

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 600**

51 Int. Cl.:

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 249/16** (2006.01)

**A61K 31/4192** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2021 PCT/GB2021/050638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2021 WO21181122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2021 E 21713103 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 4117784**

54 Título: **Compuestos moduladores de GPR52**

30 Prioridad:

**13.03.2020 GB 202003668**

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

**16.12.2024**

73 Titular/es:

**NXERA PHARMA UK LIMITED (100.0%)  
Granta Park, Great Abington  
Cambridge, Cambridgeshire CB21 6DG, GB**

72 Inventor/es:

**BUCKNELL, SARAH JOANNE;  
WATSON, STEPHEN PAUL y  
O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 992 600 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

Compuestos moduladores de GPR52

- 5 Esta solicitud se refiere a compuestos novedosos y a su uso como moduladores del receptor acoplado a proteína G 52 (GPR52). Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que están implicados los receptores GPR52 o en las que puede ser beneficiosa la modulación de receptores GPR52. La solicitud también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a la fabricación y al uso de estos compuestos y estas composiciones en la  
10 prevención o el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores GPR52 o en las que puede ser beneficiosa la modulación de receptores GPR52.

## Antecedentes de la invención

- 15 El receptor acoplado a proteína G 52 (GPR52) es un receptor huérfano acoplado a proteínas G constitutivamente activo que tiene una alta expresión en el cuerpo estriado y la corteza. En el cuerpo estriado, GPR52 se expresa exclusivamente en las neuronas espinosas de tamaño medio que expresan receptores D2 de dopamina, y en la corteza se encuentra en neuronas piramidales corticales que expresan receptores D1 de dopamina (Komatsu *et al.*, 2014, PLoS One 9:e90134). Basándose en su localización y acoplamiento funcional, se propone que GPR52  
20 desempeña un papel en la modulación de dopamina frontoestriatal y límbica y, por tanto, puede tener utilidad en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Se cree que los agonistas de GPR52 son particularmente relevantes para el tratamiento de esquizofrenia, donde se plantea la hipótesis de que mejoran la capacidad intelectual y los síntomas negativos indirectamente al potencial la señalización de D1, pero alivian los síntomas positivos a través de la inhibición de la señalización mediada por D2 en el cuerpo estriado.

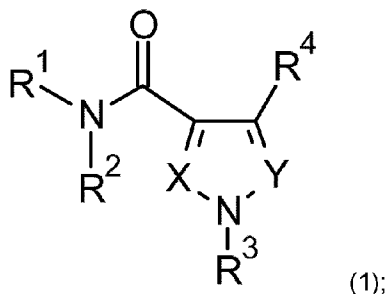
- 25 Los agonistas de GPR52 podrían usarse para tratar trastornos psiquiátricos relacionados con la disfunción de las vías mesolímbica y mesocortical. Los ejemplos incluyen el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico), trastorno bipolar, trastornos de adicción/control de impulsos y trastornos del espectro autista. También podrían tratarse los síntomas neuropsiquiátricos (por ejemplo, psicosis, anhedonia, inquietud, etc.) de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc.) mediante los agonistas de GPR52. La expresión de GPR52 en la hipófisis y el hipotálamo sugiere su utilidad como moduladores de GPR52 en trastornos hipofisarios e hipotalámicos, y existen evidencias preclínicas (Xiong *et al.*, 2016, documento WO2016/176571) que sugieren que los agonistas de GPR52 podrían ser útiles en el tratamiento de hiperprolactinemia.

- El documento WO2019/053090 da a conocer compuestos de difenilo como activadores de vías de factores de crecimiento.

## 40 La invención

- La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como moduladores del receptor acoplado a proteína G 52 (GPR52).

- 45 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (1):



- 50 o una sal del mismo, en la que;

X es N o CR<sup>5</sup>;

Y es N o CR<sup>6</sup>;

- 55 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente

sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un átomo de O que no está directamente unido al N o unido a un átomo de carbono que está directamente unido al N; o R<sup>1</sup> se une a R<sup>2</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

5

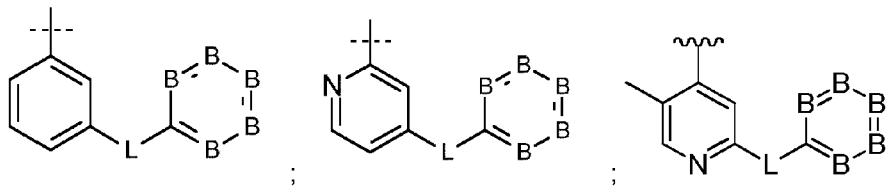
R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor; o R<sup>2</sup> se une a R<sup>1</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

