



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 165**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05754758 .0**

86 Fecha de presentación : **31.05.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1756064**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Derivados de pirazol, composiciones que contienen dichos compuestos y procedimientos de uso.**

30 Prioridad: **04.06.2004 US 577116 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, New Jersey 07065-0907, US**

72 Inventor/es: **Parmee, Emma, R.;**  
**Xiong, Yusheng;**  
**Guo, Jian;**  
**Liang, Rui y**  
**Brockunier, Linda**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 306 165 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

Derivados de pirazol, composiciones que contienen dichos compuestos y procedimientos de uso.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de pirazol, composiciones que contienen dichos compuestos y diversos procedimientos de tratamiento relativos a la diabetes mellitus de tipo 2 y afecciones relacionadas.

10 La diabetes se refiere a un proceso de enfermedad que se deriva de múltiples factores causales y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en ayunas o tras la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus verdadera (por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre >126 mg/dl en ayunas) se asocia a una morbilidad y mortalidad cardiovasculares mayores y prematuras, y está relacionada directa e indirectamente con diversas afecciones metabólicas, que incluyen alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas.

15 Los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes mellitus de tipo 2), aproximadamente el 95% de los pacientes con diabetes mellitus, con frecuencia presentan niveles elevados de lípidos en suero, tales como colesterol y triglicéridos, y presentan perfiles de lípidos en sangre deficientes, con niveles elevados de colesterol LDL y niveles bajos de colesterol HDL. Los que padecen diabetes mellitus de tipo 2 por lo tanto presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares, que incluyen enfermedad arteroconaria, ictus, enfermedad vascular periférica, hipertensión (por ejemplo, tensión sanguínea > 130/80 mmHg en reposo), nefropatía, neuropatía y retinopatía.

20 Los pacientes que tienen diabetes mellitus de tipo 2, de forma característica, presentan niveles elevados de insulina en plasma comparados con los pacientes no diabéticos; estos pacientes han desarrollado una resistencia a la estimulación por la insulina del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina (músculo, hígado y tejidos adiposos). Así, la diabetes de tipo 2, al menos al principio del desarrollo natural de la enfermedad, se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina en lugar de por una disminución de la producción de insulina, lo que provoca una captación, oxidación y almacenamiento insuficiente de la glucosa en el músculo, una represión inadecuada de la lipólisis en el tejido adiposo y un exceso de producción y secreción de glucosa por el hígado. El efecto neto de la menor sensibilidad a la insulina es niveles elevados de insulina en la circulación sanguínea sin una reducción apropiada de la glucosa plasmática (hiperglucemia). La hiperinsulinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión y también puede contribuir a la enfermedad vascular.

25 El glucagón actúa como la principal hormona reguladora atenuando el efecto de la insulina en su inhibición de la gluconeogénesis hepática y normalmente es segregado por las células alfa de los islotes pancreáticos en respuesta a los decrecientes niveles de glucosa en sangre. La hormona se une a receptores específicos de las células hepáticas que desencadenan la glucogenólisis y un aumento en la gluconeogénesis a través de eventos mediados por AMPc. Estas respuestas generan glucosa (por ejemplo la producción de glucosa hepática) para ayudar a mantener la euglucemia previniendo que los niveles de glucosa en sangre bajen de forma significativa. Además de los niveles elevados de insulina en circulación, los diabéticos de tipo 2 presentan niveles elevados de glucagón en plasma y mayores tasas de producción de glucosa en el hígado. Los antagonistas del glucagón son útiles para mejorar la respuesta a la insulina en el hígado, disminuyendo la tasa de gluconeogénesis y glucogenólisis, y disminuyendo la tasa de producción de glucosa hepática lo que produce un descenso en los niveles de glucosa en plasma.

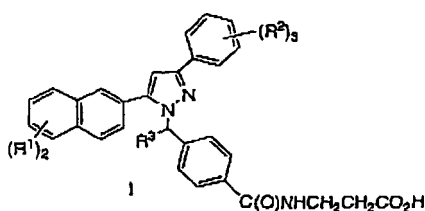
30 Los documentos WO 2004/100875, WO 2004/092146, WO 2004/069158 (que son técnica anterior según el Art. 54 (3) EPC), y el documento WO 02/08188 describen diversos compuestos para usar en el tratamiento de la diabetes.

50

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula I:

55



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R<sup>1</sup> es H o se selecciona a partir del grupo constituido por:

5 (a) halo, OH, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, SO<sub>p</sub>R<sup>5</sup> o NO<sub>2</sub>,

(b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, S (O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub> o C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C<sub>1-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

15 cada R<sup>2</sup> se selecciona a partir de R<sup>1</sup> tal como se define anteriormente, o 2 grupos R<sup>2</sup> pueden tomarse conjuntamente representando una estructura cíclica condensada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, y

20 R<sup>5</sup> representa un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por: alquilo C<sub>1-10</sub>, Arilo o Ar-alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno independientemente representan H o alquilo C<sub>1-3</sub>, y p es 0, 1 ó 2.

25 **Descripción detallada de la invención**

La invención se describe en el presente documento en detalle usando los términos que se definen a continuación a no ser que se especifique lo contrario.

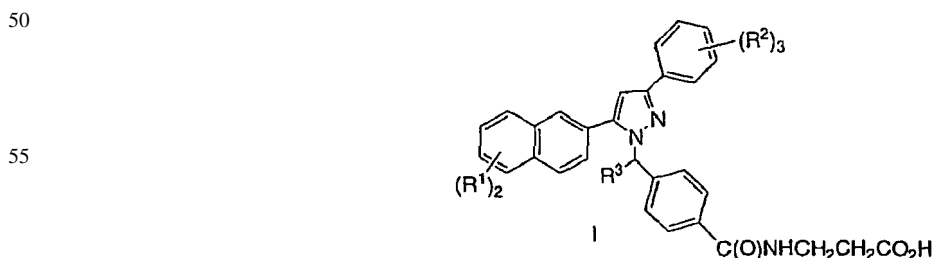
30 “Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alc/alqu”, tales como alcoxi, alcanofilo y similares, quiere decir cadenas de carbono que pueden ser lineales, ramificadas o cíclicas o sus combinaciones, que contienen el número de átomos de carbono que se indica. Si no se especifica ningún número, se pretende 1-10 átomos de carbono para los grupos alquilo lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- y *tert*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo; 35 si no se especifica ningún número de átomos, se pretende 3-10 átomos de carbono, formando 1-3 anillos carbocíclicos que están condensados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo.

40 “Arilo” (Ar) quiere decir anillos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y similares. “Arilo” también incluye anillos monocíclicos condensados con un grupo arilo. Los ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, indanilo.

45 “Halógeno” (Halo) incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando R<sup>1</sup> es distinto de H, puede estar unido al grupo naftilo en cualquier punto de unión disponible.

En su aspecto más amplio, la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula I:



60 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R<sup>1</sup> es H o se selecciona a partir del grupo constituido por:

65 (a) halo, OH, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, SO<sub>p</sub>R<sup>5</sup> o NO<sub>2</sub>,

(b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, S

## ES 2 306 165 T3

(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub> o C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C<sub>1-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

5 cada R<sup>2</sup> se selecciona a partir de R<sup>1</sup> tal como se define anteriormente, o 2 grupos R<sup>2</sup> pueden tomarse conjuntamente representando una estructura cíclica condensada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, y

R<sup>5</sup> representa un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por: alquilo C<sub>1-10</sub>, Arilo o Ar-alquilo C<sub>1-10</sub>;

15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno independientemente representan H o alquilo C<sub>1-3</sub>, y p es 0, 1 ó 2.

Otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en la que un R<sup>1</sup> es H y el otro es H o se selecciona a partir del grupo constituido por:

20 (a) halo, OH, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, SO<sub>p</sub>R<sup>5</sup> o NO<sub>2</sub>,

(b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, S (O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub> o C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C<sub>1-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>.

30 De forma más particular, otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en la que un R<sup>1</sup> es H y el otro es H o se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) halo u OH; y (b) alquilo C<sub>1-4</sub> u O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.

Otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en la que cada R<sup>2</sup> representa H o se selecciona a partir del grupo constituido por:

35 (a) halo que se selecciona a partir de Cl y F, (b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R<sup>1</sup> tomados conjuntamente representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F.

40 Otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en la que R<sup>3</sup> representa H o metilo.

De forma más particular, otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en la que:

45 un R<sup>1</sup> es H y el otro es H o se seleccionan a partir del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, SO<sub>p</sub>R<sup>5</sup> o NO<sub>2</sub>,

50 (b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, S (O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub> o C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C<sub>1-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

55 cada R<sup>2</sup> representa H o se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) halo que se selecciona a partir de Cl y F, (b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R<sup>2</sup> tomados conjuntamente representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

60 R<sup>3</sup> representa H o metilo;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

65 R<sup>5</sup> representa un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por: alquilo C<sub>1-10</sub>, Arilo o Ar-alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno independientemente representan H o alquilo C<sub>1-3</sub>, y p es 0, 1 ó 2.

## ES 2 306 165 T3

Incluso de forma más particular, otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a compuestos de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que un R<sup>1</sup> representa H y el otro se selecciona a partir de Cl, F, CF<sub>3</sub> u O-alquilo C<sub>1-3</sub>; y R<sup>2</sup> representa halo, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub> u OCF<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup> es H o metilo.

5 Otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 También se describe un procedimiento de tratar diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en una cantidad que sea eficaz para tratar diabetes mellitus de tipo 2.

15 También se describe un procedimiento de retrasar el inicio de diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto tal como se describe anteriormente de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que sea eficaz para retrasar el inicio de diabetes mellitus de tipo 2.

20 También se describe un procedimiento de tratar hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto tal como se describe anteriormente de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que sea eficaz para tratar hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina.

También se describe un procedimiento de tratar diabetes mellitus no insulino dependiente en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz como antibiabético de un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe anteriormente.

25 También se describe un procedimiento de tratar la obesidad en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe anteriormente en una cantidad que sea eficaz para tratar la obesidad.

30 También se describe un procedimiento de tratar el síndrome X en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe anteriormente en una cantidad que sea eficaz para tratar el síndrome X.

35 También se describe un procedimiento de tratar un trastorno lipídico que se selecciona a partir del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL elevado en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto tal como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicho trastorno lipídico.

40 También se describe un procedimiento de tratar aterosclerosis en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe anteriormente en una cantidad eficaz para tratar aterosclerosis.

45 También se describe un procedimiento de tratar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe anteriormente en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha afección.

50 También se describe un procedimiento de retrasar el inicio de una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe anteriormente en una cantidad que sea eficaz para retrasar el inicio de dicha afección.

55 También se describe un procedimiento de reducir el riesgo de desarrollar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente en una cantidad que sea eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha afección.

## ES 2 306 165 T3

También se describe un procedimiento de tratar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por:

(1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento,

que comprende administrar al paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente, y un compuesto que se selecciona a partir del grupo constituido por:

(a) inhibidores de DPP-IV, tales como los compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.699.871B1 otorgada el 2 de marzo de 2004, (b) sensibilizadores a la insulina que se seleccionan a partir del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros segretagogos de insulina; (e) inhibidores de alfa glucosidasa; (f) otros antagonistas del receptor de glucagón; (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas de los receptores GLP-1; (h) GIP, miméticos de GIP y agonistas de los receptores GIP; (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor PACAP 3; (j) agentes que reducen el colesterol que se seleccionan a partir del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol de nicotínico, ácido nicotínico y sus sales, (iv) agonistas de PPAR alfa, (v) agonistas duales de PPAR alfa/gamma, (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, (viii) antioxidantes y (ix) moduladores de LXR; (k) agonistas de PPAR delta; (l) compuestos contra la obesidad; (m) un inhibidor del transportador de ácidos biliares, (n) agentes antiinflamatorios excluyendo los glucocorticoides; (o) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), y (p) antagonistas/agonistas inversos de CB1, tales como rimonabant y los que se describen en los documentos WO03/077847A2, publicado el 25 de septiembre de 2003, y WO05/000809 publicado el 6 de enero de 2005, administrándose dichos compuestos al paciente en cantidades que son eficaces para tratar dicha afección.

También se describe un procedimiento de tratar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

También se describe un procedimiento de tratar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

También se describe un procedimiento de tratar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina que se selecciona a partir del grupo constituido por Iovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y

También se describe un procedimiento de reducir el riesgo de desarrollar una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de dichas afecciones que comprende administrar a un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina que se selecciona a partir del grupo constituido por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es simvastatina.

5

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de la absorción del colesterol. De forma más particular, otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente y un inhibidor de la absorción del colesterol en la que el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

10

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar las otras enfermedades y afecciones que se mencionan, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente, y un inhibidor de la absorción del colesterol.

15

También se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar las otras enfermedades y afecciones que se mencionan, en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente, y un inhibidor de la absorción del colesterol, en el que el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

20

Otro aspecto de la invención que resulta de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente; (2) un compuesto que se selecciona a partir del grupo constituido por : (a) inhibidores de DPP-IV, tales como los que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.699.871B1 otorgada el 2 de marzo de 2004; (b) sensibilizadores a la insulina que se seleccionan a partir del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros segretagogos de insulina; (e) inhibidores de alfa glucosidasa; (f) otros antagonistas del receptor de glucagón; (g) miméticos de GLP-1, GLP-1 y agonistas de los receptores GLP-1; (h) GIP, miméticos de GIP y agonistas de los receptores GIP; (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor PACAP 3; (j) agentes que reducen el colesterol que se seleccionan a partir del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol de nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR alfa, (v) agonistas duales de PPAR alfa/gamma, (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, (viii) antioxidantes y (ix) moduladores de LXR; (k) agonistas de PPAR delta; (l) compuestos contra la obesidad; (m) un inhibidor del transportador de ácidos biliares; (n) agentes antiinflamatorios distintos de los glucocorticoides; (o) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); y (p) antagonistas/agonistas inversos de CB1, tales como rimonabant, y los que se describen en los documentos WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003 y WO05/000809 publicado el 6 de enero de 2005, y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

Una composición farmacéutica que resulta de interés está formada por un compuesto de la fórmula I tal como se describe en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con un inhibidor de DPP-IV que se selecciona a partir del grupo constituido por:

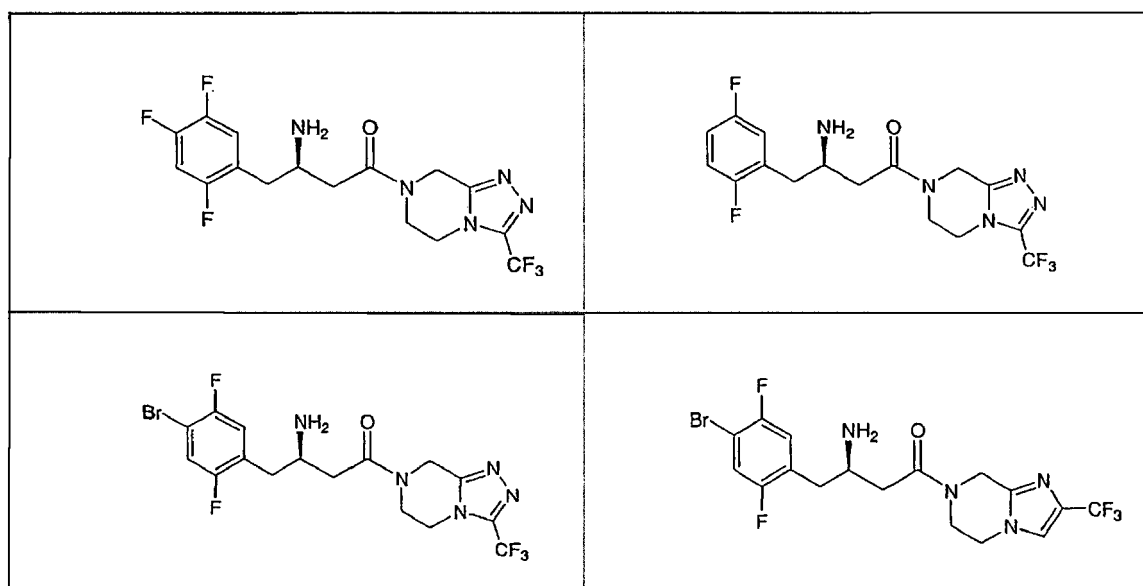
45

50

55

60

65



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 306 165 T3

Otra composición farmacéutica que resulta de interés particular está formada por un compuesto de la fórmula I tal como se describe en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con un antagonista/agonista inverso del receptor CB1, combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de antagonistas/agonistas inversos de CB1 que son de interés particular en la invención que se describe en el presente documento incluyen rimonabant, los siguientes que se describen en el documento WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003:

- (1) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (2) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(3-piridil)propil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3,5-difluorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(3,5-diclorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (7) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-1-metilpropil]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (8) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenil-propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (9) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(6-metil-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(feniloxi)-2-metilpropanamida;
- (11) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(5-trifluorometilpiridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (12) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (13) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (14) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (15) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 40 (17) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (18) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (19) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 45 (20) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tiofen-3-il)propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (21) *N*-[3-(5-cloro-2-piridil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 50 (22) *N*-[3-(4-metil-fenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-trifluorometil-feniloxi)-2-metilpropanamida;
- (23) *N*-[3-(4-fluoro-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (24) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metil]propil]-2-(5-trifluorometil-2-oxipiridin-2-il)-2-metilpropanamida;
- 55 (25) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metil]propil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (26) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(1-indolinil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 60 (27) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(*N*-metil-anilino)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (28) *N*-[3-(4-metoxi-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (29) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(6-trifluorometil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 65 (30) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

## ES 2 306 165 T3

(31) N-[3-(4-clorofenil)-2-(1-oxido-5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

(32) N-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

(33) N-[2-(3-cianofenil)-1-metil-heptil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

(34) N-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

(35) N-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

y en el documento WO05/000809 publicado el 6 de enero de 2005, que incluye los siguientes:

3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il})metil)benzonitrilo

3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il})metil)benzonitrilo

3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidín-1-il})metil)benzonitrilo

3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo

3-[(S)-(4-clorofenil)(3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo y

5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il})metil)tiofen-3-carbonitrilo.

Así como las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos combinados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

### *Isómeros ópticos - Diastereoisómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros*

Muchos de los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden existir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. La presente invención incluye todas dichas formas isoméricas de los compuestos, en forma pura así como en mezclas.

Algunos de los compuestos que se describen en la presente memoria contienen enlaces dobles olefínicos y, a no ser que se indique lo contrario, se pretende que incluyan tanto los isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos que se describen en la presente memoria pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión del hidrógeno, que se denominan tautómeros. Dicho ejemplo puede ser una cetona y su forma enol que se conocen como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como mezclas de los mismos se engloban en los compuestos de la Fórmula I.

### *Sales y Solvatos*

Las sales y solvatos de compuestos de la fórmula I están incluidos en la presente invención. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases ó ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, así como a sales que pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que se derivan de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glutámico, glutámico, bromhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

## ES 2 306 165 T3

Se prefieren de forma particular los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico y tartárico.

5 Solvatos tal como se usa en el presente documento se refiere al compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, asociado a un disolvente, tal como agua. Ejemplos representativos incluyen hidratos, hemihidratos, trihidratos y similares.

