% y NaCl 150 mM). Se clarifican los lisados tisulares mediante centrifugación en una microcentrífuga refrigerada a 14.000 rpm y a 1°C durante 20 min. Se transfieren los sobrenadantes a tubos de microcentrífuga nuevos enfriados previamente en hielo y se congelan rápidamente de nuevo en nitrógeno líquido o nieve carbónica. Tras

10 descongelar rápidamente hasta aproximadamente el 80% de la finalización en agua tibia, se colocan las muestras en hielo hasta la descongelación completa. Se centrifugan las muestras de nuevo a 14.000 rpm y a 1°C durante 15 min. Se transfieren los sobrenadantes a tubos de microcentrífuga enfriados previamente nuevos y se miden las concentraciones de proteína usando reactivos de ensayo de proteínas de Bio-Rad usando albúmina sérica bovina como patrón proteico.

15 Se igualan los extractos proteicos con el tampón de extracción. Se añade un volumen igual de tampón de muestra 2X SDS a los extractos proteicos y se someten a ebullición en un baño de agua durante 5 min. Se usan 100 μg de extracto proteico por muestra para la electroforesis sobre un gel de SDS-PAGE en gradiente del 4-20% y se transfieren sobre membranas de nitrocelulosa (NC). Se bloquean las membranas de NC en BSA al 5% en TBST (Tris 20 mM pH = 7,5, NaCl 500 mM, Tween 20 al 0,05% y azida de sodio al 0,02%) durante al menos 1 h. Entonces se incuban las membranas en anticuerpo primario a 1:1.000 con BSA al 5% en TBST durante la noche sobre un agitador con 80 rpm a 4°C. Se lavan las membranas 4 X, 10 min. cada una, con TBST. Entonces se incuban las membranas durante 40 min. con conjugado de anticuerpo secundario - HRP (peroxidasa del rábano) a una dilución 1:10.000 en leche desnatada al 3% en TBST y se lavaron de nuevo 4 veces con TBST, 10 min. cada una. Entonces se visualizan las inmunotransferencias mediante quimioluminiscencia potenciada (ECL, Amersham) según las instrucciones del fabricante. Todos los

25 anticuerpos primarios se adquieren de Cell Signaling y los conjugados de anticuerpo secundario - HRP se obtienen de Amersham. Los geles, membranas y aparatos usados para la electroforesis e inmunotransferencia de tipo Western se adquieren de Invitrogen. Se cuantifican las bandas de proteínas de interés a partir de películas usando la estación de imagen 1000 de Kodak.

30 *Modelo de tumor P815*

A ratones DBA/2 (6-8 semanas de edad) hembra (Taconic) se les implanta por vía subcutánea en la región del flanco trasero en el día 0 con células P815 (0,5 x 10⁶ células en 200 μl de RPMI 1640). Las células tumorales P815 se adquieren de la ATCC y se cultivan en medio RPMI, complementado con glutamina y suero bovino al 10% a 37°C en un incubador de cultivo celular con CO₂ al 5%. Se tratan los animales que portan el tumor con la administración oral del compuesto de prueba a diferentes dosis o vehículo con una frecuencia de tres veces al día comenzando el día de la implantación. Se controla el crecimiento tumoral cada 2 días midiendo los diámetros perpendiculares. Se determina el volumen tumoral expresado en miligramos (mg) como el producto del diámetro más largo (a) y su perpendicular (b) según la fórmula [volumen tumoral = a x b² x 0,536].

40

Estudio de inhibición de la diana in vivo en el modelo de mastocitoma P815

Se determina la inhibición de la diana *in vivo* midiendo el efecto del tratamiento inhibidor sobre la fosforilación de MAPKAP-K2 expresada en tejidos tumorales P815. Se dejan crecer los tumores en ratones DBA/2 que recibieron la

45 implantación subcutánea de células P815 hasta un tamaño de 300 mg-500 sin tratamiento. Entonces se les administra por vía oral a los ratones que portan el tumor el compuesto de prueba o el vehículo. Para investigar el transcurso de tiempo relacionado con la inhibición de la diana por el compuesto de prueba, se recogen los tumores de animales sacrificados con CO₂ a los tiempos indicados (3 h, 6 h, 12 h y 18 h) tras dosificar el compuesto a 30 mg/kg. Se investiga la inhibición de la diana dependiente de la dosis por el compuesto de prueba recogiendo los tumores a las