10

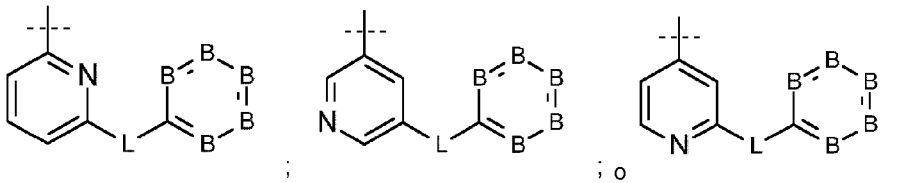
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O;

15

R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula:



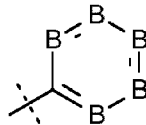
20



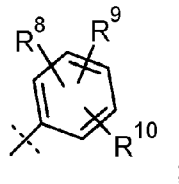
L es CH<sub>2</sub> o CHO;

el grupo:

25



es:



30

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos.

35

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como moduladores de GPR52. Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agonistas de GPR52. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en la fabricación de medicamentos. Los compuestos o medicamentos pueden ser para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos en los que están implicados los receptores GPR52. Los compuestos o medicamentos pueden ser para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos en los que puede ser beneficiosa la modulación de receptores GPR52. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos; trastornos neuropsiquiátricos; trastornos neurodegenerativos; trastornos psicóticos; trastornos cognitivos; trastornos neurocognitivos; trastornos extrapiramidales; trastornos del movimiento; trastornos motores; trastornos de movimientos hiperclónicos;

40

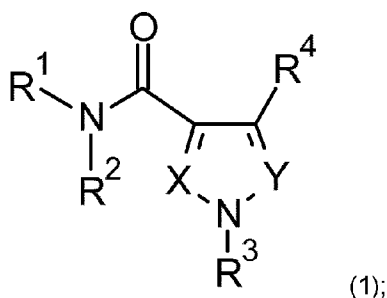
45

- 5 catatonía; trastornos del estado de ánimo; trastornos depresivos; trastornos de ansiedad; trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); trastornos del espectro autista; trastornos depresivos; trastornos hipotalámicos; trastornos hipofisarios; trastornos relacionados con la prolactina; trastornos relacionados con traumatismos o factores estresantes; trastornos disruptivos, del control de los impulsos o de la conducta; trastornos por ciclo de sueño y vigilia; trastornos relacionados con sustancias; trastornos adictivos; trastornos conductuales; hipofrontalidad; anomalías en la vía tuberoinfundibular, mesolímbica, mesocortical o nigroestriatal; actividad disminuida en el cuerpo estriado; disfunción cortical; disfunción neurocognitiva o afecciones o síntomas relacionados con la misma.
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos de adicción/control de impulsos, trastornos del espectro autista, psicosis, anhedonia, inquietud, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia
- 15 frontotemporal, síndrome de Tourette, hiperprolactinemia, adenoma hipofisario, prolactinoma, craneofaringioma, enfermedad de Cushing, diabetes insípida, tumores no funcionantes, obesidad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), acatisia y movimientos asociados, atetosis, ataxia, balismo, hemibalismo, corea, coreoatosis, discinesia, discinesia tardía, discinesia inducida por neurolépticos, mioclonía, trastorno del movimiento en espejo, discinesia paroxística cinesigénica, síndrome de las piernas inquietas, espasmos, trastorno de movimientos
- 20 estereotípicos, estereotipia, trastorno de tic, temblor, enfermedad de Wilson, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias o medicamentos, delirio esquizofrénico, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora macroscópicamente desorganizada o anómala, catatonía, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno
- 25 bipolar inducido por sustancias o medicamentos y trastornos relacionados, trastorno bipolar y trastornos relacionados debidos a otra afección médica, trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos, trastornos de ansiedad debidos a otra afección
- 30 médica, delirio confusional, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo menor, amnesia, demencia, trastorno del desarrollo de la coordinación, trastorno de movimientos estereotípicos, un efecto posterior a un accidente cerebrovascular, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, expresión emocional disminuida, abulia, alogia y asocialidad.