Las referencias a los compuestos de la fórmula I se pretende que incluyan las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 Esta invención se refiere a un procedimiento de antagonizar o inhibir la producción o actividad del glucagón, reduciendo así la tasa de gluconeogénesis y glucogenolisis, y la concentración de glucosa en plasma.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de estados de enfermedad en mamíferos asociados a niveles elevados de glucosa, que comprende combinar el compuesto de la fórmula I con los materiales de vehículo para proporcionar el medicamento.

### *Intervalos de dosis*

20 La dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la fórmula I, por supuesto, variará dependiendo de la naturaleza o gravedad de la afección a tratar, del compuesto particular que se seleccione y de su vía de administración. También variará de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de la dosis diaria variará en el intervalo desde aproximadamente de 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg por kg, en una sola toma o en varias. Puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos. 25 Las expresiones “cantidad eficaz”, “cantidad eficaz como antidiabético” y los otros términos que aparecen por toda la solicitud de patente refiriéndose a la cantidad del compuesto a usar se refieren a los intervalos de dosis que se proporcionan, tomando en cuenta cualquier variación necesaria fuera de estos intervalos, según determine el médico experto.

30 Las dosis representativas de los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para adultos varían desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 g al día, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, en una dosis única o en dosis fraccionadas. Las dosis representativas de los compuestos que se usan combinados con los compuestos de la fórmula I son conocidas, o su determinación está dentro de la experiencia en la técnica, teniendo en cuenta la descripción que se proporciona en el presente documento. 35

Cuando se emplea la administración intravenosa u oral, un intervalo de dosis representativo es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg (preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de la fórmula I por kg de peso corporal al día, y más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de un compuesto de la fórmula I por kg de peso corporal al día. 40

Cuando se usa combinado con otros agentes, las dosis apuntadas anteriormente para el antagonista de glucagón se proporcionan junto con la dosis habitual de la otra medicación. Por ejemplo, cuando se incluye un inhibidor de DPP-IV tal como los que se describen en los documentos la patente de Estados Unidos n.º 6.699.871B1, el inhibidor de DPP-IV puede usarse en una cantidad que varía en el intervalo desde aproximadamente 1,0 mg hasta un máximo de aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 250 mg, y en particular, de aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg administrados en dosis diarias únicas o en dosis fraccionadas según sea apropiado. De forma similar, cuando el antagonista de glucagón se usa combinado con un antagonista/agonista inverso de CB1, el antagonista/agonista inverso de CB1 puede usarse en una cantidad que varía 50 en el intervalo desde un mínimo de aproximadamente 0,1 mg a un máximo de aproximadamente 1000 mg. De forma más particular, en una cantidad que varía en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg, e incluso de forma más particular, en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 10 mg, administrados en dosis diarias únicas o en dosis fraccionadas según sea apropiado. Los ejemplos de dosis de antagonista/agonista inverso de CB1 incluyen 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg y 10 mg. 55

### *Composiciones farmacéuticas*

Tal como se menciona anteriormente, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “composición” engloba un producto que comprende el/los principio(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente por la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o por disociación de uno o más de los ingredientes, o por otros tipos de reacciones o interacciones entre los ingredientes. Preferiblemente la composición está formada por un compuesto de la fórmula I en una cantidad que sea eficaz para 65 tratar, prevenir o retrasar el inicio de la diabetes mellitus de tipo 2, combinado con el vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 306 165 T3

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, en especial a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares, prefiriéndose los comprimidos orales.

Para preparar las composiciones orales puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, colorantes y similares, en el caso de los líquidos orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de los sólidos orales, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Se prefieren las preparaciones orales sólidas. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas orales más ventajosas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Además de las formas farmacéuticas habituales que se describen anteriormente, los compuestos de la Fórmula I también pueden administrarse por medios y/o dispositivos de administración de liberación controlada tales como los que se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de polvo o gránulos o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento farmacéutico aceptable. Todos esos procedimientos incluyen la etapa de combinar el/los principio(s) activo(s) con los componentes de vehículo. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el/los principio(s) activo(s) con un componente de vehículo líquido o sólido finamente fraccionado y, después, si fuera necesario, manipulando la mezcla para darle la forma de producto deseada. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeado. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo el polvo fluyente o los gránulos, que contienen el/los principio(s) activo(s) opcionalmente mezclado(s) con uno o más excipientes, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tensioactivos y dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido inerte. De forma deseable, cada comprimido puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 g del principio activo y cada sobrecito o cápsula contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

Los siguientes son ejemplos de formas de administración farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula I:

Suspensión inyectable (im.)	mg/ml	Comprimido	mg/comprimido
Compuesto de la fórmula 1	10,0	Compuesto de la fórmula 1	25,0
Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcristalina	415
Tween 80	0,5	Povidona	14,0
Alcohol de bencilo	9,0	Almidón pregelatinizado	4,35
Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5
Agua inyectable	c.s. 1,0 ml	Total	500 mg

Cápsula	mg/cápsula	Aerosol	por cartucho
Compuesto de la fórmula 1	25,0	Compuesto de la fórmula 1	250 mg
Lactosa	735	Lecitina, NF Liq. Conc.	1,2 mg
Estearato de Mg	1,5	Triclorometano, NF	4,025 g
Total	600 mg	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

### Politerapia

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden usarse combinados con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/retraso del inicio de la diabetes mellitus de tipo 2, así como de otras enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento, para las que son útiles los compuestos de la fórmula I. Otros fármacos pueden administrarse por la vía y en la cantidad en la que se usen habitualmente, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la Fórmula I. Cuando un compuesto de la Fórmula I se usa de forma simultánea con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica combinada que contenga tales otros fármacos además del compuesto de la Fórmula I. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que de forma alternativa contienen otro u otros ingredientes activos, además de un compuesto de la Fórmula I. Ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con un compuesto de la fórmula I, que se administra o bien de forma separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) biguanidas (e.g., buformina, metformina, fenformina), (b) agonistas de PPAR (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona), (c) insulina, (d) somatoestatina, (e) inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, miglitol, acarbosa), (f) inhibidores de DPP-IV, tales como los que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.699.871B1 otorgada el 2 de marzo de 2004 (g) moduladores de LXR y (h) segretagogos de insulina (por ejemplo, acetoexamida, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, gliclazida, glimerpirida, glipizida, gliquidina, glisoxepid, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolcliamida, nateglinida y repaglinida), y inhibidores de CB1, tales como rimonabant y los compuestos que se describen en los documentos WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003 y en WO05/000809 A1 publicado el 6 de enero de 2005.

La relación en peso entre el compuesto de la Fórmula I y el segundo principio activo puede variar entre límites muy amplios y depende de la dosis eficaz de cada principio activo. De forma general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la Fórmula I con un agonista de PPAR, la proporción en peso entre el compuesto de la Fórmula I y el agonista de PPAR de forma general variará desde aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la Fórmula I y otros principios activos de forma general también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Para los productos combinados, el compuesto de la fórmula I puede combinarse con cualesquiera otros principios activos y después añadirse al los ingredientes de vehículo; de forma alternativa puede variarse el orden de mezclado.

Ejemplos de composiciones de combinación farmacéutica incluyen: (1) un compuesto de acuerdo con la fórmula I, (2) un compuesto que se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) inhibidores de DPP-IV; (b) sensibilizadores a la insulina que se seleccionan a partir del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros segretagogos de insulina; (e) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa; (f) antagonistas/agonistas inversos del receptor CB1; (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas de los receptores GLP-1; (h) GIP, miméticos de GIP y agonistas de los receptores GIP; (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor PACAP 3; (j) agentes que reducen el colesterol que se selecciona a partir del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol de nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR alfa, (v) agonistas duales de PPAR alfa/gamma, (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, (viii) antioxidantes y (ix) moduladores de LXR; (k) agonistas de PPAR delta; (l) compuestos contra la obesidad; (m) un inhibidor del transportador de ácidos biliares; (n) agentes antiinflamatorios distintos de los glucocorticoides; y (o) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (p) antagonistas/agonistas inversos de CB1 y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 306 165 T3

Los compuestos de la fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales que se proporcionan más adelante, tomando en cuenta los ejemplos específicos que se proporcionan. En los esquemas de síntesis, se usan las abreviaturas con los siguientes significados a no ser que se indique lo contrario:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

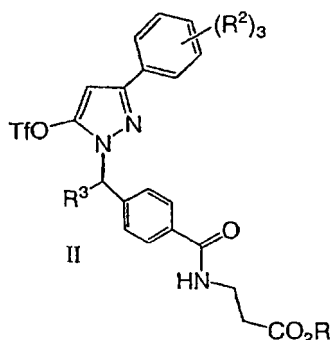
Bu = butilo, t-Bu = t-butilo	Bn y Bnzl = bencilo
BOC, Boc = t-butiloxicarbonilo	CBZ, Cbz = benciloxicarbonilo
COD = ciclooctadieno	DCM = diclorometano
CDI = carbonil diimidazol	DIAD = diisopropilazodicarboxilato
DCC = Diciclohexilcarbodiimida	DMAP=4-Dimetilaminopiridina
DIEA=diisopropiletilamina	DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona
DMAC = dimetilacetamida	EtOH = etanol
DMF = N,N-dimetilformamida	FAB-espectro de masas = espectroscopía de masas mediante bombardeo de átomos rápidos
EtOAc = acetato de etilo	HPLC = cromatografía líquida de alta presión
eq. = equivalente(s)	LAH = hidruro de litio y aluminio
HOAc = ácido acético	MTBE = metil t-butil éter
HOBT, HOBt = hidroxibenzotriazol	MeCN, CH <sub>3</sub> CN = acetonitrilo
MeOH = metanol	TFA = ácido trifluoroacético
Me = metilo	NMe <sub>2</sub> = dimetilamino
PBS = solución salina tamponada con fosfato	2ClPh = 2-clorofenilo
Ph = fenilo	IPA = isopropanol
THF = Tetrahidrofurano	Py, pir = piridilo
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> = ciclohexilo	iPAc = acetato de isopropilo
iPr = isopropilo	TA = temperatura ambiente
2,4-diClPh = 2,4-diclorofenilo	

65

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la metodología que se presenta en los siguientes esquemas sintéticos generales.

## ES 2 306 165 T3

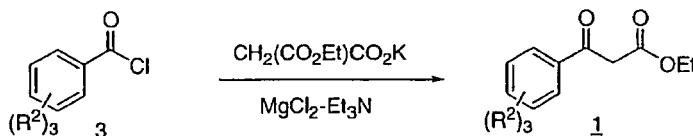
En una realización de la presente invención, los compuestos pueden prepararse a partir del Intermedio II (véase más adelante),



donde  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se definen anteriormente y R representa un grupo alquilo.

Los compuestos II, a su vez pueden prepararse mediante condensación del  $\beta$ -cetoéster 1 e hidrazina de bencilo 2. Los compuestos tales como 1 están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse de forma conveniente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Una vía se ilustra en el Esquema 1 y se describe en Clay y cols., Synthesis, 1993, 290. El cloruro de ácido 3, que puede estar disponible comercialmente o prepararse fácilmente a partir del correspondiente ácido carboxílico mediante tratamiento con cloruro de tionilo a temperaturas elevadas o cloruro de oxalilo en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se trata con etilmalonato de potasio y cloruro de magnesio en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como acetato de etilo durante 1-16 h proporcionando cetoéster 1.

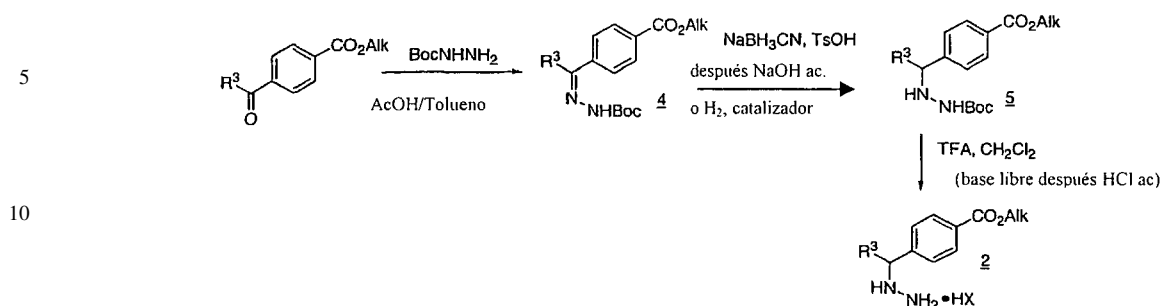
Esquema 1



La hidrazina de bencilo 2 puede prepararse a partir del correspondiente análogo de carbonilo mediante condensación con carbazato de *tert*-butilo en presencia de ácido acético en un disolvente no polar tal como tolueno a temperaturas elevadas durante 16 a 24 h, Esquema 2. El Intermedio 4 después se reduce con un agente reductor de hidruro tal como cianoborohidruo sódico y 1 equivalente de ácido p-toluenosulfónico, que debería añadirse gota a gota. De forma alternativa, el ácido acético puede usarse como codisolvente en lugar de ácido toluenosulfónico. La reacción se realiza en un disolvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) durante 16-48 h a temperatura ambiente. Tras las reacciones acuosas, el complejo de borano puede descomponerse añadiendo lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico u otra base fuerte proporcionando carbamato 5 (véase Calabretta y cols., Synthesis, 1991, 536). La desprotección del grupo BOC se efectúa mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 0,25-2 h. La reacción puede realizarse con o sin la adición de triisopropilsilano. La hidrazina 2 puede usarse en forma de su sal trifluoroacetato directamente a partir de la desprotección, o la base libre puede prepararse y aislarse el material en forma de la sal clorhidrato mediante adición de ácido clorhídrico acuoso y evaporación del disolvente. En el caso ( $R^3$  distinto de H) en el que el Intermedio 5 contenga un centro quiral, los enantiómeros pueden resolverse en este punto mediante cromatografía usando una fase estacionaria homoquiral. De forma alternativa, la hidrazona 4 puede reducirse directamente con hidrógeno y un catalizador quiral tal como un complejo de rodio DuPHOS tal como se describe en Burk y cols., Tetrahedron, 1994, 50, 4399. El disolvente que se usa para la era generalmente un alcohol tal como 2-propanol y se usó presión elevada de hidrógeno. Esta reacción proporcionaría material de enantioselectividad enriquecida que podría purificarse además mediante cromatografía quiral tal como se describe anteriormente.

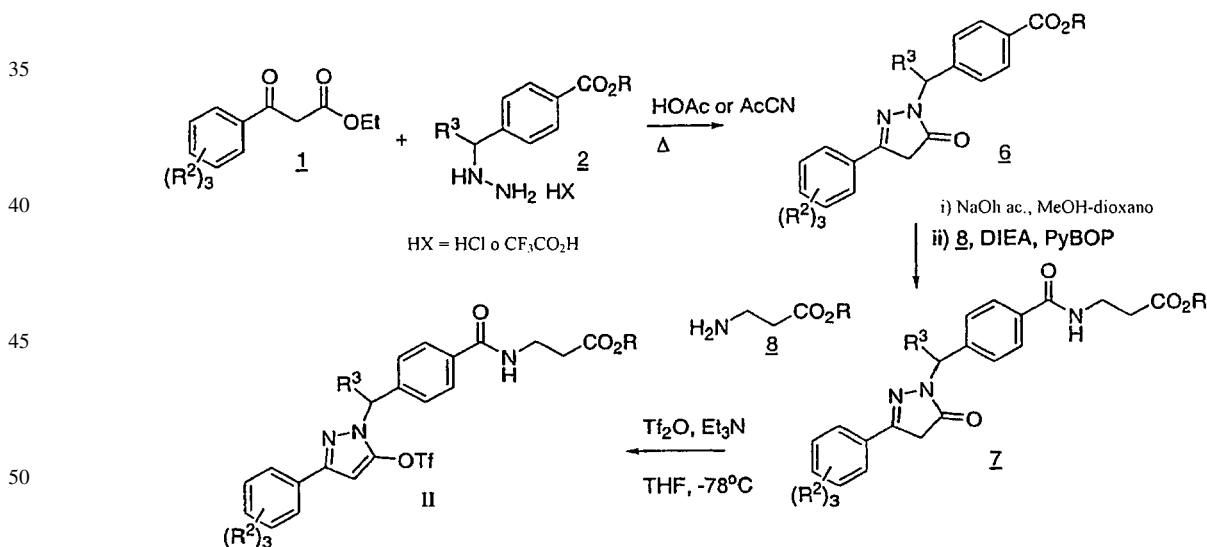
# ES 2 306 165 T3

## Esquema 2



La condensación del  $\beta$ -cetoéster 1 y la hidrazina de bencilo 2 que se describe en el Esquema 3 se realiza calentando los dos componentes en un disolvente tal como ácido acético o acetonitrilo durante 1-8 h proporcionando la pirazolona 6. La elaboración en este punto dando un éster de  $\beta$ -alanina 7 puede lograrse mediante saponificación del éster 6 usando una base tal como litio acuoso o hidróxido sódico en un disolvente polar tal como tetrahydrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. El acoplamiento del éster de beta alanina 8 se logra después usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP) y una base, generalmente diisopropiletilamina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o cloruro de metileno durante de 3 a 48 horas a temperatura ambiente proporcionando el compuesto 7. La pirazolona 7 después se trata con anhídrido triflico en un disolvente polar aprótico tal como THF en presencia de una base tal como trietilamina a  $-78^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente proporcionando el Intermedio II. El producto se purifica eliminando los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tal como describe W. C. Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los Intermedios se logra del mismo modo. Si el Intermedio II es racémico (es decir,  $\text{R}^3$  no es hidrógeno), el compuesto puede resolverse mediante HPLC quiral usando o fase normal o condiciones de fluidos supercríticos.

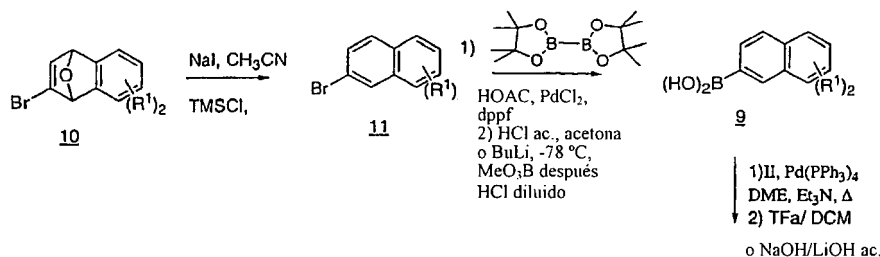
## Esquema 3



Los productos finales I después pueden prepararse acoplado el Intermedio II con un ácido naftilborónico apropiado 9. Estos compuestos están disponibles comercialmente, o pueden prepararse a partir de materiales comerciales. Una de tales vías se ilustra en el Esquema 4, el Intermedio tricíclico 10 se prepara de acuerdo con Schlosser y cols., Eur. J. Org. Chem., 2001, 3991. Este después puede aromatizarse mediante tratamiento con yoduro sódico en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo seguido de la adición de cloruro de trimetilsililo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante de 1 a 5 h proporcionando bromuro 11. Este después puede convertirse en el ácido borónico mediante tratamiento con bis(pinacolato)diboro, acetato potásico y un catalizador de paladio tal como cloruro de paladio II y un ligando tal como difenil fosfino ferroceno (dppf). La reacción se calienta en un disolvente polar aprótico tal como DMSO durante 1-5 h, seguido de escisión del éster de boronato mediante tratamiento con ácido diluido tal como ácido clorhídrico en un disolvente tal como una cetona durante un tiempo prolongado. Una vía alternativa al ácido borónico implica el tratamiento del haluro de naftilo 11 con una base fuerte tal como butil-litio en un disolvente polar aprótico tal como THF a temperaturas bajas seguido de la adición de un borato de trialquilo tal como borato de trimetilo. La reacción se agita otras 1-5 h calentando a temperatura ambiente, seguido de inactivación con ácido diluido tal como ácido clorhídrico diluido antes de aislar el Intermedio 9.