50 3 h tras administrar por vía oral diferentes dosis del compuesto de prueba o el vehículo. Se congelan rápidamente de manera inmediata los tumores recogidos sobre nieve carbónica, se pulverizan, se homogeneizan y se lisan en tampón de lisis enfriado que contiene inhibidores de proteinasas y fosfatasa. Tras la centrifugación para eliminar desechos celulares, se resuspenden los sobrenadantes que contienen 100 microgramos de proteínas totales en tampón de carga 2 x Tris-Glicina y se someten a electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio - poliacrilamida (Tris-Glicina al 10%) en condiciones reductoras. Se transfieren posteriormente las proteínas sobre una membrana de PDVF y entonces se bloquearon en PBS-leche al 5% que contenía Tween-20 al 0,1% durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se incubó la membrana con anticuerpo primario (anti-fosfo-MAPKAPK2, Cell Signaling) a 4°C durante la noche seguido por incubación con anticuerpo secundario (IgG conjugada con HRP anti-conejo) a temperatura ambiente durante 1 h. Se visualiza el nivel de expresión de fosfo-MAPKAP-K2 mediante el sistema de detección Phospho-Image tras usar la

60 detección por quimioluminiscencia potenciada (ECL) para reflejar la presencia de proteínas sobre las transferencias de PVDF. También se controla el nivel de expresión de la fosfo-MAP quinasa p38 y la MAP quinasa p38 total mediante un procedimiento de inmunotransferencia de tipo Western similar.

Modelo de eficacia de artritis inducida por colágeno de rata

65 Se inmunizan ratas Lewis hembra (\approx 190 g, Charles River Labs) con colágeno bovino tipo II (2 mg/ml) emulsionado con un volumen igual de adyuvante (hidróxido de aluminio). Se inmunizan las ratas con aproximadamente 0,3 mg de la emulsión por vía intradérmica sobre la espalda cerca de la base de la cola. Se vuelven a inmunizar todos los animales

ES 2 308 523 T3

7 días después según el mismo protocolo. Las ratas comienzan a desarrollar artritis (caracterizada por hinchazón y enrojecimiento de uno o ambos tobillos) a partir de 12 a 14 días tras la primera inmunización. Se distribuyen las ratas equitativamente en cinco grupos de tratamiento a los primeros signos de artritis y se inicia el tratamiento administrándose a cada rata cada dos veces al día durante 14 días.

5

Grupos de tratamiento:

- 10 Grupo 1 vehículo (carboximetilcelulosa de sodio al 1% + Tween 80 al 0,25%) 1 ml, v.o., dos veces al día x 14 días
- Grupo 2 compuesto de prueba, 5 mg/kg, 1 ml, v.o., dos veces al día x 14
- 15 Grupo 3 compuesto de prueba, 15 mg/kg, 1 ml, v.o., dos veces al día x 14
- Grupo 4 compuesto de prueba, 30 mg/kg, 1 ml, v.o., dos veces al día x 14
- 20 Grupo 5 prednisolona 10 mg/kg, 1 ml, v.o., cada día x 14.

20

Se mide el diámetro del tobillo con calibradores 5 días a la semana y se registra. Se expresan los datos como el área bajo la curva (AUC) generada a partir de las puntuaciones de inflamación compuestas y se realiza un análisis estadístico.

25

Se prefiere la administración oral de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la administración oral no es la única vía o incluso la única vía preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para pacientes que son olvidadizos o irascibles con respecto a la ingesta de un medicamento oral, y puede preferirse la vía intravenosa como cuestión de comodidad o para evitar posibles complicaciones relacionadas con la administración oral. También pueden administrarse los compuestos de fórmula I mediante la vía percutánea, intramuscular, intranasal o intrarrectal en circunstancias particulares. La vía de administración puede variarse de cualquier forma, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la comodidad del paciente y el profesional sanitario, y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

30

35

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el principio activo. Se conocen bien en la técnica vehículos o excipientes adecuados. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral, inhalación, parenteral o tópico y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, disoluciones, suspensiones o similares.

40

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimirse para dar comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, pueden incorporarse excipientes a los compuestos y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares. Estas preparaciones deben contener al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el principio activo, pero puede variarse dependiendo de la forma particular y puede ser convenientemente entre el 4% y aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Pueden determinarse las composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención mediante procedimientos bien conocidos por el experto.