### 35 Descripción detallada de la invención

- La invención se refiere a compuestos novedosos. La invención también se refiere al uso de compuestos novedosos como moduladores del receptor GPR52. La invención se refiere además al uso de compuestos
- 40 novedosos en la fabricación de medicamentos para su uso como moduladores de GPR52. Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agonistas de GPR52. Los compuestos o medicamentos pueden ser para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos en los que están implicados los receptores GPR52. Los compuestos o medicamentos pueden ser para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos en los que puede ser beneficiosa la modulación de receptores GPR52.
- 45 La invención se refiere además a compuestos, composiciones y medicamentos que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos; trastornos neuropsiquiátricos; trastornos neurodegenerativos; trastornos psicóticos; trastornos cognitivos; trastornos neurocognitivos; trastornos extrapiramidales; trastornos del movimiento; trastornos motores; trastornos de movimientos hipercinéticos; catatonía; trastornos del estado de ánimo; trastornos depresivos; trastornos de ansiedad; trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); trastornos del
- 50 espectro autista; trastornos depresivos; trastornos relacionados con la prolactina; trastornos relacionados con traumatismos o factores estresantes; trastornos disruptivos, del control de los impulsos o de la conducta; trastornos por ciclo de sueño y vigilia; trastornos relacionados con sustancias; trastornos adictivos; trastornos conductuales; hipofrontalidad; anomalías en la vía tuberoinfundibular, mesolímbica, mesocortical o nigroestriatal; actividad disminuida en el cuerpo estriado; disfunción cortical; disfunción neurocognitiva o afecciones o síntomas
- 55 relacionados con la misma.

La invención proporciona un compuesto de fórmula (1):



o una sal del mismo, en la que;

5 X es N o CR<sup>5</sup>;

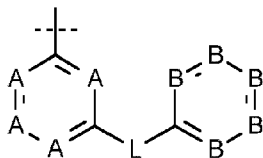
Y es N o CR<sup>6</sup>;

10 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un átomo de O que no está directamente unido al N o unido a un átomo de carbono que está directamente unido al N; o R<sup>1</sup> se une a R<sup>2</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

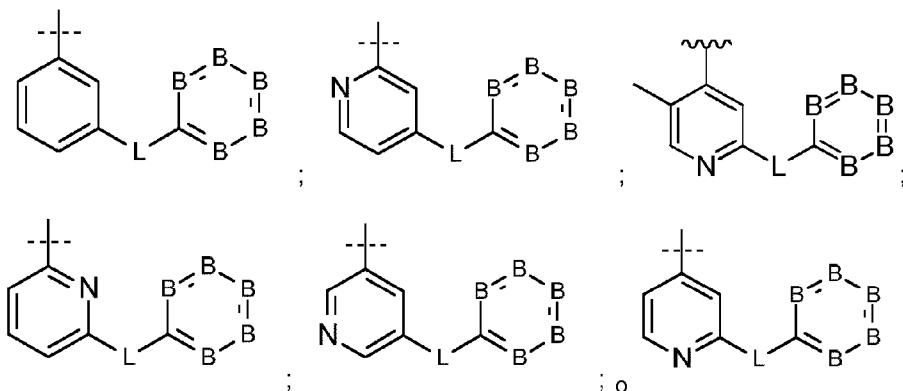
15 R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor; o R<sup>2</sup> se une a R<sup>1</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O;

25 R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula:

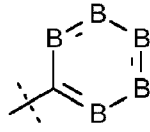


30 en la que, cada A es independientemente N o CR<sup>7</sup>, de manera que R<sup>3</sup> es:

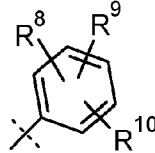


35 L es CH<sub>2</sub> o CHOH;

el grupo:



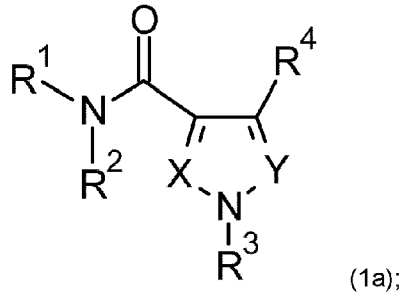
es:



5 ;

10  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que un átomo del grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos.

También se proporciona un compuesto de fórmula (1a):



15 o una sal del mismo, en la que;

X es N o  $CR^5$ ;

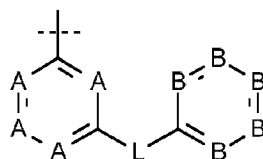
20 Y es N o  $CR^6$ ;

25  $R^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en el que un átomo del grupo alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$  puede estar opcionalmente reemplazado por O; o  $R^1$  se une a  $R^2$  para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

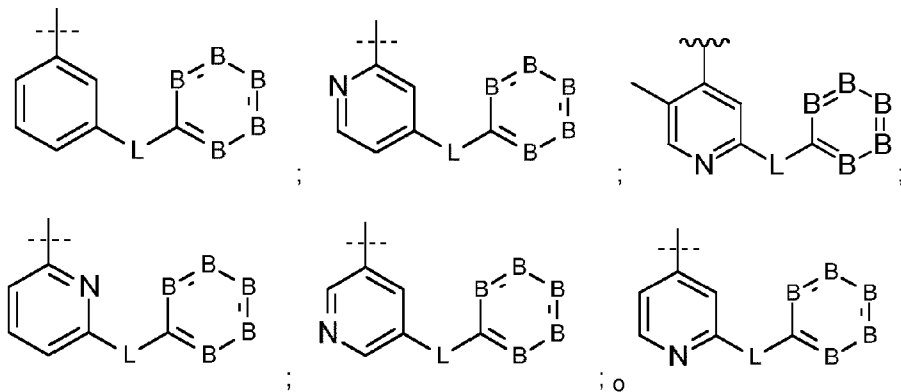
$R^2$  es H o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor; o  $R^2$  se une a  $R^1$  para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