# ES 2 306 165 T3

Esquema 4



5

10

15

20

25

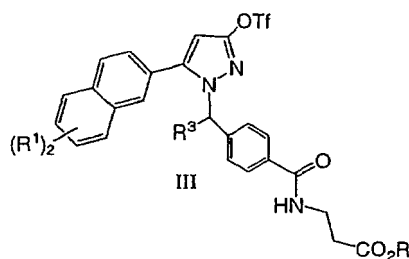
30

El triflato de arilo II puede acoplarse con ácido borónico 9 usando un catalizador de paladio tal como paladio 2-(di-<sup>t</sup>-butilfosfino)bifenilo o trifenilfosfino. El disolvente es generalmente o dimetoxietano (DME), etanol o tolueno, y también se añade a la reacción trietilamina, carbonato de cesio o sodio o fluoruro de potasio, que también puede contener agua y se realiza a temperaturas elevadas y puede llevarse a cabo en un reactor microondas (véase Wang y cols., Tet. Lett., 2000, 41, 4713 para reacciones de acoplamiento cruzado relacionadas). La eliminación del éster cuando R representa Me o Et se logra mediante saponificación usando una base tal como litio acuoso o hidróxido sódico en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. Cuando R es un éster *tert*-butílico se elimina de la forma más conveniente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 0,5-3 h a temperatura ambiente. El producto se purifica eliminando los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tal como describe W. C. Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los Intermedios se logra del mismo modo. En algunos casos, el producto de las reacciones que se describen en el Esquema 4 se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son habitualmente conocidas para los expertos en la técnica.

Una vía alternativa para los compuestos (I) implica la preparación del Intermedio III (véase más adelante),

35

40



45

donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definen anteriormente y R representa un grupo alquilo.

50

55

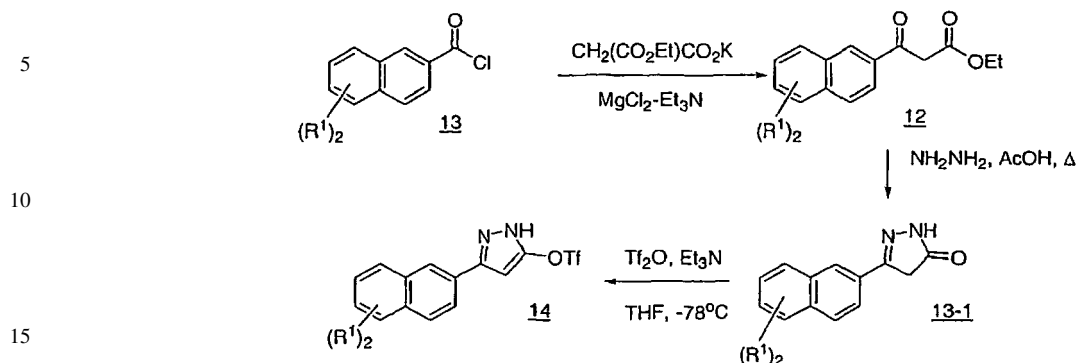
60

Los compuestos de la fórmula II, a su vez pueden prepararse mediante condensación del β-cetoéster 12 e hidrazina. Los compuestos tales como 12 pueden prepararse de forma conveniente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Una vía se ilustra en el Esquema 5. El cloruro de ácido 13, que puede estar disponible comercialmente o prepararse fácilmente a partir del correspondiente ácido carboxílico mediante tratamiento con cloruro de tionilo a temperaturas elevadas o cloruro de oxalilo en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se trata con etilmalonato de potasio y cloruro de magnesio en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como acetato de etilo durante 1-16 h proporcionando cetoéster 12. La condensación del β-cetoéster 12 y la hidrazina se realiza calentando los dos componentes en un disolvente tal como ácido acético o acetonitrilo durante 1-8 h proporcionando la pirazolona 13-1. La pirazolona 13-1 después se trata con anhídrido tríflico en un disolvente polar aprótico tal como THF en presencia de una base tal como trietilamina a -78°C a temperatura ambiente proporcionando el triflato 14.

65

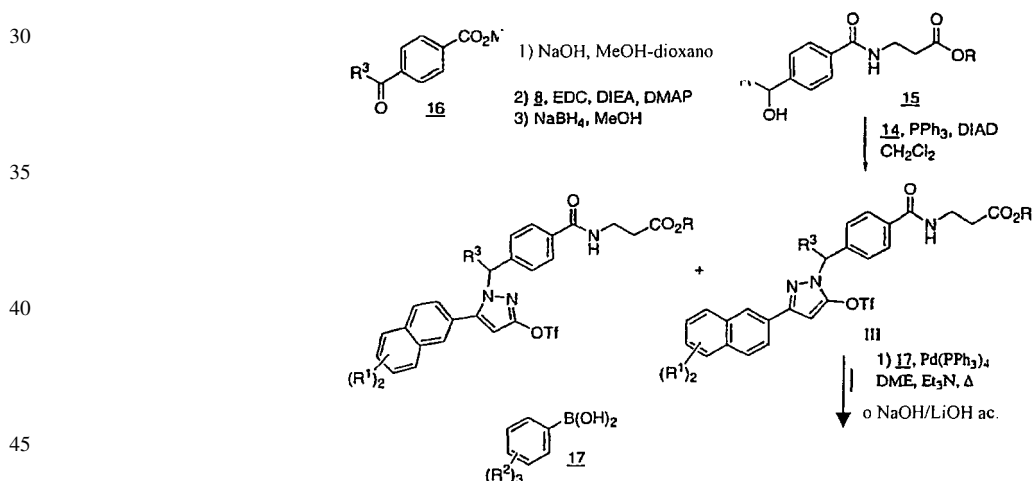
## ES 2 306 165 T3

Esquema 5



Este después se alquila con alcohol bencílico 15 que se prepara a partir de un derivado de carbonilo 16, mediante saponificación del éster usando una base tal como litio acuoso o hidróxido sódico en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. El acoplamiento del derivado de beta alanina 8 se logra después usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP) y una base, generalmente diisopropiletilamina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o cloruro de metileno durante de 3 a 48 horas a temperatura ambiente. La reducción del resto cetona a alcohol 15 se logra usando un agente reductor de hidruros tal como borohidruro sódico en un disolvente polar aprótico tal como metanol.

Esquema 6



El alcohol 15 se acopla al triflato 14 proporcionando el Intermedio III mediante tratamiento con un reactivo de acoplamiento tal como diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y un trialquilfosfino tal como trifenilfosfino en un disolvente polar no aprótico tal como cloruro de metileno durante 0,5-6 h a temperatura ambiente. En algunos casos, se forman mezclas de regioisómeros y estas pueden separarse al purificar el compuesto a partir de productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tal como describe W. C. Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los Intermedios se logra del mismo modo. Los productos finales I después pueden prepararse acoplando el Intermedio III con un ácido arilborónico apropiado 17. En algunos casos estos compuestos están disponibles comercialmente, en otros pueden prepararse a partir de materiales comerciales por una persona experta en la técnica, véase más arriba. El acoplamiento se logra usando un catalizador de paladio tal como 2-(di-<sup>t</sup>-butilfosfino)bifenil paladio o trifenilfosfino paladio. El disolvente es generalmente o dimetoxietano, etanol o tolueno, y también se añade a la reacción trietilamina, carbonato de cesio o sodio o fluoruro de potasio, que también puede contener agua y se realiza a temperaturas elevadas y puede llevarse a cabo en un reactor microondas. La eliminación del éster cuando R = Me o Et se logra mediante saponificación usando una base tal como litio acuoso o hidróxido sódico en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. Cuando R es un éster *tert*-butílico se elimina de la forma más conveniente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 0,5-3 h a temperatura ambiente. El producto se purifica eliminando los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tal como describe W. C. Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los Intermedios se logra del mismo modo. Si el producto es racémico (es decir, R<sup>3</sup> no es hidrógeno), entonces este compuesto puede

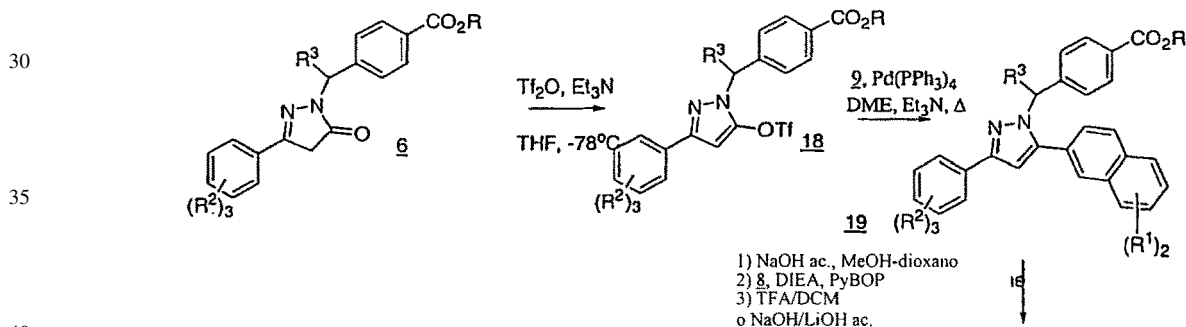
resolverse mediante HPLC quiral usando o fase normal o condiciones de fluidos supercríticos. En algunos casos, el producto de las reacciones que se describen en el Esquema 6 se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son habitualmente conocidas para los expertos en la técnica.

5

De forma alternativa, la modificación de la pirazolona 6 puede realizarse en un órden diferente, Esquema 7. La pirazolona 6 después se trata con anhídrido trifílico ( $\text{Trf}_2\text{O}$ ) en un disolvente polar aprótico tal como THF en presencia de una base tal como trietilamina a  $-78^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente proporcionando el Intermedio 18. El acoplamiento catalizado por paladio con un ácido naftilborónico 9 apropiado puede realizarse en este punto usando un procedimiento análogo al que se describe anteriormente. La elaboración final puede lograrse mediante saponificación del éster 19 usando una base tal como litio acuoso o hidróxido sódico en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. El acoplamiento de la beta alanina 8 se logra después usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidino fosfonio (PyBOP) y una base, generalmente diisopropiletilamina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o cloruro de metileno durante de 3 a 48 horas a temperatura ambiente proporcionando el éster del producto final I. La eliminación del éster cuando  $\text{R} = \text{Me}$  o  $\text{Et}$  se logra mediante saponificación usando una base tal como litio acuoso o hidróxido sódico en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. Cuando  $\text{R}$  es un éster *tert*-butílico se elimina de la forma más conveniente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 0,5-3 h a temperatura ambiente. El producto se purifica eliminando los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tal como describe W. C. Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los Intermedios se logra del mismo modo. Si el compuesto es racémico (es decir,  $\text{R}^3$  no es hidrógeno), entonces este compuesto puede resolverse mediante HPLC quiral usando o fase normal o condiciones de fluidos supercríticos.

25

Esquema 7

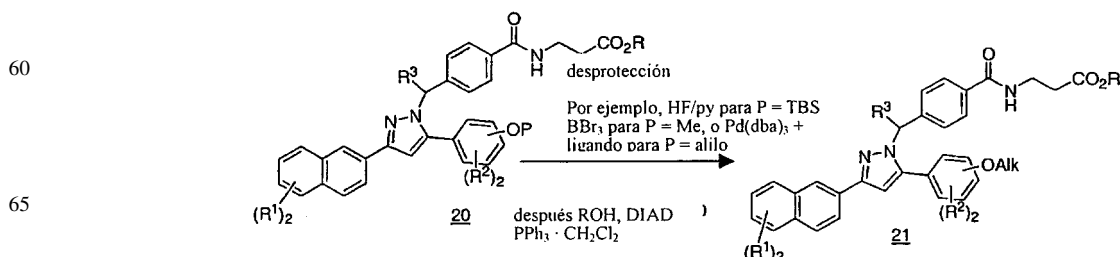


40

En algunos casos, el producto I o el éster penúltimo de las reacciones que se describen en los esquemas anteriores se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son habitualmente conocidas para los expertos en la técnica. Una de dichas modificaciones, se ilustra aquí cuando un grupo  $\text{R}^2$  es un fenol protegido como en 20 ( $\text{R}$  no es hidrógeno), implica la liberación del alcohol y posterior éterificación, Esquema 8. El grupo hidroxilo puede estar protegido en forma de un sililéter, en cuyo caso se usa una fuente de fluoruro, generalmente ácido fluorhídrico o fluoruro de tetrabutilamonio para la reacción. La desprotección de un metoxi éter se realiza de forma rutinaria mediante tratamiento del compuesto con tribromuro de boro en un disolvente tal como cloruro de metileno durante un periodo de 1-16 h a temperatura ambiente. Finalmente, si el alcohol se protege en forma de un alil éter, este se elimina mediante tratamiento con ácido dimetilbarbitúrico y un catalizador de paladio, habitualmente tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), con un ligando tal como 1,4-bis-(difenilfosfino)butano en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno durante 15 minutos a 2 horas. Véase "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, publicado por Wiley and Sons.

55

Esquema 8

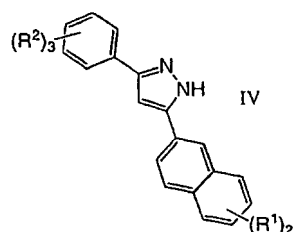


65

## ES 2 306 165 T3

El grupo hidroxilo libre después puede modificarse adicionalmente preparando éteres usando un alcohol y agente de acoplamiento, tal como diisopropilazodicarboxilato, y trifenilfosfino en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno a temperaturas de 0 a 40°C durante 1 a 16 h, Esquema 8. El Intermedio 21 después puede convertirse en los productos deseados tal como se describe anteriormente, véase más arriba.

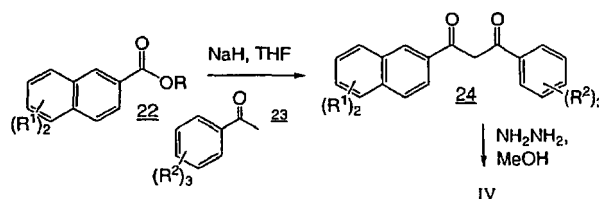
Una estrategia alternativa para los compuestos (I) implica alquilación del pirazol IV (véase más adelante),



donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definen anteriormente.

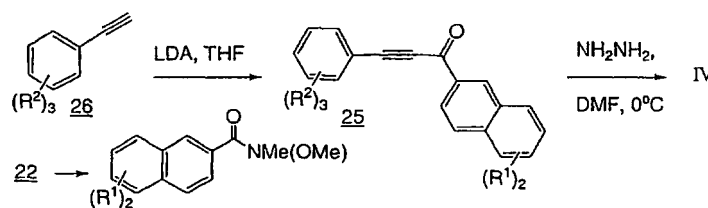
Los compuestos IV son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse de forma conveniente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica tal como describe Katritsky y cols. en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, páginas 347-429. Una vía se ilustra en el Esquema 9. El éster 22, que puede estar disponible comercialmente o prepararse fácilmente a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante ésterificación usando, por ejemplo, metanol o etanol que contiene un ácido tal como ácido sulfúrico, se condensa con el anión de metil cetona 23 proporcionando la dicetona 24. La reacción se realiza usando una base tal como hidruro sódico en un disolvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) de 0 a 25°C durante de 16 a 24 h, véase March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Ed., página 439 y las referencias que se citan. Los compuestos tales como 23 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica. La dicetona 24 después se condensa con hidrazina en un disolvente polar tal como metanol que puede contener un ácido tal como ácido acético o clorhídrico, durante de 16 a 24 h a una temperatura de 0 a 25°C.

Esquema 9



Una vía alternativa al Intermedio IV implica la condensación de alquínil cetona 25 con hidrazina tal como se muestra en el Esquema 2 y como describe Cabarocas y cols. en *Tetrahedron Asymmetry*, Vol. 11, páginas 2483-2493, 2000 y las referencias que se citan. Esto generalmente se realiza en un disolvente polar tal como DMF a temperaturas de 0-25°C durante 16-24 h. La preparación de el Intermedio 25 implica acoplar el alquino 26 con la amida de Weinreb de un ácido carboxílico con funciones apropiadas usando una base impedida tal como diisopropilamida de litio o butil-litio en un disolvente polar aprótico tal como THF a -78°C. Esta reacción se describe en detalle en *Tetrahedron Lett.*, Vol. 22, páginas 3815, 1981. Los alquinos 26 o bien están disponibles comercialmente, o bien se preparan a partir del correspondiente haluro y yoduro de alquínilmagnesio, véase Negishi y cols., *J. Org. Chem.*, Vol. 62, páginas 8957-8960, 1997 y *Org. Lett.* Vol. 3, páginas 3111- 3113, 2001.

Esquema 10

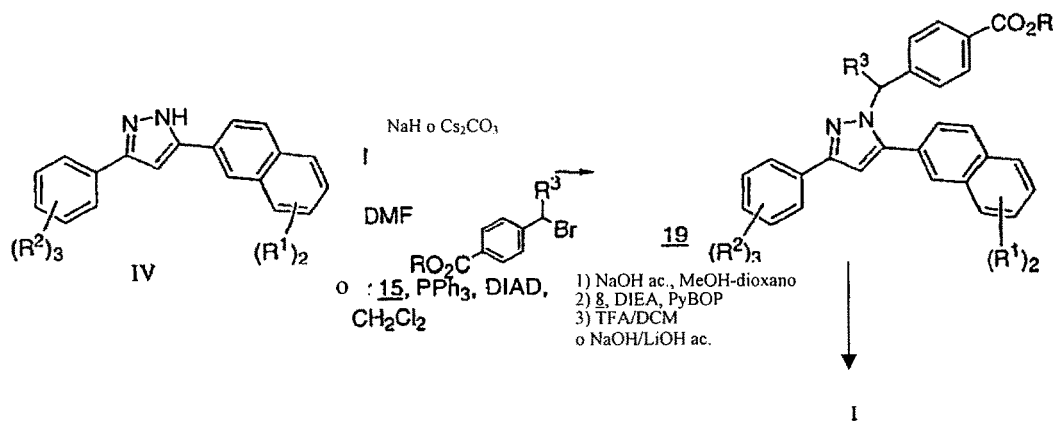


El Intermedio IV después puede convertirse en los compuestos I tal como se muestra en el Esquema 11. La alquilación del pirazol IV con un bencilbromuro de 4-carboalcoxi puede lograrse tras la desprotonación del pirazol con una base tal como hidruro sódico o carbonato de cesio en un disolvente polar, generalmente dimetilformamida (DMF), a 0 a 25°C durante de 3 a 24 h. De forma alternativa la alquilación puede lograrse usando el alcohol 15 tal como se

## ES 2 306 165 T3

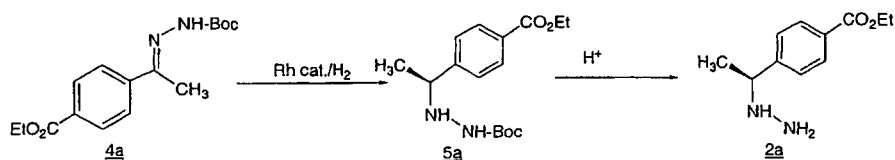
describe en el Esquema 6, véase más arriba. En algunos casos, se formarán mezclas de isómeros. Estas generalmente pueden separarse mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tal como describe W. C. Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. Los compuestos purificados mediante HPLC pueden aislarse en forma de la sal correspondiente. La conversión en los compuestos finales se logra después tal como se describe anteriormente para el éster 19. En algunos casos, el producto de las reacciones que se describen en el Esquema 3 se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son habitualmente conocidas para los expertos en la técnica.