45

50

Los comprimidos, pastillas, cápsulas, trociscos y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes o diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de dicalcio, agentes disgregantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite vegetal hidrogenado; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes humectantes tales como: laurilsulfato de sodio y polisorbato 80; y pueden añadirse agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina o un agente aromatizante tal como: menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un ácido graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como revestimientos. Por tanto, los comprimidos o pastillas pueden revestirse con azúcar, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos u otros agentes de recubrimiento. Los jarabes pueden contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

55

60

65

Los compuestos de fórmula I son generalmente eficaces a lo largo de un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día se encuentran normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse

ES 2 308 523 T3

dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, y por tanto no se pretende que el intervalo de dosificación anterior limite el ámbito de la invención de ningún modo. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

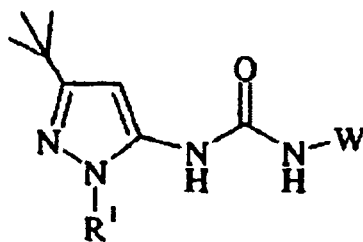
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o toliilo;

W es 1-(4-metilsulfonilbenzoil)-piperidin-4-il-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-iloxi]naftil-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]-(alcoxi C₁-C₂)-naftil-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]-fenil-, (1-Y-piperidin-4-iloxi)-fenil-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperazin-4-il]-metil-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-metil-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-fenil- o 4-[1-(piridin-4-ilmetil)-piperazin-4-ilcarbonil]-fenil- en los que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes del grupo constituido por halógeno, metilo y trifluorometilo;

Y es -C(O)-R², alquilsulfonilo C₁-C₃ o ciclopropilsulfonilo; y

R² es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-(alquilo C₁-C₆), amino, benciloxi, indolilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, trichlorometilo, ciclopentilmetilo, ciclocalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por fenilo, alquilo C₁-C₄ y halógeno, piridinilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alcoxi C₁-C₄ y halógeno, tienilo opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos o sustituyentes alquilo C₁-C₄, pirrolilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxi C₁-C₄, 2-(dimetilamino)etoxilo y morfolin-4-ilmetilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que W es 1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il-fenil- (1-Y-piperazin-4-il)-fenil- o (1-Y-piperidin-4-iloxi)-fenil-.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es metilo.

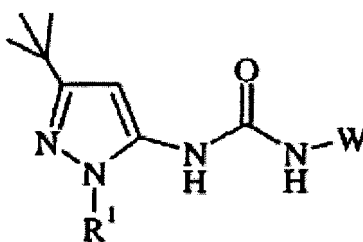
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es toliilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es C(O)-R².

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 5, en el que R² es fenilo sustituido 1-2 veces con halógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 5, en el que R² es ciclopropilo.

8. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

ES 2 308 523 T3

en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o toloilo;

5 W es 1-(4-metilsulfonilbenzoil)-piperidin-4-il-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]naftil-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]-(alcoxi C₁-C₂)-naftil-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperidin-4-il]-fenil-, (1-Y-piperidin-4-iloxi)-fenil-, [1-(2,6-diclorobenzoil)-piperazin-4-il]-metil-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-metil-fenil-, (1-Y-piperazin-4-il)-fenil- o 4-[1-(piridin-4-ilmetilpiperazin-4-ilcarbonil)-fenil- en los que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes del grupo constituido por halógeno, metilo y trifluorometilo;

10 Y es -C(O)-R², alquilsulfonilo C₁-C₃ o ciclopropilsulfonilo; y

15 R² es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-(alquilo C₁-C₆), amino, benciloxi, indolilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, triclorometilo, ciclopentilmetilo, ciclocalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por fenilo, alquilo C₁-C₄ y halógeno, piridinilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alcoxilo C₁-C₄ y halógeno, tienilo opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos o sustituyentes alquilo C₁-C₄, pirrolilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes alquilo C₁-C₄, imidazolilo, pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo C₁-C₄, 2-(dimetilamino)etoxilo y morfolin-4-ilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, excipiente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como producto farmacéutico.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que la citocina es el factor de necrosis tumoral α .

30 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la inhibición del crecimiento de neoplasias susceptibles y/o la inhibición o la prevención de metástasis.

35 13. Uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que resultan de la producción excesiva de citocinas.

14. Uso según la reivindicación 13, en la que la citocina es el factor de necrosis tumoral α .

40 15. Uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para la inhibición del crecimiento de neoplasias susceptibles y/o la inhibición o la prevención de metástasis.

45

50

55

60

65