30  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en los que cuando el grupo alquilo  $C_{1-6}$  no está sustituido con OH, un átomo cualquiera del grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede estar opcionalmente reemplazado por O;

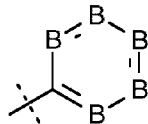
35  $R^3$  es un grupo de la fórmula:



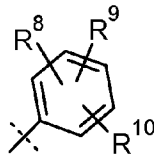
40 en la que, cada A es independientemente N o  $CR^7$ , de manera que  $R^3$  es:



5 L es CH<sub>2</sub> o CHOH;  
el grupo:



10 es:



15 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos.

20 En los compuestos en el presente documento, X puede ser N, CH, CCH<sub>3</sub> o CCH<sub>2</sub>OH. X puede ser N. X puede ser CR<sup>5</sup>. X puede ser CH. X puede ser CCH<sub>3</sub>. X puede ser CCH<sub>2</sub>OH.

En los compuestos en el presente documento, Y puede ser N, CH, CCH<sub>3</sub> o CCH<sub>2</sub>OH. Y puede ser N. Y puede ser CR<sup>6</sup>. Y puede ser CH. Y puede ser CCH<sub>3</sub>.

25 En los compuestos en el presente documento, X puede ser N e Y puede ser CR<sup>5</sup>. X puede ser N e Y puede ser N. X puede ser CR<sup>5</sup> e Y puede ser CR<sup>6</sup>. X puede ser CR<sup>5</sup> e Y puede ser N. Al menos uno de X e Y puede ser N. El anillo que comprende X e Y puede seleccionarse de un sistema de anillo de pirrol, pirazol y 1,2,3-triazol. El anillo que comprende X e Y puede ser un sistema de anillo de pirrol. El anillo que comprende X e Y puede ser un sistema de anillo de pirazol. El anillo que comprende X e Y puede ser un sistema de anillo de 1,2,3-triazol.

35 En los compuestos en el presente documento, R<sup>1</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un átomo de O que no está directamente unido al N o unido a un átomo de carbono que está directamente unido al N. R<sup>1</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en el que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>1</sup> puede unirse a R<sup>2</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>1</sup> puede unirse a R<sup>2</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros. R<sup>1</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>1</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. R<sup>1</sup> puede seleccionarse de: H, metilo, oxetanilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o R<sup>1</sup> puede unirse a R<sup>2</sup> para formar un anillo de 5 miembros. R<sup>1</sup> puede unirse a R<sup>2</sup> para formar un anillo de pirrolidina. R<sup>1</sup> puede ser H. R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>1</sup> puede ser cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido

con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>1</sup> puede ser cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>1</sup> puede ser cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. R<sup>1</sup> puede ser metilo. R<sup>1</sup> puede ser oxetaniolo. R<sup>1</sup> puede ser CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. R<sup>1</sup> puede ser CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

5 En los compuestos en el presente documento, R<sup>2</sup> puede ser H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>2</sup> puede unirse a R<sup>1</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>2</sup> puede ser H o metilo o puede unirse a R<sup>1</sup> para formar un anillo de 5 miembros. R<sup>2</sup> puede ser H o metilo. R<sup>2</sup> puede unirse a R<sup>1</sup> para formar un anillo de 5 miembros. R<sup>2</sup> puede unirse a R<sup>1</sup> para formar un anillo de pirrolidina. R<sup>2</sup> puede ser H. R<sup>2</sup> puede ser metilo.

10

En los compuestos en el presente documento, R<sup>4</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>4</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo cualquiera del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>4</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>4</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>4</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>4</sup> puede seleccionarse de: H, metilo, metoxilo, Cl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, etilo, CN, ciclopropilo, CH<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. R<sup>4</sup> puede ser H. R<sup>4</sup> puede ser metilo.

15

20

25 En los compuestos en el presente documento, R<sup>5</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>5</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo cualquiera del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>5</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>5</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>5</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>5</sup> puede seleccionarse de H, metilo y CH<sub>2</sub>OH. R<sup>5</sup> puede ser H. R<sup>5</sup> puede ser metilo.

30

35

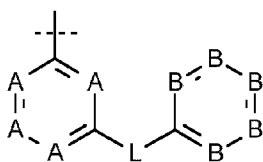
40 En los compuestos en el presente documento, R<sup>6</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>6</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo cualquiera del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O. R<sup>6</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>6</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>6</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>6</sup> puede seleccionarse de H, metilo y CH<sub>2</sub>OH. R<sup>6</sup> puede ser H. R<sup>6</sup> puede ser metilo.