Esquema 11

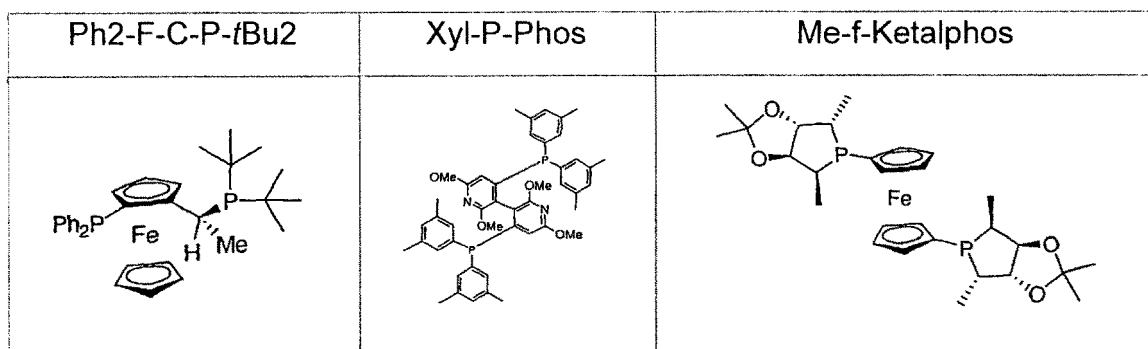


Un procedimiento alternativo que describe una vía enantioselectiva para proporcionar los compuestos I se describe en los Esquemas 12 y 13.

Esquema 12



El compuesto 4a, que se prepara tal como se describe en el Esquema 2, véase más arriba, se reduce con un catalizador de rodio habitualmente Rh(COD)2BF<sub>4</sub>, en presencia de un ligando tal como los que se muestran más adelante en isopropanol, metanol, o acetato de etilo proporcionando 5a.

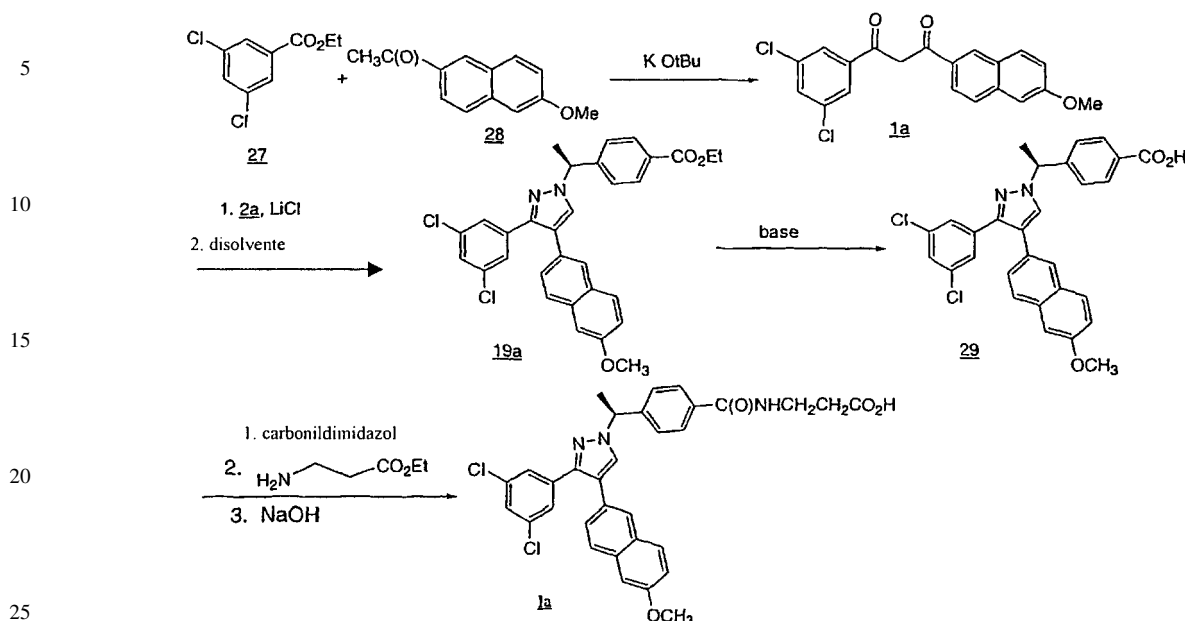


Ph<sub>2</sub>-F-C-P-tBu<sub>2</sub> es un catalizador Josiphos que se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.777.567B2 (Solvias) y disponible comercialmente de Strem. Xyl-P-Phos se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.886.182 (Synetix) y disponible comercialmente de Strem. Me-f-Ketal phos está disponible comercialmente de forma similar de Chiral Quest.

La desprotección del carbamato de BOC con ácido, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, en condiciones sustancialmente anhidras, proporciona el Intermedio desprotegido 2a.

# ES 2 306 165 T3

Esquema 13



Tal como se muestra anteriormente en el Esquema 13, los compuestos 27 y 28 disponibles comercialmente se condensan. El compuesto 28 se combina inicialmente con una solución en THF de t-butoxido potásico a temperatura reducida, tal como de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$ , proporcionando el enolato (no se muestra). El éster 27 se añade calentando a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$ , produciendo la dicetona 1a.

La dicetona 1a se combina con el compuesto 2a en un disolvente adecuado. Los ejemplos incluyen EtOH, THF, HOAc, DMF, IPA, DMSO, DMAc, DMPU, MeCN, tolueno e iPac. Se añade LiCl anhidro para producir el Intermedio de éster etílico 19 deseado de forma regioselectiva. La conversión del éster etílico en el ácido de pirazol 29 se realiza en condiciones hidrolíticas, por ejemplo, en una mezcla de THF y MeOH, con NaOH a temperatura ambiente.

El producto ácido 29 después puede aislarse, mediante procedimientos tales como cristalización. Al ajustar el pH a neutral, puede precipitarse y eliminarse el material sin reaccionar y los productos secundarios. Los disolventes de cristalización y mezclas de disolventes adecuados incluyen MTBE/heptano y MeOH/agua.

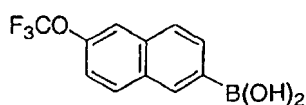
El compuesto 29 después se hace reaccionar con éster etílico de beta alanina, sal HCl a través de la formación del cloruro de ácido (no se muestra) que puede prepararse usando cloruro de oxalilo o de tionilo, con eliminación posterior del HCl mediante destilación. De forma alternativa, tal como se muestra en los esquemas, la amidación puede lograrse usando CDI como agente de activación en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF a temperatura ambiente, seguido de la adición de beta alanina en forma del éster etílico, sal HCl, a  $50^{\circ}\text{C}$ . Se añade base, por ejemplo, NaOH, a temperatura ambiente en un disolvente tal como MeOH para hidrolizar el éster etílico. La acidificación con HCl proporciona el producto que puede extraerse con iPac, y aislarse mediante cristalización adicional a partir de acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$ .

Parte experimental general: se realizó una HPLC preparativa en una columna YMC-Pack Pro C18 (150 x 20 mm de d.i.) eluyendo a 20 ml/minuto con 0-100% acetonitrilo en agua (0,5% de TFA).

Los siguientes ejemplos se proporcionan de forma que la invención pueda entenderse más completamente.

La preparación de los intermedios se describe a continuación, estos se usan en la síntesis de los Ejemplos 1-149.

## Intermedio A



Etapa A 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno. 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno [ref: Schlosser, M., Castgnetti, E., Eur. J. Org. Chem. 2001, 3991-3997] (1,09 g, 3,55 mmol) y NaI (1,6 g, 10,7 mmol) se disolvieron en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (40 ml), seguido de la adición de TMSCl (1,35 ml, 10,7 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h, se inactivó con 5% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , y se extrajo con éter. La solución en éter se lavó con 5% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,

## ES 2 306 165 T3

salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cromatógrafió (SiO<sub>2</sub>, hexanos) proporcionando 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno en forma de cristales blancos. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H); 7,63 (br s, 1H); 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

5

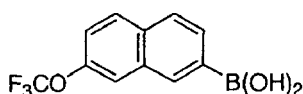
Etapa B *Ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico*. 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno (428 mg, 1,47 mmol), bis(pinacolato)diboro (410 mg, 1,62 mmol), y KOAc (433 mg, 4,41 mmol) se suspendieron en DMSO (12 ml). La mezcla se desoxigenó mediante ciclos de vacío-carga de N<sub>2</sub>, seguido de la adición de catalizador PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 mg, 2,5 mol%). La reacción se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 80°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con hexano (100 ml), se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se trató con acetona (20 ml) y HCl 2 N (5 ml) durante 24 h. El ácido borónico en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico en forma de un polvo blanco. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,44 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1H); 7,74 (br s, 1H); 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,35 (dd, J = 1,1, 8,2 Hz, 1H); 8,85 (br s, 1H).

10

15

Intermedio B

20



Etapa A *2-Bromo-7-(trifluorometoxi)naftaleno*. Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35 (dd, J = 2,4, 8,9 Hz, 1H); 7,58 (br s, 1H); 7,59 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

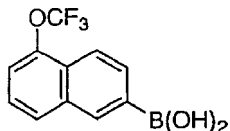
25

Etapa B *Ácido [7-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico*. Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]ácido borónico que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H); 7,93 (br s, 1H); 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,85 (br s, 1H).

30

Intermedio C

35



40

Etapa A *2-Bromo-5-(trifluorometoxi)naftaleno*. Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (pd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H); 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 1,9, 9,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

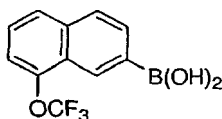
45

Etapa B *Ácido [5-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico*. Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]ácido borónico que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (dd, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,40 (dd, J = 1,1, 8,5 Hz, 1H); 8,86 (br s, 1H).

50

Intermedio D

55



Etapa A *2-Bromo-8-(trifluorometoxi)naftaleno*. Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

60

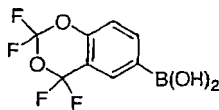
Etapa B *Ácido [8-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico*. Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]ácido borónico que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,40 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H); 8,18 (s, 1H).

65

## ES 2 306 165 T3

### Intermedio E

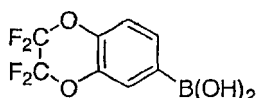
5



10 *Ácido (2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)borónico.* Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]ácido borónico que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,44 (s, 1H).

### Intermedio F

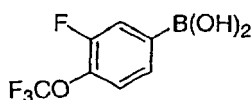
15



20 *Ácido (2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)borónico.* Este compuesto se preparó de acuerdo con las condiciones para [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]ácido borónico que se describen anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 8,01 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H).

### Intermedio G

25

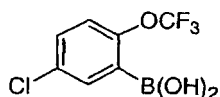


30

35 *Ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico.* Una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno (1,0 g, 3,9 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente a n-BuLi (3,0 ml, 1,6 M en hexano) en THF (5 ml) a -78°C. Después de 20 minutos, se añadió borato de trimetilo (1,4 ml, 12 mmol); la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se retiró del baño refrigerante, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente (1-2 h). La reacción después se inactivó con HCl 2 N (10 ml) y se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-dioxano. La cromatografía mediante HPLC de fase inversa proporcionó, después de la liofilización, ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico en forma de un polvo fino. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,47 (m, 1H); 7,99 (m, 2H).

### Intermedio H

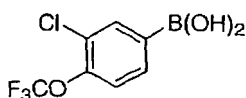
45



50 *Ácido [5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]borónico.* Una solución de n-BuLi (17 ml, 1,6 M en hexano) se añadió mediante una bomba con jeringuilla en una hora a una solución en THF (50 ml) de 1-cloro-4-(trifluorometoxi)benceno (5,0 g, 25,5 mmol) y diisopropilamina (0,42 ml, 3 mmol) a -78°C. Después de 20 minutos, se añadió borato de trimetilo (8 ml, 70 mmol), la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se retiró del baño refrigerante, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente (1-2 h). La reacción después se inactivó con HCl 2 N (40 ml) y se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-dioxano. La cromatografía mediante HPLC de fase inversa proporcionó, después de la liofilización, ácido [5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]borónico en forma de un polvo blanco. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,32(d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

### Intermedio I

60



65 *Ácido [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico.* Una solución de NaNO<sub>2</sub> (2,4 g, 33 mmol) en agua (6 ml) se añadió lentamente a una suspensión de [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]amina (2,95 g, 13,9 mmol) en 20 ml de HCl al 15% a 0°C. El material sólido se eliminó mediante filtración y se mezcló una solución de NaBF<sub>4</sub> (2,4 g, 22 mmol)

## ES 2 306 165 T3

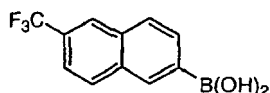
en agua (15 ml) con el filtrado. El sólido se recolectó mediante filtración, se secó a 40°C, proporcionando 2,62 g de la sal diazonio. EMCL: un pico único con EM correcto(223,6).

5 El sólido anterior después se mezcló con bis(pinacolato)diboro (2,14 g, 8,4 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (180 mg, 2,5%) en un matraz, se desoxigenó mediante ciclos de vacío-carga de N<sub>2</sub>, seguido de la adición de MeOH (N<sub>2</sub> se purgó). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0-10% de acetato de etilo en hexano) proporcionando el éster de borato en forma de un aceite. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (s, 12H); 7,31 (qd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,71 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

10 El éster de borato se hidrolizó en acetona-HCl tal como se describe para ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico proporcionando ácido [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico en forma de un polvo fino. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,48 (qd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H); 8,13 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

### Intermedio J

15



20

25 Etapa A 6-(Trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno. A 25 ml de tetrahidrofurano a -78°C se añadió *n*-butilitio (13,9 ml, 22,2 mmol) seguido de diisopropilamina (3,1 ml, 22,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos. Después se añadió furano (24 ml, 330 mmol) lentamente. Se añadió 4-bromobenzotrifluoruro (5 g, 22,2 mmol) a la mezcla de reacción en forma de una solución en 10 ml de tetrahidrofurano, se eliminó el baño frío, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua, la mezcla se vertió en hexanos, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con dos porciones de HCl 1 N y una porción de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 5,81 (br s, 2H). HPLC/EM: m/z = 213,00 (M+1).

30

35 Etapa B 2-Bromo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno y 2-bromo-7-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno. 6-(Trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (380 mg, 1,79 mmol) y carbonato sódico (200 mg, 1,89 mmol) se combinaron en 11 ml de tetracloruro de carbono y se calentó a 70°C. Se añadió bromo (288 mg, 1,80 mmol) gota a gota en forma de una solución en 3 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 10 minutos. La solución amarillo claro se enfrió, se filtró a través de una capa de sulfato sódico, y se concentró a vacío. El residuo oleoso obtenido se suspendió en 4 ml de tetrahidrofurano y se añadió a una suspensión de *tert*-butóxido potásico (638 mg, 5,4 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano a 50°C. Después de calentar a 50°C durante 24 h, la mezcla se enfrió, se vertió en hexanos, y se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, 5% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando los compuestos del título. 2-Bromo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (m, 2H); 7,40 (d, J = 7,3 Hz); 7,02 (d, J = 2 Hz, 1H); 5,84 (br s, 1H); 5,55 (s, 1H) y 2-bromo-7-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (obtenido en forma de una mezcla 2:1 con el intermedio de la reacción (1R,2R,3S,4S),-2,3-dibromo-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxi-naftaleno). Esta mezcla se separó en la siguiente etapa. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (m, 2,5H); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 0,5 H); 7,40 (m, 2H); 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 5,83 (br s, 1H); 5,61 (s, 0,5H); 5,55 (s, 1H); 4,27 (m, 0,5H).

45

### Etapa C 2-Bromo-6-(trifluorometil)naftaleno

50 2-Bromo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (624 mg, 2,14 mmol) y yoduro sódico (980 mg, 6,54 mmol) se disolvieron en 13 ml de acetonitrilo seco y se añadió cloruro de trimetilsililo (0,823 ml, 6,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, se vertió en hexanos, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando 2-bromo-6-(trifluorometil)naftaleno en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,15 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H).

55

### Etapa D Ácido [6-(trifluorometil)-2-naftil]borónico

60

65 2-Bromo-6-(trifluorometil)-naftaleno (50 mg, 0,182 mmol), bis(pinacolato)diboro (92 mg, 0,362 mmol), y acetato potásico (53 mg, 0,540 mmol) se suspendieron en 2,5 ml de sulfoxido de metilo. La mezcla se desoxigenó mediante cuatro ciclos de vacío y carga con nitrógeno, y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (3,7 mg, 0,0045 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de acetona y 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La mezcla resultante se calentó

65

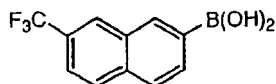
## ES 2 306 165 T3

a 60°C durante 16 horas y el ácido borónico en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando ácido [6-(trifluorometil)-2-naftil]borónico en forma de un polvo blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,47 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,33 (br s, 2H); 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,73 (dd, J = 1,6, 8,5 Hz, 1H).

5

Intermedio K

10



15

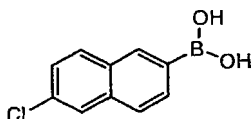
Etapa A *2-Bromo-7-(trifluorometil)naftaleno*. Este compuesto se preparó del mismo modo que el isómero 2,6 que se describe anteriormente para el Intermedio J. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz, 1H).

20

Etapa B *Ácido [7-(trifluorometil)-2-naftil]borónico*. Este se preparó del mismo modo que el isómero 2,6 que se describe anteriormente para el Intermedio J. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,29 (m, 2H); 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,00-7,88 (m, 2H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Intermedio L

25



30

Etapa A *2-Bromo-6-cloronaftaleno*. Ácido 6-bromo-2-naftoico (4,00 g, 15,9 mmol) se trató con 40 ml de cloruro de tionilo a 80°C durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío, y el cloruro de ácido resultante sin purificar (3 g, 11,1 mmol) se combinó con 2,2'-azobisisobutironitrilo (731 mg, 4,45 mmol) en 25 ml de tetracloruro de carbono y 15 ml de clorobenceno. Esta mezcla se añadió lentamente mediante un embudo de adición a una mezcla de sal sódica de 1-óxido de 2-mercaptopiridina (1,99 g, 13,7 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (150 mg, 1,23 mmol) a 100°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante otras 4 horas más, se enfrió y el precipitado de producto secundario sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,02 (br s, 1H); 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 2,0, 8,9 Hz, 1H); 7,47 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H).