40

45

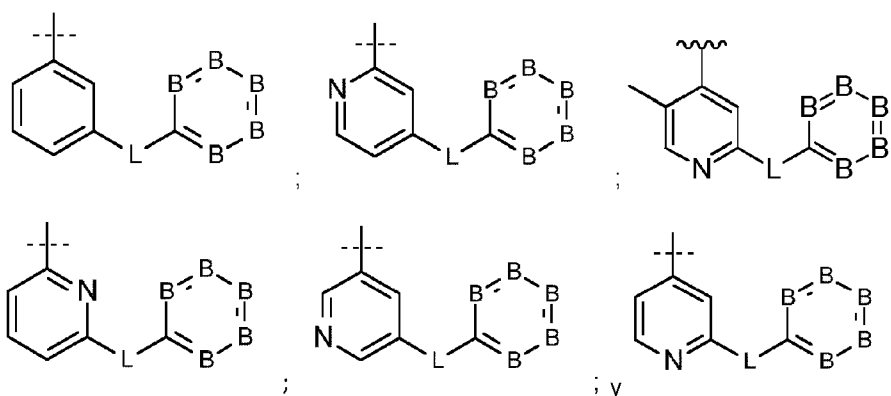
50

En los compuestos en el presente documento, R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula:



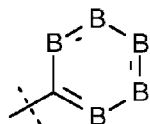
55

en la que, cada A es independientemente N o CR<sup>7</sup>; en la que A y R<sup>7</sup> se definen de manera que R<sup>3</sup> se selecciona de:



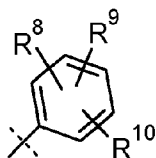
5 L es CH<sub>2</sub> o CHOH;

el grupo:



10

es:



15 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor.

En los compuestos en el presente documento, L puede ser CH<sub>2</sub>. L puede ser CHOH.

20 En los compuestos en el presente documento, B puede ser CR<sup>8</sup>, CR<sup>9</sup> o CR<sup>10</sup>. B puede ser CH. Cada B puede ser CR<sup>8</sup>, CR<sup>9</sup> o CR<sup>10</sup>. Cada B puede ser CH.

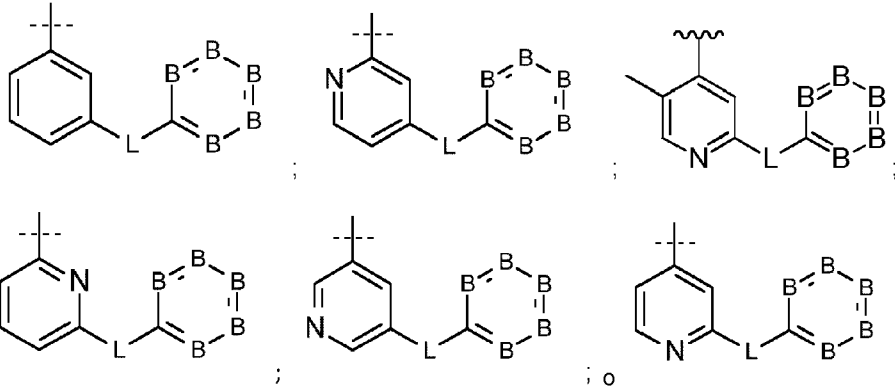
25 R<sup>8</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos. R<sup>8</sup> puede seleccionarse de H, halo, CN y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>8</sup> puede seleccionarse de H, F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. R<sup>8</sup> puede ser H. R<sup>8</sup> puede ser F. R<sup>8</sup> puede ser CHF<sub>2</sub>. R<sup>8</sup> puede ser CF<sub>3</sub>.

30 R<sup>9</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos. R<sup>9</sup> puede seleccionarse de H, halo, CN y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>9</sup> puede seleccionarse de H, F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. R<sup>9</sup> puede ser H. R<sup>9</sup> puede ser F. R<sup>9</sup> puede ser CHF<sub>2</sub>. R<sup>9</sup> puede ser CF<sub>3</sub>.

40 R<sup>10</sup> puede seleccionarse de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en el que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos. R<sup>10</sup> puede seleccionarse de H, halo, CN y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor. R<sup>10</sup> puede seleccionarse de H, F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. R<sup>10</sup> puede ser H. R<sup>10</sup> puede ser F. R<sup>10</sup> puede ser CHF<sub>2</sub>. R<sup>10</sup> puede ser CF<sub>3</sub>.

45 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden seleccionarse independientemente de H, F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>.