40

Etapa B *2-(6-Cloro-2-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano*. 2-Bromo-6-cloronaftaleno (205 mg, 0,849 mmol), bis(pinacolato)diboro (432 mg, 1,70 mmol), y acetato potásico (250 mg, 2,55 mmol) se disolvieron en 12 ml de sulfóxido de metilo. La mezcla se desoxigenó mediante cuatro ciclos de vacío y carga con nitrógeno, y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (70 mg, 0,085 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionando el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,34 (s, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,54 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H); 1,33 (br s, 12H).

50

Etapa C *Ácido (6-cloro-2-naftil)borónico*. 2-(6-Cloro-2-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (340 mg, 1,18 mmol) se suspendió en una mezcla de 20 ml de acetona y 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N y se calentó a 50°C durante 16 h. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,38 (s, 1H); 8,23 (s, 2H); 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,91 (d, 8,2 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H).

55

Intermedio M

60



65

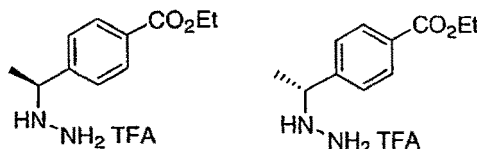
Etapa A *2-{1-[4-(Etoxicarbonil)fenil]etiliden}hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo*. Una solución de carbazato de *terc*-butilo (13,90 g, 105 mmol) y 4-acetilbenzoato de etilo (20,00 g, 0,104 mol) en tolueno (120 ml) se agitó a 80°C

toda la noche (15 h). 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etiliden}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo se separó en forma de un sólido cristalino y se recolectó mediante filtración de la mezcla. HPLC/EM:  $m/z = 307,3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>,  $T_r = 3,47$  minutos. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,05 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,88 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,79 (1H, br s), 4,41 (2H, q,  $J = 7,0$  Hz), 2,24 (3H, s), 1,58 (9H, s), 1,43 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz).

Etapa B 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo. En un matraz de fondo redondo cargado con N<sub>2</sub> provisto de taponer serológicos y agitador magnético, NaBH<sub>3</sub>CN (6,0 g, 0,095 mol) y 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etiliden}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (25,6 g, 0,084 mol) se disolvieron en THF (200 ml). Una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (17,3 g, 0,091 mol) en THF (50 ml) se añadió lentamente mediante una bomba con jeringuilla. Completar la adición llevó aproximadamente 10 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y la suspensión se extrajo con salmuera (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró en una rotavapor proporcionando sólido blanco. El sólido blanco se tomó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se añadió NaOH 1 N (100 ml). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo con HCl 1 N (2 x 150 ml), salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a aproximadamente 50 ml. El producto precipitó en forma de un sólido blanco y se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano proporcionando 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo. HPLC/EM:  $m/z = 331,3$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>,  $T_r = 3,24$  minutos. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,03 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 5,99 (1H, br s), 4,40 (2H, q,  $J = 7,0$  Hz), 4,29 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,41 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,35 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz).

#### Etapa C Cloruro de {1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio

2-{1-[4-(Etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (29 g, 94 mmol) se trató con 100 ml de TFA-DCM-triisopropilsilano (20:20:1) a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con DCM 2 veces. El DCM se volvió a extraer con agua 3 veces. HCl (5 N, 20 ml) se añadió a la solución de agua combinada y se concentró a ~ 50 ml. Se añadió CH<sub>3</sub>CN (50 ml) y se liofilizó proporcionando 22,7 g de cloruro de {1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}-hidrazinio. RMN (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); 1,67 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 4,33 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,97 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,97 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H). EM C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Calc.: 208,12; Obs. ( $M+1$ ): 209,19.



Etapa D Trifluoroacetato de {(1*S*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio y trifluoroacetato de {(1*R*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio. 2-{1-[4-(Etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo se analizó mediante HPLC quiral usando dos conjuntos de condiciones. 1) Daicel columna Chiralcel OJ, 40°C, 0,75 ml/minuto, 10% de EtOH/90% *n*-heptano:  $t_1$  6,66 minutos;  $t_2$  12,25 minutos. Los enantiómeros se resolvieron a escala preparativa usando esta columna (30% de EtOH/70% *n*-heptano). 2) Daicel columna ChiralPak AD, 0,75 ml/minuto, 10% de EtOH/90% *n*-heptano:  $t_1$  12,17 minutos;  $t_2$  15,49 minutos. Los enantiómeros se resolvieron a escala preparativa usando esta columna (20% de EtOH/80% *n*-heptano). El enantiómero más rápido era idéntico en cada caso y posteriormente se estableció que era el enantiómero (*S*) ( $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$  (c1,1, MeOH)), véase más adelante. El enantiómero (*R*) más lento también se aisló ( $[\alpha]_D^{20} = +122^\circ$  (c1,1, MeOH)).

Cualquiera de los dos enantiómeros podría desprotegerse con TFA:DCM:TIPS 45:45:10 (40°C, 1,5 horas). El exceso de reactivo y disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en agua. La solución en agua se lavó con DCM 2 veces. Las fases de DCM se volvieron a extraer con más agua. La solución en agua combinada se evaporó a vacío (temp <45°C), seguida de secado azeotrópico con tolueno proporcionando el isómero (*S*) trifluoroacetato de {(1*S*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio en forma de un aceite viscoso. RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); 1,49 (br d,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 4,26 (br q,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 7,54 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 8,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H). EM C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Calc.: 208,12; Obs. ( $M + 1$ ): 209,19. El trifluoroacetato de {(1*R*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio podría prepararse de forma idéntica.

#### Determinación de la configuración absoluta de las hidrazinas enantioméricas

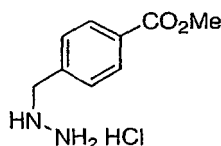
La configuración absoluta de los enantiómeros de 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo se estableció mediante conversión a 4-[1-(2-benzoilhidrazino)etil]benzoato etílico, seguido de comparación del signo de rotación óptica con los datos reseñados [Burk y cols., Tetrahedron, 1994, 50, 4399-] (*S*)-1-*p*-carboetoxifenil-1-(2-benzoilhidrazino)etano (95% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -200,0^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>), HPLC Daicel Chiralcel OJ, 40°C, 0,5 ml/minuto, 10% de 2-propanol/90% de hexano:  $T_r = 33,1$  minutos). Isómero (*R*)  $T_r = 37,4$  minutos].

Así, el enantiómero de desplazamiento lento 12-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0,74 g, 2,42 mmol) de una separación quiral tal como se describe anteriormente se trató con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 10 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró en una rotavapor y el TFA residual se eliminó

## ES 2 306 165 T3

mediante coevaporación de tolueno. El 4-(1-hidrazinoetil)benzoato de etilo después se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y se enfrió a -78°C. Una solución de cloruro de benzoílo (365 µl, 3,15 mmol) y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (745 mg, 3,63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió lentamente a -78°C. Después de 3 h a -78°C, la mezcla de reacción se cargó rápidamente en una columna de SiO<sub>2</sub> y se eluyó con 30% de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron y se purificó adicionalmente en una HPLC usando una columna Kromasilo C<sub>8</sub> (10% a 70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0,1% de TFA, 12 minutos), y de nuevo en una columna de gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionando (*R*)-(+)-4-[1-(2-benzoilhidrazino)etil]benzoato de etilo. HPLC/EM: *m/z* = 313,3 (M+1)<sup>+</sup>, T<sub>r</sub> = 3,08 minutos. Daicel columna Chiralcel OJ, 40°C, 0,5 ml/minuto, 10% isopropanol/90% n-heptano: t 35,79 minutos; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +192,4° (c1, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,94 (1H, br s), 7,66 (2H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,51 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,54 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,40 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 4,39 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 4,36 (1H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,46 (3H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,41 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); <sup>13</sup>C RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,76, 166,69, 148,16, 132,70, 132,27, 130,21, 130,18, 128,94, 127,47, 127,15, 61,22, 60,21, 21,21, 14,58. (*S*)-(-)-4-[1-(2-benzoilhidrazino)etil]-benzoato de etilo se preparó de forma similar a partir del isómero que se desplazaba más rápido de 2-[1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo. HPLC/EM: *m/z* = 313,4 (M+1)<sup>+</sup>, T<sub>r</sub> = 3,09 minutos. Daicel columna Chiralcel OJ, 40°C, 0,5 ml/minuto, 10% isopropanol/90% n-heptano: t 34,99 minutos; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -194,4° (c1, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,73 (1H, br s), 7,65 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,49 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,39 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 4,38 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 4,34 (1H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,44 (3H, d, *J* = 6,5 Hz), 1,41 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); <sup>13</sup>C RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,81, 166,74, 148,73, 132,92, 132,15, 130,13, 130,02, 128,90, 127,43, 127,12, 61,20, 60,09, 21,52, 14,58.

Intermedio N



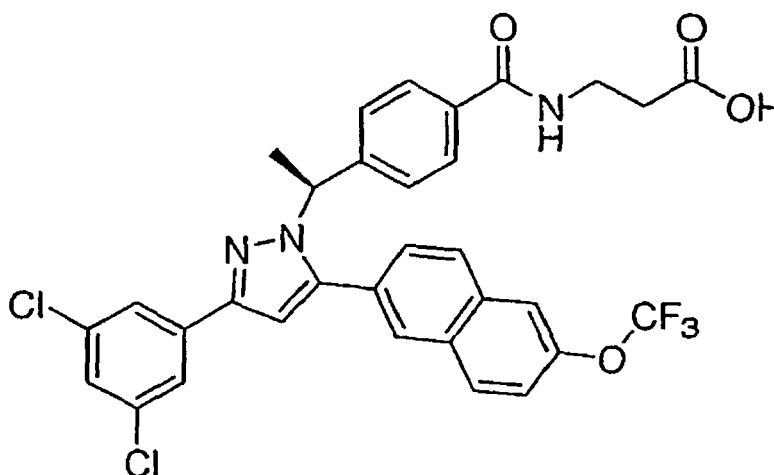
Etapa A (2*E*)-2-[4-(Metoxicarbonil)benciliden]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo. Usando las reacciones químicas que se describen en el Intermedio M, Etapa A anterior, se preparó el compuesto del título. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,55 (s, 9H); 3,92 (s, 3H); 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H); 7,96 (br s, 1H); 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

Etapa B 2-[4-(Metoxicarbonil)bencil]hidrazinacarboxilato *terc*-butilo. Usando las reacciones químicas que se describen en el Intermedio M, Etapa B anterior, se preparó el compuesto del título. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (s, 9H); 3,91 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 6,03 (br s, 1H); 7,42 (q, *J* = 8,3 Hz, 2H); 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

Etapa C [4-(Metoxicarbonil)bencil]hidrazinio cloride. Usando las reacciones químicas que se describen en el Intermedio M, Etapa C anterior, se preparó el compuesto del título. RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,91 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). EM C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Calc.: 180,09; Obs. (M+1): 181,12.

Síntesis genérica de pirazoles, Procedimiento A

Ejemplo 1



Etapa A 4-[1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil]benzoato de etilo. Una solución de (3,5-diclorobenzoi)acetato de etilo (3,0 g, 11,5 mmol) y cloruro de {1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio (2,55 g, 10,4 mmol) se sometió a reflujo en HOAc (80 ml) durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el

## ES 2 306 165 T3

residuo se tomó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado 2 veces, salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0-5% de acetato de etilo en DCM) proporcionó 4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoato de etilo en forma de un sólido blanco. TLC (5% de acetato de etilo-DCM) R<sub>f</sub> 0,43. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 3,55 (d, J = 22,6 Hz, 1H); 3,60 (d, J = 22,6 Hz, 1H); 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,57 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,39 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H). EM C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calc.: 404,07; Obs. (M + 1): 405,20.

Etapa B *N*-(4-{1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo. 4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoato de etilo (2,23 g, 5,50 mmol) se disolvió en MeOH-dioxano (1:1, 50 ml). Se añadió una solución de NaOH (0,7 g/15 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Esto se acidificó con HCl 2 N (10 ml), y el disolvente se eliminó y el residuo se secó a vacío proporcionando un sólido amarillo claro (mezcla del ácido producto y NaCl). Este sólido se suspendió en DMF (15 ml), seguido de DIEA (4,8 ml), clorhidrato de éster *t*-butílico de beta-alanina (3 g). Después se añadió una solución de PyBOP (3,43 g) en DMF (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió más PyBOP (1 g) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Después de la adición de agua (5 ml), la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N 2 veces, 5% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 veces, salmuera 2 veces. La evaporación del disolvente proporcionó un residuo oleoso, que después de la cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-30% de acetato de etilo en DCM) proporcionó *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco. RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,37 (s, 9H); 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H); 2,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 5,56 (q, J = 7,1 Hz, 1H); 5,99 (s, 1H); 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,47 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 11,34 (s, 1H). EM C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc.: 503,14; Obs. (M+Na): 526,05.

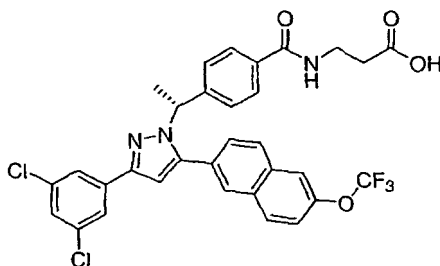
Etapa C *N*-(4-[1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo. *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo (2,05 g, 4,06 mmol), TEA (1,7 ml, 12 mmol) se disolvieron en THF (35 ml) a -78°C. Se añadió anhídrido trifílico (1,1 ml, 6,2 mmol). El baño refrigerante se eliminó y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó añadiendo acetato de etilo, agua. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N 2 veces, salmuera 2 veces, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0 -10% de acetato de etilo en DCM) proporcionó *N*-(4-[1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo en forma de una película seca incolora. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (s, 9H); 1,97 (d, J = 7,1 Hz, 3H); 2,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 3,67 (q, J = 5,9 Hz, 2H); 5,54 (q, J = 7,1 Hz, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,86 (t, J = 6,2 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H). EM C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S Calc.: 635,09; Obs. (M + Na): 657,89.

*N*-(4-[1-(3-(3,5-Diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo puede resolverse mediante HPLC quiral (columna ChiralPak AD, condiciones analíticas - 6% de isopropanol/heptano, isómero (S) T<sub>r</sub> = 16,1 e isómero (R) 18,1 minutos, o usando cromatografía SFC 15% de MeOH:CO<sub>2</sub>, 1,5 ml/minuto - Isómero (R) T<sub>r</sub> = 5,5 e isómero (S) 6,1 minutos, condiciones preparativas usando cromatografía SFC 15% de MeOH:CO<sub>2</sub>, 50 ml/minuto). La estereoquímica absoluta de las dos muestras se estableció preparando una muestra auténtica de *N*-(4-[(S)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo (columna ChiralPak AD, 6% de isopropanol/heptano, T<sub>r</sub> = 15,8 minutos, inyectada al mismo tiempo que el isómero (S) anterior T<sub>r</sub> = 16,1 minutos) a partir del trifluoroacetato de {(1S)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]-etil}hidrazinio, véase más arriba). El isómero (S) se usó en la Etapa D.

De forma alternativa, puede prepararse *N*-(4-[(S)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo sin separación cromatográfica de los enantiómeros a partir de 4-{(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoato de etilo (Procedimiento C, Ejemplo 4, Etapa A) tal como se describe en las Etapas B y C anteriores.

Etapa D *N*-(4-[(1S)-1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato. *N*-(4-[(1S)-1-(3-(3,5-Diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo (10 mg, 0,016 mmol), ácido 6-trifluorometoxi-2-naftilborónico (5,1 mg, 0,02 mmol), y TEA (14 μl, 0,1 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (0,5 ml) y se desoxigenó mediante ciclos de vacío y carga con N<sub>2</sub>. Se añadió el catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mg, 10% mol) y la mezcla se desoxigenó de nuevo antes de calentar en un reactor microondas a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con 1,5 ml de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (3:1, con 5% de TFA) y el producto se separó mediante HPLC preparativa de fase inversa. El producto recolectado se trató con 1 ml de TFA-DCM (1:2) durante 30 minutos, y el residuo se liofilizó proporcionando *N*-(4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alanina en forma de polvo fino. RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 5,78 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,57 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,58 7,60 (m, 2H); 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,04 (br s, 1H); 8,06 (br s, 1H); 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H). EM C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc.: 641,11; Obs. (M+1): 642,22.

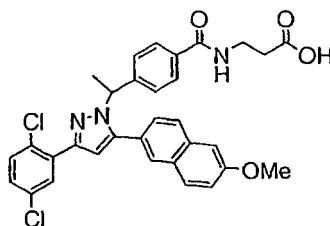
## Ejemplo 2



*N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-Diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)benzoil]-β-alanina. *N*-{4-[(1*R*)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-1*H*-pirazol-1-il}etil]benzoil}-β-alaninato de *terc*-butilo se convirtió tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa D a *N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)benzoil]-β-alanina en forma de polvo fino. RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,91(d, J = 7,0 Hz, 3H); 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,4 (m, 2H); 5,77 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 7,57-7,60 (m, 2H); 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,93 (d, J = 2 Hz, 2H); 8,04 (br s, 1H); 8,06 (br s, 1H); 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,44(t, J = 5,5 Hz, 1H). EM  $C_{32}H_{24}Cl_2F_3N_3O_4$  Calc.: 641,11; Obs. (M+1): 642,22.

*Síntesis genérica de pirazoles, Procedimiento B*

## Ejemplo 3



Etapa A 3-(6-metoxi-2-naftil)-3-oxopropanoato de etilo. Una suspensión de  $MgCl_2$  (3,5 g, 35 mmol), etilmalonato de potasio (4,6 g, 30 mmol), y trietilamina (15 ml, 105 mmol) en acetato de etilo seco (100 ml) se agitó a 40°C toda la noche. Después se añadió una suspensión de 2-cloruro del ácido 6-metoxinaftilílico (4,9 g, 22,2 mmol) en acetato de etilo (20 ml) a la mezcla anterior. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con 60 ml de HCl 2 N, se agitó durante 5 minutos y después se lavó con HCl 0,5 N 2 veces, 5% de  $K_2CO_3$  2 veces, salmuera 2 veces. La evaporación del disolvente y el secado a vacío proporcionó 3-(6-metoxi-2-naftil)-3-oxopropanoato de etilo en forma de un aceite. RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,26(t, J = 7,1 Hz, 3H); 3,95(s, 3H); 4,09 (s, 2H); 4,23(q, J = 7,1 Hz, 2H); 7,15(d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,21(dd, J = 2,5 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,98(dd, J = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H); 8,38(d, J = 1,8 Hz, 1H). En la RMN se observa aproximadamente el 10% de la forma enol.

Etapa B 5-(6-Metoxi-2-naftil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona. 3-(6-Metoxi-2-naftil)-3-oxopropanoato de etilo (5,0 g, 18,3 mmol) e hidrazina anhidra (0,63 ml, 20 mmol) se sometieron a reflujo en HOAc (100 ml) durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se lavó con DCM y se recolectó mediante filtración proporcionando 5-(6-metoxi-2-naftil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en forma de un sólido blanquecino. Este compuesto existe en la forma enol en DMSO. RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,87 (s, 3H); 5,95 (s, 1H); 7,17 (dd, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,74~7,84 (m, 3H); 8,11 (br s, 1H); 9,66 (br s, 1H); 12 (br, 1H). EM  $C_{14}H_{12}N_2O_2$  Calc.: 240,09, Obs.: (M+1) 241,08.