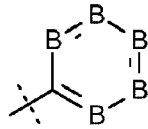
R<sup>3</sup> es:



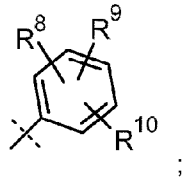
en las que L y B son tal como se definieron anteriormente.

En los compuestos en el presente documento, el grupo:

10



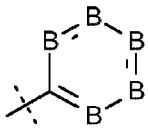
es:



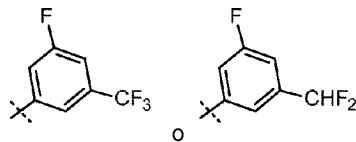
en la que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se definieron anteriormente.

En los compuestos en el presente documento, el grupo:

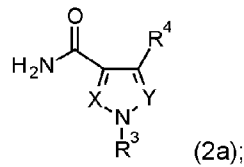
20



puede ser:

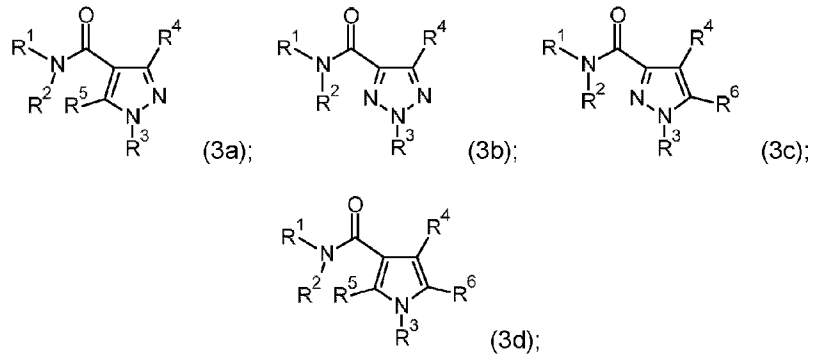


El compuesto puede ser un compuesto de fórmula (2a):



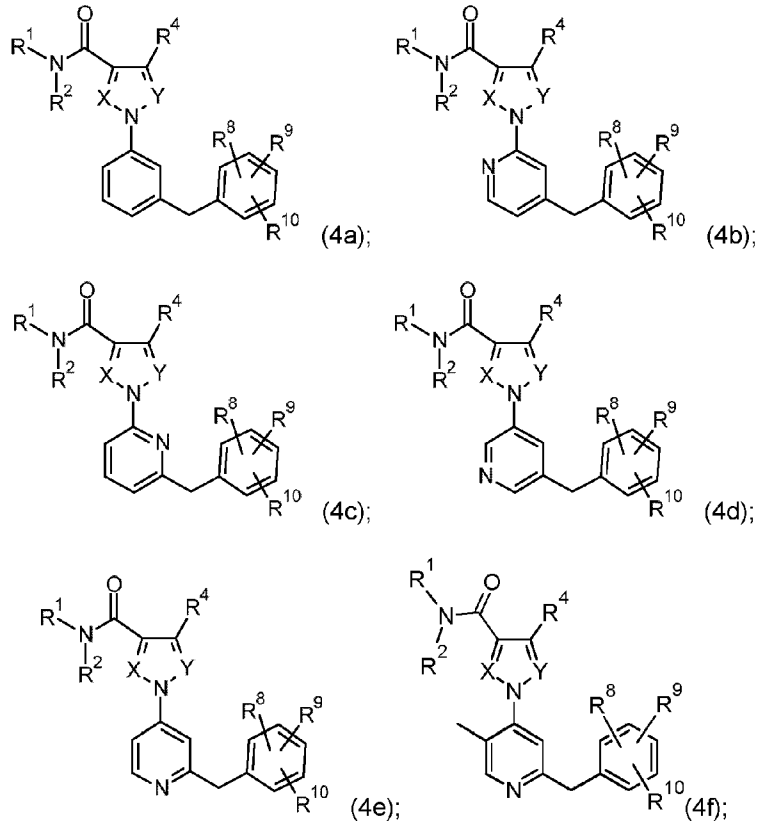
o una sal del mismo, en la que X, Y, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El compuesto puede ser un compuesto de fórmula (3a), (3b), (3c) o (3d):



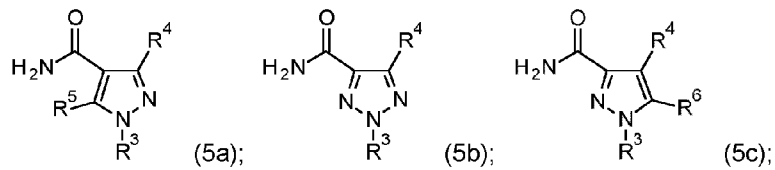
5 o una sal del mismo, en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son tal como se definieron anteriormente.

El compuesto puede ser un compuesto de fórmula (4a), (4b), (4c), (4d), (4e) o (4f):

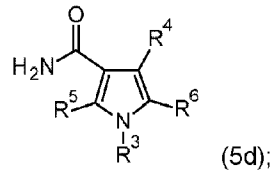


15 o una sal del mismo, en las que X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son tal como se definieron anteriormente.

El compuesto puede ser un compuesto de fórmula (5a), (5b), (5c) o (5d):

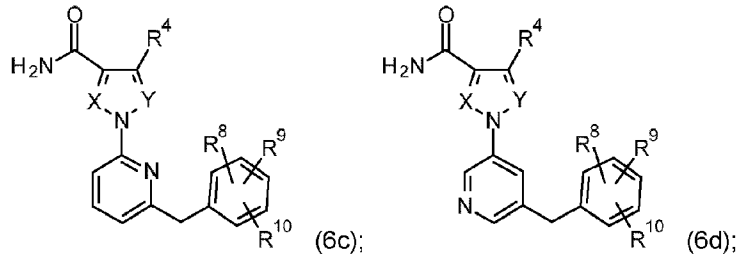
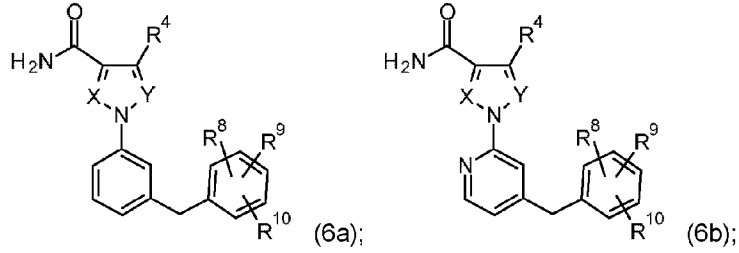


20

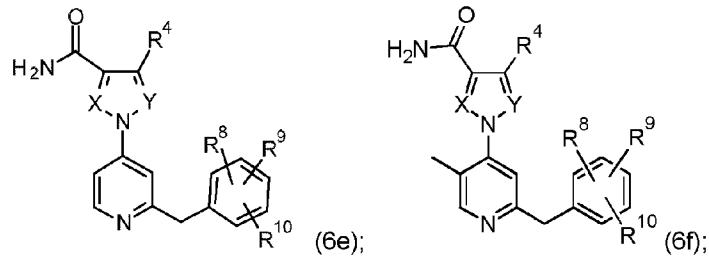


o una sal del mismo, en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se definieron anteriormente.

5 El compuesto puede ser un compuesto de fórmula (6a), (6b), (6c), (6d), (6e) o (6f):

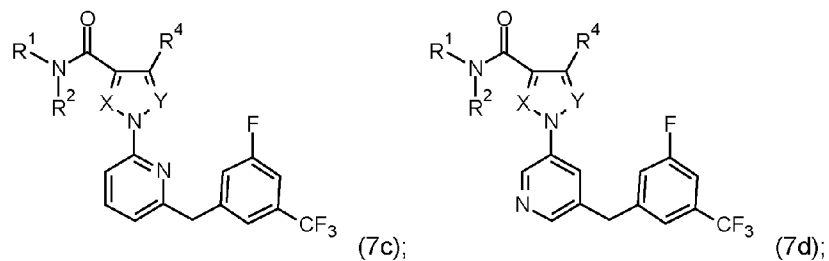
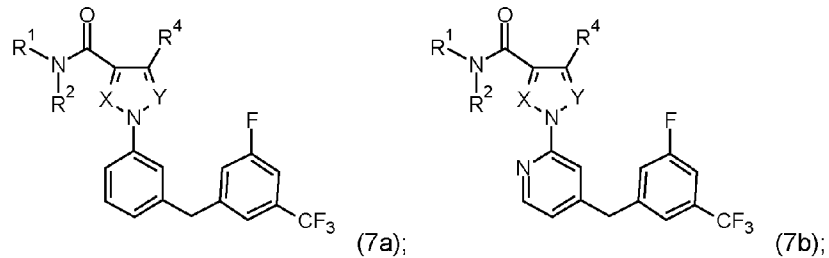


10

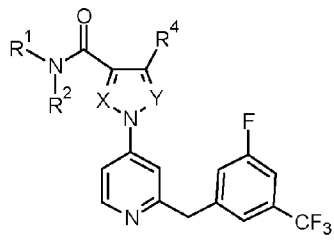


o una sal del mismo, en las que X, Y, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se definieron anteriormente.