Etapa C Trifluorometanosulfonato de 3-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-5-ilo. 3-(6-Metoxinaft-2-il)-5-pirazolin-5-ona (1,58 g, 6,58 mmol) y piridina (1,62 ml, 20 mmol) se disolvieron en THF (20 ml) a -78°C. Se añadió anhídrido triflico (1,68 ml, 10 mmol) mediante una jeringa. El baño refrigerante se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a -78 C y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y HCl 2 N (10 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con HCl diluido 2 veces, salmuera 2 veces. La evaporación de disolvente dejó un residuo púrpura, que se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , 0-2,5% de acetato de etilo en DCM) proporcionando trifluorometanosulfonato de 3-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-5-ilo en forma de un sólido blanco. RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,89 (s, 3H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 2,7 Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,82~7,86 (m, 2H); 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,82 (s, 1H). EM  $C_{15}H_{11}F_3N_2O_4S$ , Calc.: 372,04; Obs. (M+1): 373,06.

Etapa D *N*-(4-acetilbenzoil)-β-alaninato de *terc*-butilo. Una solución de NaOH (1,7 g/12 ml) se añadió a 4-acetilbenzoato de metilo (5,04 g, 28,3 mmol) en MeOH-dioxano (2:1, 60 ml). Después de agitar a temperatura ambiente

## ES 2 306 165 T3

durante 12 horas, la mezcla se acidificó con HCl 5 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó ácido 4-acetilbenzoico en forma de un sólido blanco.

5      Ácido 4-acetilbenzoico (2,45 g, 14,9 mmol), clorhidrato de éster t-butílico de beta-alanina (4,0 g, 22 mmol), DIEA (3,9 ml, 22 mmol) y DMAP (100 mg) se disolvieron en DCM (100 ml). Se añadió clorhidrato de EDC (3,5 g, 18 mmol) en porciones. Se añadió más EDC (0,7 g) una hora después para completar la reacción. Después de un total de 10 horas, la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y HCl 0,5 N. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N 3 veces, 5% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 veces, salmuera 2 veces. La evaporación del disolvente, y la cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (10-20% de acetato de etilo en DCM) proporcionó *N*-(4-acetilbenzoil)-β-alaninato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco. RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,44 (s, 9H); 2,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,63 (s, 3H); 3,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

15      Etapa E *N*-[4-(1-Hidroxietil)benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo. Se añadió borohidruro sódico (0,28 g, 7,4 mmol) en forma de sólido a una solución de *N*-(4-acetilbenzoil)-β-alaninato de *tert*-butilo (2,11 g, 7,24 mmol) en MeOH (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se inactivó añadiendo acetato de etilo (150 ml) y HCl 2 N (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N 2 veces, salmuera 2 veces, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación de disolvente y secado a vacío proporcionó *N*-[4-(1-hidroxietil)benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (s, 9H); 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 2,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,67 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,94 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 6,88 (br, 1H); 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H). EM C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> Calc.: 293,16; Obs.: (M+Na) 316,12.

25      Etapa F *N*-[4-[1-(5-(6-Metoxi-2-naftil)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il)etil]benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo

30      Trifluorometanosulfonato de 3-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-5-ilo (1,36 g, 3,65 mmol), *N*-[4-(1-hidroxietil)benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,02 mmol), y trifenilfosfina (1,44 g, 5,48 mmol) se suspendieron en DCM (25 ml). Lentamente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,87 ml, 4,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a 10 ml. Este residuo se cromatografió (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 25-30% de acetato de etilo) proporcionando 0,727 g de *N*-[4-[1-(3-(6-metoxi-2-naftil)-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il)etil]benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (s, 9H); 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H); 2,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 3,67 (q, J = 5,9 Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 5,56 (q, J = 7,1 Hz, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,78 (br, 1H); 7,16 (br, 1H); 7,17 (dd, J = 2,6 Hz, 9 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,78(d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,93 (dd, J = 1,8 Hz, 8,5 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H). EM C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S Calc.: 647,19; Obs. (M + Na): 670,02 y 1,165 g de *N*-[4-[1-(5-(6-metoxi-2-naftil)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il)etil]benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46(s, 9H); 1,85 (d, J = 7,1 Hz, 3H); 2,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 3,68 (q, J = 5,8 Hz, 2H); 3,95 (s, 3H); 5,52 (q, J = 7,1 Hz, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,85 (br, 1H); 7,16(d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 2,6 Hz, 8,7 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,24 (dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,62(d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H). EM C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S Calc.: 647,19; Obs. (M+Na): 670,20.

45      Etapa G *N*-[4-[1-[3-(2,5-Diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il)etil]benzoil]-β-alanina

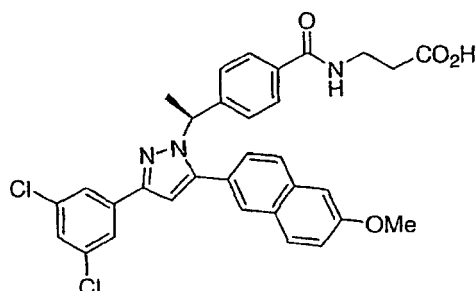
50      *N*-[4-[1-(5-(6-metoxi-2-naftil)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-1H-pirazol-1-il)etil]benzoil]-β-alaninato de *tert*-butilo (26 mg, 0,04 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (15 mg, 0,08 mmol), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (12 mg, 0,014 mmol), se suspendieron en tolueno (0,6 ml) en un tubo de cristal. Se añadió una solución de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 M, 25 μl). La mezcla se desoxigenó mediante ciclos de vacío y carga con N<sub>2</sub>, y se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de fibra de vidrio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. El éster intermedio así obtenido se desprotegió mediante tratamiento con TFA-DCM (1:2, 1 ml) durante 30 minutos. La evaporación del disolvente y la liofilización a partir de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O proporcionó *N*-1-(4-(2-hidroxicarboniletilaminocarbonil)fenil)etil-3-(2,5-diclorofenil)-5-(6-metoxinaft-2-il)pirazol en forma de un polvo fino. RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,79 (q, J = 6,9 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 1,7 Hz, 8,3 Hz, 1H); 7,47 (dd, J = 2,6 Hz, 8,6 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H). EM C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc.: 587,14; Obs. (M+1), 588,21.

60      Se separó *N*-[4-[1-[3-(2,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il)etil]benzoil]-β-alanina racémica preparada en el Ejemplo 3 en sus enantiómeros mediante cromatografía usando una columna ChiralPak AS (10 x 250 mm), eluyendo con 40% de MeOH:CO<sub>2</sub> (0,1% de TFA) a 10 ml/minuto, 40°C proporcionando el Ejemplo 82 (Tabla 3) y el Ejemplo 106 (Tabla 4). La asignación estereoquímica es tentativa basándose en la comparación de los datos biológicos con otros análogos. Esto también se puede aplicar a los Ejemplos 69, 83, 89, y 107.

65

## Síntesis genérica de pirazoles, Procedimiento C

## Ejemplo 4



Etapa A 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo. 3-(3,5-Diclorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (4,2 g, 16,1 mmol) y trifluoroacetato de ((1S)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil)hidrazinio (5,2 g, 16,1 mmol) se calentaron en acetonitrilo seco (100 ml) a 85°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20% de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo en forma de un sólido blanco. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 3,55 (d, J = 22,6 Hz, 1H); 3,60 (d, J = 22,6 Hz, 1H); 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,57 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,39 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H). EM C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calc.: 404,07; Obs. (M + 1): 405,20.

## Etapa B 4-((1S)-1-[3-(3,5-Dicloropheíl)-5-((trifluorometil)sulfonyl]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo

4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo (4,93 g, 12,2 mmol), y trietilamina (8,5 ml, 61 mmol) se disolvieron en THF (100 ml) a -78°C. Se añadió anhídrido tríflico (4,1 ml, 24,5 mmol). El baño refrigerante se eliminó y mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua, HCl 1 N 2 veces, y salmuera 2 veces. La cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-5% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-((trifluorometil)sulfonyl]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo en forma de un aceite incoloro. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,55 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 6,43 (s, 1H); 7,33 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

## Etapa C 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo

4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-((trifluorometil)sulfonyl]oxi)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo (2,15 g, 4,0 mmol), ácido 6-metoxi-2-naftilborónico (1,18 g, 6,0 mmol), y trietilamina (1,2 ml, 8,0 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (40 ml) en un tubo de paredes gruesas. La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadió catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (350 mg, 8%), y el tubo de ensayo se calentó en un reactor microondas a 100°C durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O 0,5 N 2 veces, salmuera 2 veces, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró a través de una capa de Celite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10-15% de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo en forma de una película seca. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,96 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,59 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,29 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H); 7,30 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H); EM C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calc.: 544,13; Obs.: 545,15.

Etapa D Ácido 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoico. 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo (3,53 g, 6,48 mmol) se disolvió en MeOH-dioxano (1:1,100 ml), y se añadió una solución de NaOH (1,2 g, exceso)/agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de concentrada la mezcla de reacción a 50 ml, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera 2 veces y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente y el secado a vacío proporcionó ácido 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoico en forma de un polvo blanco. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,61 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

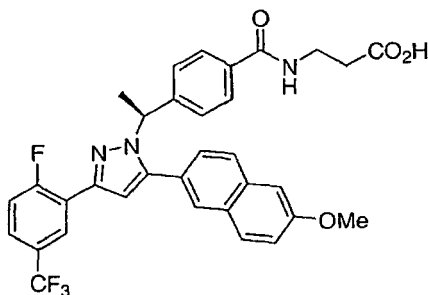
Etapa E N-(4-((1S)-1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoil)-β-alanina. Ácido 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoico (3,5 g, 6,76 mmol), clorhidrato de éster t-butílico de beta-alanina (3,7 g, 20 mmol), DIEA (3,53 ml, 20 mmol), y DMAP (40 mg, 5%) se disolvieron en

## ES 2 306 165 T3

DCM (50 ml), seguido de la adición de EDC HCl sólido (1,6 g, 8,1 mmol). Se añadió más EDC HCl (1,8 g) después de una hora. La reacción se completó en aproximadamente 3 horas según se controló mediante EMCL. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y esto se lavó con HCl 1 N 3 veces y salmuera 2 veces. El producto en bruto después se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-6% de acetato de etilo en DCM) proporcionando *N*-(4-((1*S*)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil)benzoil)-β-alaninato de *tert*-butilo en forma de una espuma seca. RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,36 (s, 9H); 1,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,76 (q, J = 6,9 Hz, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,21(d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,22(dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 1,9, 8,5 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,71(d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,81(d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,44 (t, J = 5,2 Hz, 1H).

El éster *t*-butílico se desprotegió en TFA-DCM (1:2, 200 ml) durante 30 minutos. La evaporación del disolvente y el secado a vacío dejó un residuo oleoso que se liofilizó a partir de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1, 200 ml) proporcionando *N*-(4-((1*S*)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1*H*-il]etil)benzoil)-β-alanina en forma de un polvo blanco. ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +12° (c 2, MeOH)) RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 2,47 (t, J = 7 Hz, 2H); 3,41 (q, J = 7 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,76 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, 2,6 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 1,7, 8,4 Hz, 1H); 7,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 8,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H). EM C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc.: 587,14; Obs. (M+1): 588,24

### Ejemplo 5



Etapa A 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo. Se suspendieron etilmalonato de potasio (10,2 g, 60 mmol), MgCl<sub>2</sub>(6,3 g, 66 mmol), y trietilamina (28 ml, 200 mmol) en acetato de etilo seco (200 ml) y se calentó a 40°C durante 15 horas. Se añadió una solución de cloruro de 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoilo (10 g, 44,1 mmol) en acetato de etilo (40 ml) lentamente (en aproximadamente una hora). Después de otra hora, la mezcla se trató con HCl 2 N (200 ml). La fase orgánica se lavó con 0,5 N HCl 2 veces, 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 veces, salmuera 2 veces, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente y el secado a vacío proporcionó 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo en forma de un aceite amarillo pálido. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,32\*; 4,00 (d, J<sub>F-H</sub> = 3 Hz, 2H); 4,21 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 5,8\*; 7,22\*; 7,29 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 7,66\*; 7,82 (br, 1H); 8,14\*; 8,24 (d, J = 6,4 Hz, 1H). La forma enol\* existe en aproximadamente el 35%.

Etapa B 4-((1*S*)-1-{3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo

3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo (3 g, 9,7 mmol) y trifluoroacetato de {(1*S*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidrazinio (2,64 g, 8,2 mmol) se calentaron en acetonitrilo seco (150 ml) a 85°C durante 8 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, 25% de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 4-((1*S*)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo en forma de un sólido blanco. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38(t, J = 7,1, 3H); 1,82 (d, 7,2 Hz, 3H); 3,81 (dd, J = 3 Hz, 23,9 Hz, 1H); 3,87 (dd, J = 3 Hz, 23,9 Hz, 1H); 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,60 (q, J = 7,2 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,66 (br, 1H); 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,25 (dd, J = 1,8 Hz, 6,4 Hz, 1H). EM C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Calc.: 422,13; Obs. (M+1): 423,09.

Etapa C 4-[(1*S*)-1-(3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)etil]benzoato de etilo

4-((1*S*)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil)benzoato de etilo (1,42 g, 3,36 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17,3 mmol) se disolvieron en THF (25 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió anhídrido triflico (1,1 ml, 6,6 mmol). El baño refrigerante se eliminó y mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, HCl 1 N 2 veces, y salmuera 2 veces. La cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub> 0-5% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 4-[(1*S*)-1-(3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)etil]benzoato de etilo en forma de un aceite

## ES 2 306 165 T3

incoloro. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 2,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,59 (q, J = 7,0 Hz, 1); 6,64 (d, J<sub>F-H</sub> = 3,5 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 9,7 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,59 (m, 1H); 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 8,38 (dd, J = 2,7 Hz, 6,7 Hz, 1H). EM C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S Calc.: 554,07; Obs. (M+1): 555,16.

5 Etapa D 4-*[(1S)-1-[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato de etilo*. 4-*[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato de etilo* (1,05 g, 1,90 mmol), ácido 6-metoxi-2-naftilborónico (0,43 g, 2,1 mmol), y trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) se disolvieron en DME (20 ml). Después de la desoxigenación (ciclos de vacío y N<sub>2</sub>) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (85 mg, 4% mol). La mezcla se desoxigenó de nuevo y se calentó en un reactor microondas a 100°C durante 15 minutos. La  
10 mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 5-20% de acetato de etilo en hexano) proporcionando 4-*[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato de etilo* en forma de gel incoloro. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,64 (q, J = 7,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J<sub>F-H</sub> = 4,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 2,5 Hz, 8,9 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 9,5  
15 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,48 (dd, J = 2,7 Hz, 6,8 Hz, 1H). EM C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calc.: 562,19; Obs. (M+1): 563,33.

20 Etapa E *Ácido 4-[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoico*. 4-*[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato de etilo* (2,87 g, 5,11 mmol) se disolvió en MeOH-dioxano (1:2, 60 ml) y se trató con N<sub>A</sub>OH (2,5 g, exceso) en agua (20 ml). La mezcla lentamente se aclaró al agitar, y se dejó toda la noche. La mezcla de reacción primero se concentró a -30 ml, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera 2 veces y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente y el secado a vacío proporcionó ácido 4-*[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoico* en forma de espuma seca incolora. RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,65 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 6,88 (d, J<sub>F-H</sub> = 4,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 2,5 Hz, 8,9 Hz, 1H); 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 1,8 Hz, 8,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,48 (dd, J = 2,9 Hz, 6,9 Hz, 1H). EM C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calc.: 534,16; Obs. (M+1): 535,17.  
30

Etapa F *N-(4-[(1S)-1-[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoil)-β-alanina*. Ácido 4-*[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoico* (2,93 g, 5,48 mmol), clorhidrato de éster t-butilico de beta-alanina (2,73 g, 15 mmol), y DIEA (3,5 ml, 20 mmol) se disolvieron en DMF (35 ml), seguido de la adición lenta de PyBOP (2,93 g, 5,62 mmol) en DMF (10 ml). La  
35 reacción se agitó durante 10 minutos, y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con HCl 1 N 2 veces, 5% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 veces, y salmuera 2 veces. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0-6% de acetato de etilo en DCM) proporcionando *N-(4-[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoil)-β-alaninato de terc-butilo* en forma de una espuma seca. RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (s, 9H); 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,80 (q, J = 6,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J<sub>F-H</sub> = 3,8 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,22 (dd, J = 2,6 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 2,6 Hz, 8,5 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 9,7 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 2,8 Hz, 6,6 Hz, 1H); 8,44 (t, J = 5,5 Hz, NH). EM C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc.: 661,26; Obs. (M+1): 662,29.  
40

45 El éster t-butilico se desprotegió con TFA-DCM (1:2, 300 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación y secado a vacío, el residuo se liofilizó a partir de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1, 300 ml) proporcionando *N-(4-[(1S)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoil)-β-alanina* en forma de un polvo fino. ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6° (c 2, MeOH)). RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,80 (q, J = 6,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J<sub>F-H</sub> = 3,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (dd, J = 2,8 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 2,0 Hz, 8,6 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 9,7 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 2,8 Hz, 6,9 Hz, 1H); 8,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H NH). EM C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc.: 605,19; Obs. (M+1): 606,32.  
50

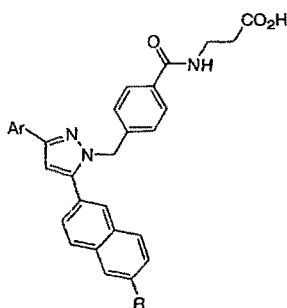
55 Siguiendo los procedimientos que se citan para los Ejemplos 1-5, se prepararon los compuestos que se enumeran en las Tablas 1-6.

60

65

## ES 2 306 165 T3

TABLA I



Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
6	3,5-diCF <sub>3</sub> Ph	H	Calc.: 611,16	A
			Obs.: 612,36	
7	3,5-diClPh	H	Calc.: 543,11	A
			Obs.: 544,28	
8	3,5-diClPh	MeO	Calc.: 573,12	A
			Obs.: 574,22	
9	4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 589,18	A
			Obs.: 590,26	
10	4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh	H	Calc.: 601,22	A
			Obs.: 602,38	
11	4-CF <sub>3</sub> ,2-PrOPh	MeO	Calc.: 631,23	A
			Obs.: 632,41	
12	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 627,09	A
			Obs.: 628,27	
13	4-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 643,15	A
			Obs.: 644,32	
14	4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 685,20	A
			Obs.: 686,36	
15	3-Cl, 2-EtOPh	MeO	Calc.: 583,19	B

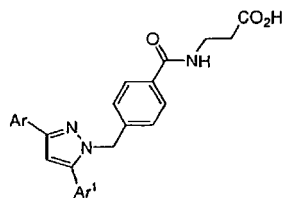
ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
			Obs.: 584,23	
16	4-Cl, 3-FPh	MeO	Calc.: 557,15	B
			Obs.: 558,18	
17	2,4-diFPh	MeO	Calc.: 541,18	B
			Obs.: 542,30	
18	2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 589,18	B
			Obs.: 590,21	
19	2-EtOPh	MeO	Calc.: 549,23	B
			Obs.: 550,27	
20	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	MeO	*	B
21	4-Cl, 2-EtOPh	MeO	*	B

\* Datos espectrométricos no disponibles. Datos de RMN de <sup>1</sup>H para el ejemplo 20 - RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 5,62 (s, 2H); 7,03 (d, J<sub>FH</sub> = 3,7 Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 8,1 Hz, 2H); 7,21 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,54(dd, J = 1,9, 8,5 Hz, 1 H); 7,60 (t, J = 9,6 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,98 (br s, 1H); 8,30 (dd, J = 2,7, 6,7 Hz, 1H); 8,45(t, NH, J = 5,6 Hz, 1H). Datos de RMN de <sup>1</sup>H para el ejemplo 21 - RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1,41(d, J = 6,8 Hz, 3H); 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,40 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,17 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 5,53 (s, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,05 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,21(dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1 H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,50 (br d, J = 8,5 Hz 1H); 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,92 (br s, 1H); 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,45(t, NH, J = 5,6 Hz, 1H).

ES 2 306 165 T3

TABLA 2



Ejemplo	Ar	Ar <sup>1</sup>	Datos de EMCL	Procedimiento
22	3,5-diClPh		Calc.: 627,09 Obs.: 628,27	A
23	4-CF <sub>3</sub> OPh		Calc.: 643,15 Obs.: 644,32	A
24	4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh		Calc.: 685,20 Obs.: 686,35	A
25	3,5-diClPh		*	A
26	3,5-diClPh		*	A

\* Datos espectrométricos no disponibles. Datos de RMN de <sup>1</sup>H para el ejemplo 25 - RMN (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2,45 (T, J = 7,1 HZ, 2H); 3,40 (Q, J = 6 HZ, 2H); 5,61 (S, 2H); 7,13 (D, J = 8,2 HZ, 2H); 7,35 (S, 1H); 7,57 (T, J = 1,9 HZ, 1H); 7,63 (BR D, J = 7,8 HZ, 1 H); 7,66 (T, J = 7,7 HZ, 1H); 7,72 (D, J = 8,2 HZ, 2H); 7,77 (DD, J = 1,7, 8,8 HZ, 1H); 7,92 (D, J = 1,9 HZ, 2H); 7,98 (D, J = 7,7 HZ, 1H); 8,15 (D, J = 8,8 HZ, 1H); 8,19 (BR S, 1H); 8,45 (T, NH, J = 5,6 HZ, 1H). Datos de RMN de <sup>1</sup>H para el ejemplo 26 - RMN (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2,45 (T, J = 7,1 HZ, 2H); 3,41 (Q, J = 7 HZ, 2H); 5,57 (S, 2H); 7,14 (D, J = 8,2 HZ, 2H); 7,39 (S, 1H); 7,58 (T, J = 1,9 HZ, 1H); 7,61 (BR D, J = 8,0 HZ, 1 H); 7,66 (T, J = 7,9 HZ, 1H); 7,76 (D, J = 8,3 HZ, 3H); 7,94 (D, J = 1,9 HZ, 2H); 8,02 (BR S, 1H); 8,04 (D, J = 8,1 HZ, 1H); 8,18 (D, J = 8,3 HZ, 1H); 8,47 (T, NH, J = 5,6 HZ,

## ES 2 306 165 T3

TABLA 3

5

10

15

20

25

30

35

40

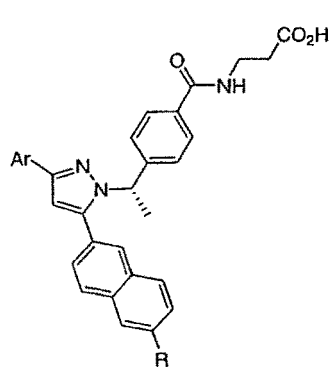
45

50

55

60

65



Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
27	4-Cl, 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 665,19 Obs.: 666,32	A
28	4-Cl, 2-PrOPh	MeO	Calc.: 611,22 Obs.: 612,03	A
29	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> Oph	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 691,13 Obs.: 691,88	A
30	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> Oph	MeO	Calc.: 637,16 Obs.: 638,12	A
31	3,5-diClPh	EtO	Calc.: 601,15 Obs.: 602,06	A
32	4-CF <sub>3</sub> Oph	MeO	Calc.: 603,20 Obs.: 604,10	A
33	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 625,11 Obs.: 626,16	A

ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
34	3,5-diClPh	Cl	Calc.: 591,09	A
			Obs.: 594,10	
35	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 675,14	A
			Obs.: 676,20	
36	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	Cl	Calc.: 641,11	A
			Obs.: 642,18	
37	3,4-diClPh	MeO	Calc.: 587,14	A
			Obs.: 588,19	
38	3,4-diClPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 641,11	A
			Obs.: 642,07	
39	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 637,16	A
			Obs.: 638,15	
40	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 691,13	A
			Obs.: 691,80	
41	3,4,5-triFPh	MeO	Calc.: 573,19	A
			Obs.: 574,17	
42	3,4,5-triFPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 627,16	A
			Obs.: 628,14	
43	3-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 603,20	A
			Obs.: 604,23	
44	3-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 657,17	A
			Obs.: 658,21	
45	3-Cl, 4-FPh	MeO	Calc.: 571,17	A
			Obs.: 572,28	
46	3-Cl, 4-FPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 625,14	A

ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
			Obs.: 626,21	
47	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	MeO	Calc.: 605,19	A
			Obs.: 606,31	
48	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 659,17	A
			Obs.: 660,26	
49	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	EtO	Calc.: 619,21	A
			Obs.: 620,29	
50	3-Cl, 4-FPh	EtO	Calc.: 585,18	A
			Obs.: 586,26	
51	3-Cl, 4-FPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 609,14	A
			Obs.: 610,28	
52	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	Calc.: 643,17	A
			Obs.: 644,31	
53	3,4,5-triFPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 611,17	A
			Obs.: 612,30	
54	3-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 641,17	A
			Obs.: 642,35	
55	3,4-diClPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 625,11	A
			Obs.: 626,28	
56	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	EtO	Calc.: 619,21	A
			Obs.: 620,25	
57	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 659,17	A
			Obs.: 660,21	
58	3,5-diClPh	OH	Calc.: 573,12	A
			Obs.: 574,18	

## ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
59	4-CF <sub>3</sub> , 2-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO	Calc.: 657,25	A
			Obs.: 658,22	
60	4-CF <sub>3</sub> , 2-EtOPh	MeO	Calc.: 631,23	A
			Obs.: 632,06	
61	4-CF <sub>3</sub> , 2-cPentOPh	MeO	Calc.: 671,26	A
			Obs.: 672,18	
62	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 675,14	A
			Obs.: 676,19	
63	3-Cl, 4-FPh	Cl	Calc.: 575,12	A
			Obs.: 576,20	
64	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	Cl	Calc.: 609,14	A
			Obs.: 610,20	
65	3,4,5-triFPh	Cl	Calc.: 577,14	A
			Obs.: 578,20	
66	3-CF <sub>3</sub> OPh	Cl	Calc.: 607,15	A
			Obs.: 608,20	
67	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	Cl	Calc.: 641,11	A
			Obs.: 642,20	
68	3,4-diClPh	Cl	Calc.: 591,09	A
			Obs.: 594,20	
69	3, 4-diFPh	MeO	Calc.: 555,20	B
			Obs.: 556,29	
70	5-Cl, 2-FPh	MeO	Calc.: 571,17	A
			Obs.: 572,20	
71	5-Cl, 2-FPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 625,14	A

ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
			Obs.: 626,20	
72	3-Cl, 4-MeOPh	MeO	Calc.: 583,19	A
			Obs.: 584,20	
73	3-Cl, 4-EtOPh	MeO	Calc.: 597,20	A
			Obs.: 598,20	
74	3-Cl, 4-PrOPh	MeO	Calc.: 611,22	A
			Obs.: 612,30	
75	3-Cl, 4-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO	Calc.: 623,22	A
			Obs.: 624,30	
76	3-Cl, 4-cPentOPh	MeO	Calc.: 637,23	A
			Obs.: 638,30	
77	5-Cl, 2-MeOPh	MeO	Calc.: 583,19	A
			Obs.: 584,14	
78	5-Cl, 2-EtOPh	MeO	Calc.: 597,2	A
			Obs.: 598,21	
79	5-Cl, 2-PrOPh	MeO	Calc.: 611,22	A
			Obs.: 612,19	
80	5-Cl, 2-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO	Calc.: 623,22	A
			Obs.: 624,19	
81	5-Cl, 2-cPentOPh	MeO	Calc.: 637,23	A
			Obs.: 638,22	
82	2,5-diClPh	MeO	Calc.: 587,14	B
			Obs.: 588,31	
83	2,3,5-triClPh	MeO	Calc.: 621,10	B
			Obs.: 622,20	

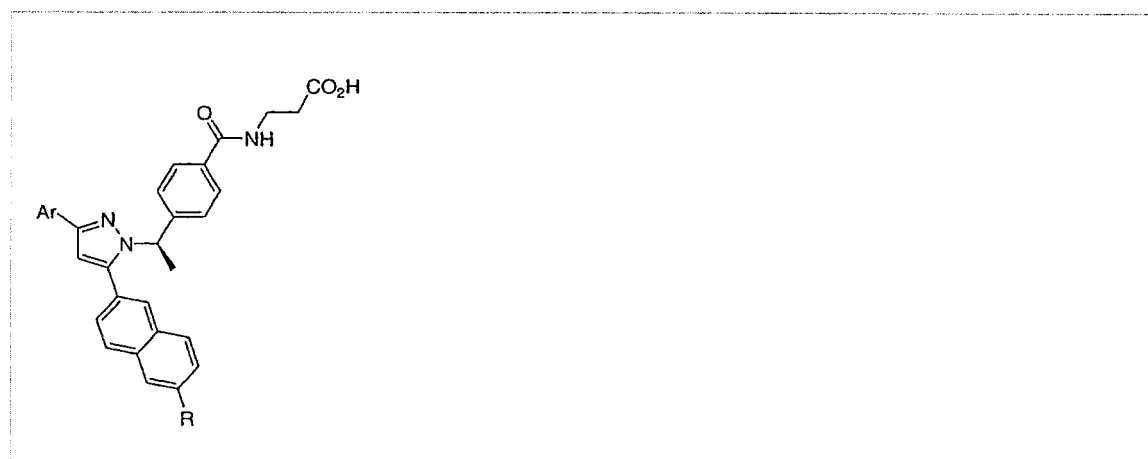
ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
5 84	3-Cl, 4-MeOPh	Cl	Calc.: 587,14	A
			Obs.: 588,20	
10 85	3-Cl, 4-EtOPh	Cl	Calc.: 601,15	A
			Obs.: 602,20	
15 86	3-Cl, 4-PrOPh	Cl	Calc.: 615,17	A
			Obs.: 616,00	
20 87	3-Cl, 4-cPrCH <sub>2</sub> OPh	Cl	Calc.: 627,17	A
			Obs.: 628,20	
25 88	3-Cl, 4-cPentOPh	Cl	Calc.: 641,18	A
			Obs.: 642,20	
30 89	3-CF <sub>3</sub> Ph	Cl	Calc.: 587,20	B
			Obs.: 588,39	
35 90	2,5-diFPh	MeO	Calc.: 555,20	A
			Obs.: 556,25	
40 91	2,5-diFPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 609,17	A
			Obs.: 610,24	
45 92	2,4,5-triFPh	MeO	Calc.: 573,19	A
			Obs.: 574,30	
50 93	2,4,5-triFPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 627,16	A
			Obs.: 628,20	
55 94	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	Cl	Calc.: 609,14	A
			Obs.: 610,30	
60 95	4-Cl, 2-MeOPh	MeO	Calc.: 583,19	A
			Obs.: 584,30	
65 96	4-Cl, 2-EtOPh	MeO	Calc.: 597,20	A

ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	PROCEDIMIENTO
			Obs.: 598,30	
97	4-Cl, 2-cPentOPh	MeO	Calc.: 637,23	A
			Obs.: 638,40	
98	4-Cl, 2-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO	Calc.: 623,22	A
			Obs.: 624,30	
99	4-Cl, 2-PrOPh	Cl	Calc.: 615,17	A
			Obs.: 616,30	

TABLA 4



Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
100	4-Cl, 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 665,19	A
			Obs.: 666,32	
101	4-Cl, 2-PrOPh	MeO	Calc.: 611,22	A
			Obs.: 612,37	
102	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O	Calc.: 691,13	A
			Obs.: 691,90	
103	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 637,16	A
			Obs.: 638,16	
104	3,5-diClPh	MeO	Calc.: 587,14	B

ES 2 306 165 T3

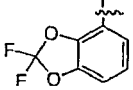
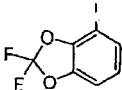
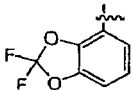
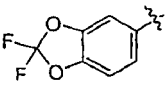
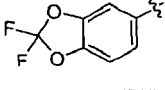
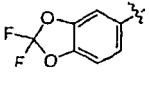
Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
			Obs.: 588,26	
105	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub>	Calc.: 625,11	A
			Obs.: 626,28	
106	2,5-diClPh	MeO	Calc.: 587,14	B
			Obs.: 588,31	
107	2,3,5-diClPh	MeO	Calc.: 621,10	B
			Obs.: 622,20	

TABLA 5

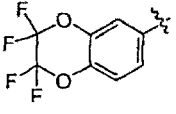
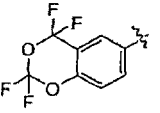
Ejemplo	Ar	R	Estereoquímica	Datos de EMCL	Procedimiento
108	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub> O	S	Calc.: 641,11	A
				Obs.: 642,21	
109	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub> O	R	Calc.: 641,11	A
				Obs.: 642,21	
110	4-Cl, 2- PrOPh	CF <sub>3</sub> O	S	Calc.: 665,19	A
	Obs.: 666,31				
111	4-Cl, 2- PrOPh	CF <sub>3</sub> O	R	Calc.: 665,19	A
	Obs.: 666,31				
112	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub>	racémico	Calc.: 625,11	A
				Obs.: 625,91	



ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
120		CF <sub>3</sub> O	Calc.: 653,16 Obs.: 654,17	A
121		MeO	Calc.: 599,19 Obs.: 600,23	A
122		H	Calc.: 569,18 Obs.: 570,18	A
123		MeO	Calc.: 599,19 Obs.: 600,20	A
124		H	Calc.: 569,18 Obs.: 570,20	A
125		CF <sub>3</sub> O	Calc.: 653,16 Obs.: 654,23	A
126	4-ClPh	MeO	Calc.: 553,18 Obs.: 554,02	B
127	4- <sup>t</sup> BuPh	MeO	Calc.: 575,28 Obs.: 576,12	B
128	3-F, 4-EtOPh	MeO	Calc.: 581,23 Obs.: 582,31	B
129	3-F, 4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 621,19 Obs.: 622,26	B
130	3,5-diFPh	MeO	Calc.: 555,20 Obs.: 556,15	B

## ES 2 306 165 T3

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
5 131	4-FPh	MeO	Calc.: 537,21	B
			Obs.: 538,16	
10 132	3-EtOPh	MeO	Calc.: 563,24	B
			Obs.: 564,29	
15 133	3-Me, 4-FPh	MeO	Calc.: 551,2	B
			Obs.: 552,20	
20 134	3-F, 4-MeO	MeO	Calc.: 567,22	B
			Obs.: 568,17	
25 135		MeO	Calc.: 649,18	B
			Obs.: 650,24	
30 136		MeO	Calc.: 649,18	B
			Obs.: 650,10	
35 137	2-i-PrOPh	MeO	Calc.: 577,26	B
			Obs.: 578,0	
40 138	2-MeO, 4-FPh	MeO	Calc.: 567,22	B
			Obs.: 568,20	
45 139	3-ClPh	MeO	Calc.: 553,18	B
			Obs.: 554,15	
50 140	2,4-diFPh	MeO	Calc.: 555,20	B
			Obs.: 556,30	
55 141	4-Cl, 3-FPh	MeO	Calc.: 571,17	B
			Obs.: 572,28	
60 142	2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 603,20	B

65

Ejemplo	Ar	R	Datos de EMCL	Procedimiento
			Obs.: 604,32	
143	2-FPh	MeO	Calc.: 537,21	B
			Obs.: 538,33	
144	3-Cl, 4-CF <sub>3</sub> Ph	MeO	Calc.: 621,16	B
			Obs.: 622,29	
145	3-MePh	MeO	Calc.: 533,23	B
			Obs.: 534,35	
146	3-Cl, 4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	Calc.: 637,16	B
			Obs.: 638,23	
147	4-Me, 2-MeOPh	MeO	Calc.: 563,24	B
			Obs.: 564,31	
148	5-F, 2-MeO	MeO	Calc.: 567,22	B
			Obs.: 568,28	
149	2,4-diClPh	MeO	Calc.: 587,14	B
			Obs.: 588,21	

### Ensayos biológicos

La capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la unión de glucagón y su utilidad en el tratamiento o prevención de diabetes mellitus de tipo 2 y las afecciones relacionadas puede demostrarse mediante los siguientes ensayos *in vitro*.

#### *Ensayo de unión del receptor de glucagón*

Se mantuvo una línea celular estable de CHO (ovario de hámster chino) que expresaba el receptor de glucagón humano clonado tal como se ha descrito (Chicchi y cols. *J Biol Chem* 272, 7765-9(1997); Cascieri y cols. *J Biol Chem* 274, 8694-7(1999)). Para determinar la afinidad de unión antagonista de los compuestos, se incubaron 0,002 mg de membranas celulares de estas células con <sup>125</sup>I-glucagón (New England Nuclear, MA) en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl 5 mM, EDTA 2 mM, 12% de glicerol, y 0,200 mg de perlas PVT SPA recubiertas con WGA (Amersham), +/- compuestos o glucagón sin marcar 0,001 MM. Después de 4-12 horas incubación a temperatura ambiente, se determinó la radioactividad unida a las membranas celulares en un contador de detección de la emisión radioactiva (Wallac-Micrabeta). Los datos se analizaron usando el programa de software Prism de GraphPad. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon usando análisis de regresión no lineal asumiendo competición por un sitio único. Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos de la invención generalmente están en el intervalo desde un mínimo de aproximadamente 1 nM hasta un máximo de aproximadamente 500 nM, y así son de utilidad como antagonistas de glucagón.

#### *Inhibición de la formación de AMPc intracelular estimulada por glucagón*

Se recolectaron células de CHO en crecimiento exponencial que expresaban el receptor de glucagón humano con la ayuda de medio de disociación sin enzimas (Specialty Media), sedimentados a velocidad baja, y se resuspendió en el Tampón de estimulación celular incluido en el kit Flash Plate AMPc (New England Nuclear, SMP0004A). Se

## ES 2 306 165 T3

preparó el ensayo de adenilato ciclasa según las instrucciones del fabricante. En resumen, los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre en DMSO y se añadieron a células a una concentración final de DMSO de 5%. Las células preparadas del modo anterior se preincubaron en placas ultrarrápidas recubiertas con anticuerpos contra AMPc (NEN) en presencia de compuestos o de controles de DMSO durante 30 minutos, y después se estimularon con glucagón (250 pM) durante otros 30 minutos. La estimulación celular se detuvo mediante la adición de una cantidad igual de un tampón de detección que contenía tampón de lisis así como marcador AMPc marcado con <sup>125</sup>I (NEN). Después de 3 horas de incubación a temperatura ambiente se determinó la radioactividad unida en un escintilómetro de líquidos (TopCount-Packard Instruments). La actividad basal (100% de inhibición) se determinó usando el control de DMSO mientras que la inhibición del 0% se definió como la cantidad de pmol de AMPc producida por glucagón 250 pM.

5  
10

15

20

25

30

35

40

45

50

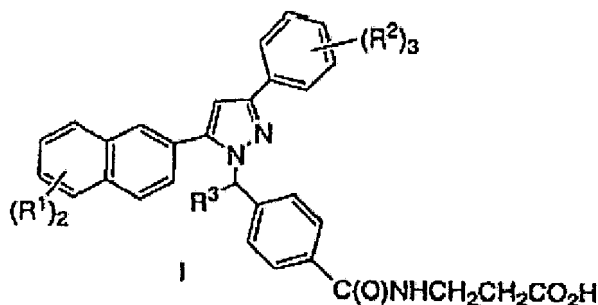
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada  $R^1$  es H o se selecciona a partir del grupo constituido por

(a) halo, OH,  $CO_2R^4$ , CN,  $SO_pR^5$  o  $NO_2$ ,

(b) alquilo  $C_{1-6}$  u O-alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2)  $CO_2R^4$ ; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo  $CO_2R^4$ , CN, S(O) $_pR^5$ ,  $NO_2$  o  $C(O)NR^6R^7$ , (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi  $C_{1-10}$ , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o  $CO_2R^4$ ;

cada  $R^2$  se selecciona a partir de  $R^1$  tal como se define anteriormente, o 2 grupos  $R^2$  pueden tomarse conjuntamente representando una estructura cíclica condensada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

$R^3$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , y

$R^5$  representa un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por: alquilo  $C_{1-10}$ , Arilo o Ar-alquilo  $C_{1-10}$ ;

$R^6$  y  $R^7$  cada uno independientemente representan H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

p es 0, 1 ó 2;

y “arilo” y “Ar” se refieren a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

un  $R^1$  es H y el otro es H o se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) halo, OH,  $CO_2R^4$ , CN,  $SO_pR^5$  o  $NO_2$ , (b) alquilo  $C_{1-6}$  u O-alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2)  $CO_2R^4$ ; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo  $CO_2R^4$ , CN, S(O) $_pR^5$ ,  $NO_2$  o  $C(O)NR^6R^7$ , (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi  $C_{1-10}$ , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o  $CO_2R^4$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que un  $R^1$  es H y el otro es H o se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) halo u OH; y (b) alquilo  $C_{1-4}$  u O-alquilo  $C_{1-4}$ , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-3 grupos halo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que cada  $R^2$  representa H o se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) halo que se selecciona a partir de Cl y F, (b) alquilo  $C_{1-6}$  u O-alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos  $R^2$  tomados conjuntamente representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:  $R^3$  representa H o metilo.

## ES 2 306 165 T3

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

un R<sup>1</sup> es H y el otro es H o se selecciona a partir del grupo constituido por:

5 (a) halo, OH, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, SO<sub>p</sub>R<sup>5</sup> o NO<sub>2</sub>,

(b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; (3) fenilo opcionalmente sustituido de la forma siguiente: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, S (O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub> o C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C<sub>1-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 grupos halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

15 cada R<sup>2</sup> representa H o se selecciona a partir del grupo constituido por: (a) halo que se selecciona a partir de Cl y F, (b) alquilo C<sub>1-6</sub> u O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R<sup>2</sup> tomados conjuntamente representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F; y

R<sup>3</sup> representa H o metilo;

20 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> representa un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C<sub>1-10</sub>, Arilo o Ar-alquilo C<sub>1-10</sub>;

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno independientemente representan H o alquilo C<sub>1-3</sub>, y p es 0, 1 ó 2.

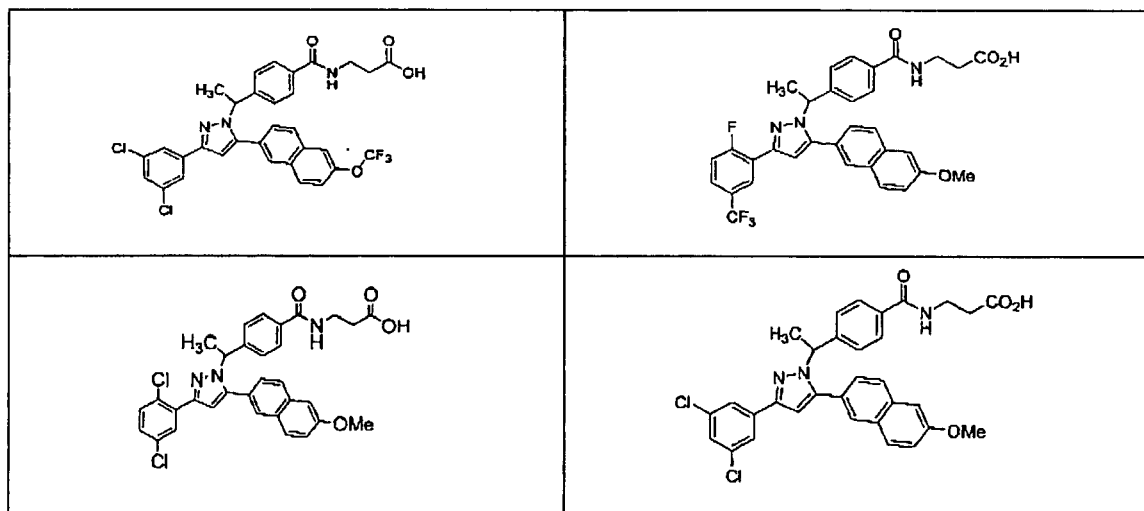
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que un R<sup>1</sup> representa H y el otro se selecciona a partir de Cl, F, CF<sub>3</sub> u O-alquilo C<sub>1-3</sub>;

30 R<sup>2</sup> representa halo, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub> u OCF<sub>3</sub>, y

R<sup>3</sup> es H o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona a partir de las siguientes tablas:

35



55

60

65

ES 2 306 165 T3

TABLA 1

5

10

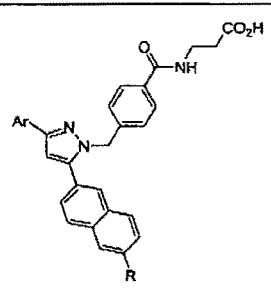
15

20

25

30

35



Ar	R	Ar	R
3,5-diCF <sub>3</sub> Ph	H	3,5-diClPh	H
3,5-diClPh	MeO	4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO
4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh	H	4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh	MeO
3,5-diClPh	CF <sub>3</sub> O	4-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O
4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	3-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 3-FPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	2-EtOPh	MeO
2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO

TABLA 2

40

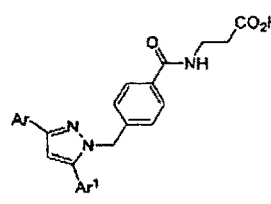
45

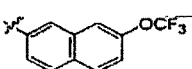
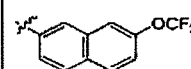
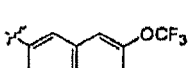
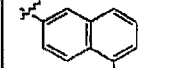
50

55

60

65



Ar	Ar <sup>1</sup>	Ar	Ar <sup>1</sup>
3,5-diClPh		4-CF <sub>3</sub> OPh	
4-CF <sub>3</sub> , 2-PrOPh		3,5-diClPh	

ES 2 306 165 T3

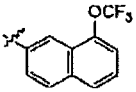
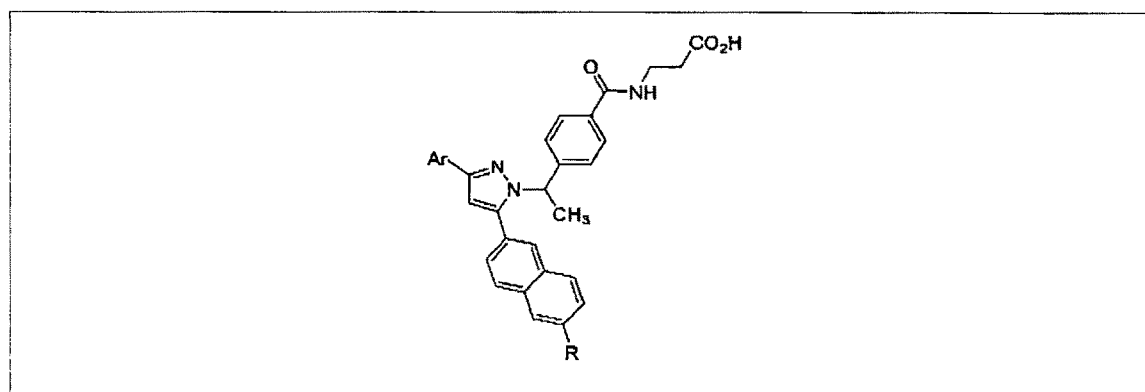
Ar	Ar <sup>1</sup>	Ar	Ar <sup>1</sup>
3,5-diClPh			

TABLA 3



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO
3,5-diClPh	EtO	4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO
3,5-diClPh	CF <sub>3</sub>	3,5-diClPh	Cl
5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	Cl
3,4-diClPh	MeO	3,4-diClPh	CF <sub>3</sub> O
4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O
3,4,5-triFPh	MeO	3,4,5-triFPh	CF <sub>3</sub> O
3-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	3-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O
3-Cl, 4-FPh	MeO	3-Cl, 4-FPh	CF <sub>3</sub> O
2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	MeO	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	CF <sub>3</sub> O
2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	EtO	3-Cl, 4-FPh	EtO
3-Cl, 4-FPh	CF <sub>3</sub>	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	CF <sub>3</sub>
3,4,5-triFPh	CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>

## ES 2 306 165 T3

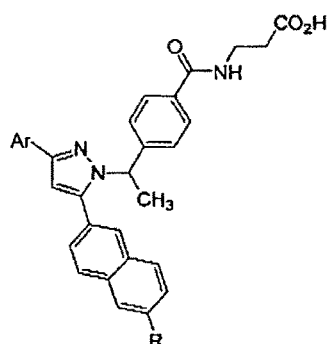
	Ar	R	Ar	R
5	3,4-diClPh	CF <sub>3</sub>	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	EtO
	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	CF <sub>3</sub> O	3,5-diClPh	OH
10	4-CF <sub>3</sub> , 2-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO	4-CF <sub>3</sub> , 2-EtOPh	MeO
	4-CF <sub>3</sub> , 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>
15	3-Cl, 4-FPh	Cl	2-F, 4-CF <sub>3</sub> Ph	Cl
	3,4,5-triFPh	Cl	3-CF <sub>3</sub> QPh	Cl
	4-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	Cl	3,4-diClPh	Cl
20	3,4-diFPh	MeO	5-Cl, 2-FPh	MeO
	5-Cl, 2-FPh	CF <sub>3</sub> O	3-Cl, 4-MeOPh	MeO
25	3-Cl, 4-EtOPh	MeO	3-Cl, 4-PrOPh	MeO
	3-Cl, 4-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO	3-Cl, 4-cPentOPh	MeO
30	5-Cl, 2-MeOPh	MeO	5-Cl, 2-EtOPh	MeO
	5-Cl, 2-PrOPh	MeO	5-Cl, 2-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO
35	5-Cl, 2-cPentOPh	MeO	2,5-diClPh	MeO
	2,3,5-triClPh	MeO	3-Cl, 4-MeOPh	Cl
40	3-Cl, 4-EtOPh	Cl	3-Cl, 4-PrOPh	Cl
	3-Cl, 4-cPrCH <sub>2</sub> OPh	Cl	3-Cl, 4-cPentOPh	Cl
45	3-CF <sub>3</sub> Ph	Cl	2,5-diFPh	MeO
	2,5-diFPh	CF <sub>3</sub> O	2,4,5-triFPh	MeO
	2,4,5-triFPh	CF <sub>3</sub> O	2-F, 5-CF <sub>3</sub> Ph	Cl
50	4-Cl, 2-MeOPh	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO
	4-Cl, 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-cPrCH <sub>2</sub> OPh	MeO
55	4-Cl, 2-PrOPh	Cl		

60

65

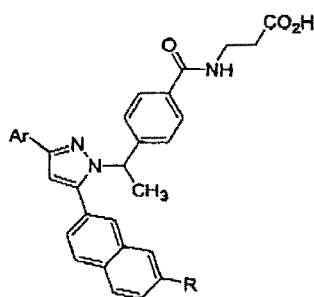
ES 2 306 165 T3

TABLA 4



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO
3,5-diClPh	MeO	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub>
2,5-diClPh	MeO	2,3,5-diClPh	MeO

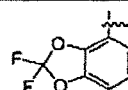
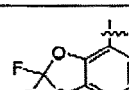
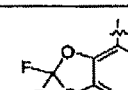
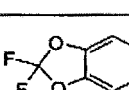
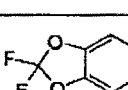
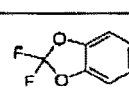
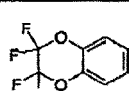
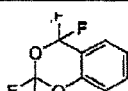
TABLA 5



Ar	R	Ar	R
3,5-diClPh	CF <sub>3</sub> O	3,5-diClPh	CF <sub>3</sub> O
4-Cl, 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O	4-Cl, 2-PrOPh	CF <sub>3</sub> O
3,5-diClPh	CF <sub>3</sub>	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub>
5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	CF <sub>3</sub> O		

ES 2 306 165 T3

TABLA 6

5	Ar	R	Ar	R
	3,5-diClPh	H	4-CF <sub>3</sub> OPh	H
10	4-CF <sub>3</sub> OPh	EtO	4-Cl, 2-PrOPh	H
	5-Cl, 2-CF <sub>3</sub> OPh	H		CF <sub>3</sub> O
15		MeO		H
20		MeO		H
25		CF <sub>3</sub> O	4-ClPh	MeO
	4- <sup>t</sup> BuPh	MeO	3-F, 4-EtOPh	MeO
30	3-F <sub>2</sub> 4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO	3,5-diFPh	MeO
	4-FPh	MeO	3-EtOPh	MeO
35	3-Me, 4-FPh	MeO	3-F, 4-MeO	MeO
40		MeO		MeO
	2-i-PrOPh	MeO	2-MeO, 4-FPh	MeO
45	3-ClPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
	4-Cl, 3-FPh	MeO	2-CF <sub>3</sub> OPh	MeO
50	2-FPh	MeO	3-Cl; 4-CF <sub>3</sub> Ph	MeO
	3-MePh	MeO	3-Cl, 4-CF <sub>3</sub> OPh	MeO
55	4-Me, 2-MeOPh	MeO	5-F, 2-MeO	MeO
	2,4-diClPh	MeO		

60 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

ES 2 306 165 T3

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona a partir de la siguiente tabla:

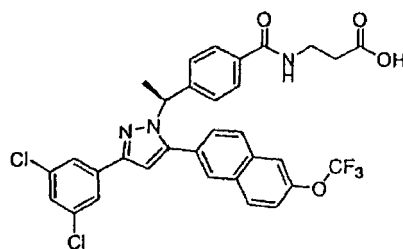
5 10		
15 20		

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la estructura:

30



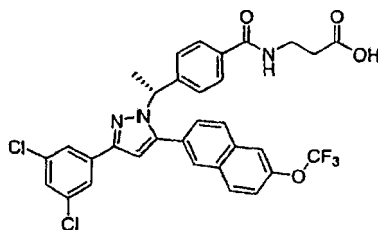
35

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la estructura:

45



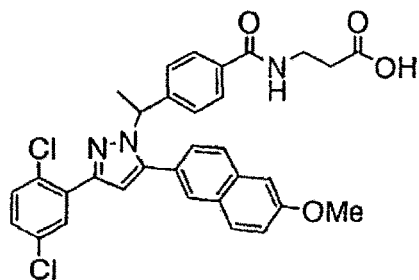
50

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la estructura

60

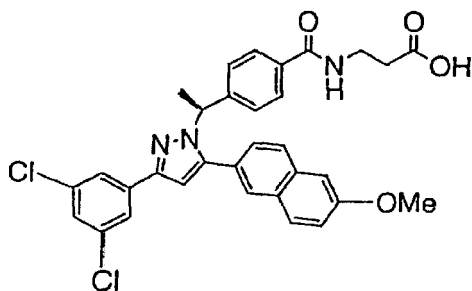


65

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la estructura

5

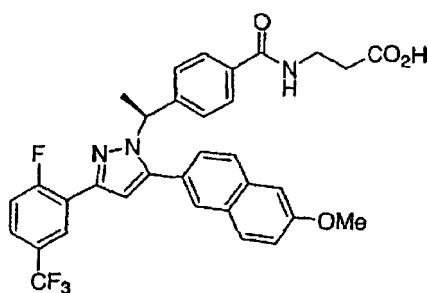


10

15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la estructura:

20



25

30

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

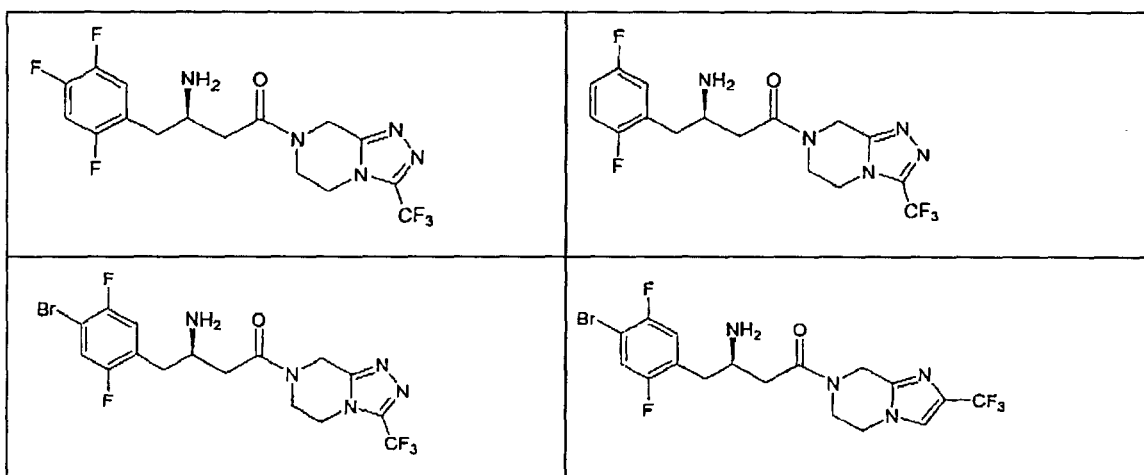
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que además comprende uno o más principio activos adicionales que se seleccionan a partir de:

40 un inhibidor de DPP-IV que se selecciona a partir del grupo constituido por:

45



60

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

metformina;

65

simvastatina;

atorvastatina;

## ES 2 306 165 T3

ezetimiba;

pioglitazona; y

5 *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para usar en el tratamiento o para retrasar el inicio de diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero.

10 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para usar en el tratamiento o para retrasar el inicio de una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los  
15 que la resistencia a la insulina sea un componente, en un paciente mamífero.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para usar en el tratamiento de una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL,  
20 niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero, combinado con una estatina que se selecciona a partir de simvastatina y atorvastatina.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para usar en reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis o retrasar el inicio de aterosclerosis en un paciente humano, combinado con ezetimiba.  
25

21. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 o una afección que se selecciona a partir del grupo constituido por: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL,  
30 (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente, en un paciente mamífero.

35

40

45

50

55

60

65