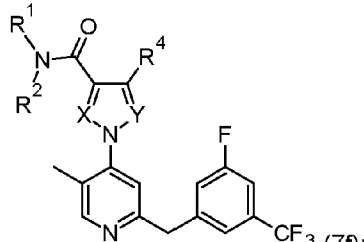
15 El compuesto puede ser un compuesto de fórmula (7a), (7b), (7c), (7d), (7e) o (7f):



20



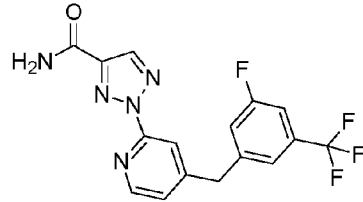
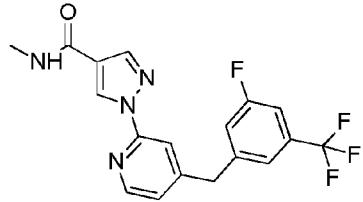
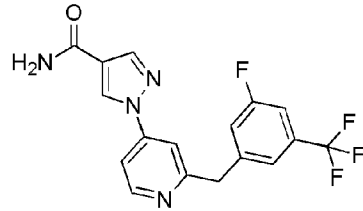
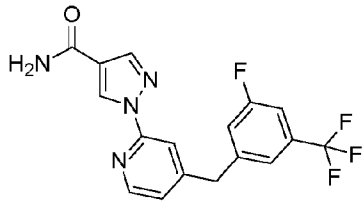
(7e);



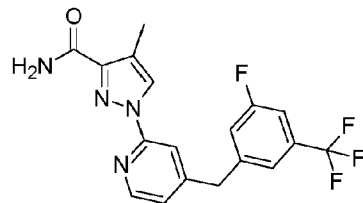
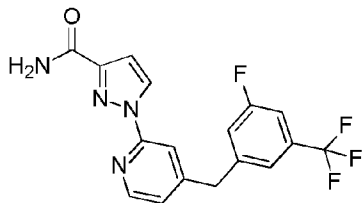
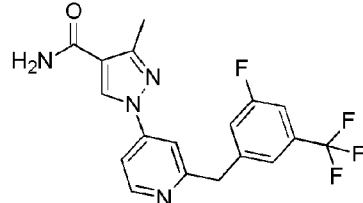
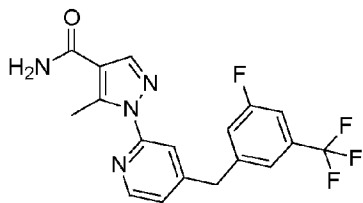
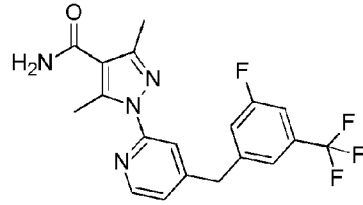
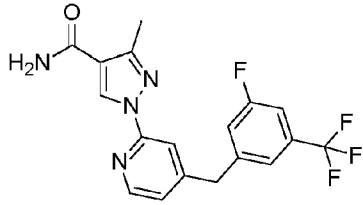
(7f);

o una sal del mismo, en las que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definieron anteriormente.

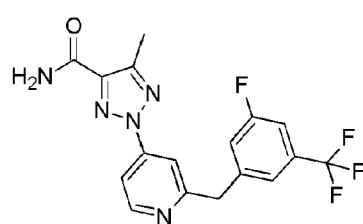
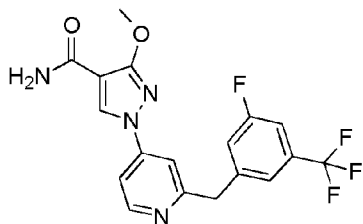
5 El compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en:

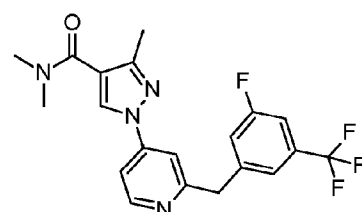
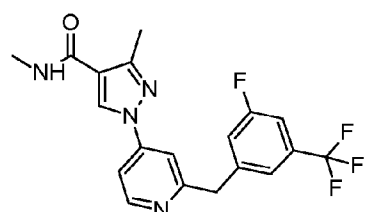
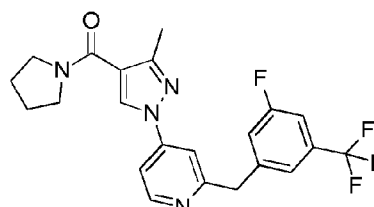
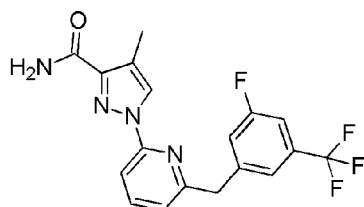
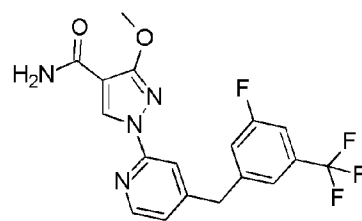
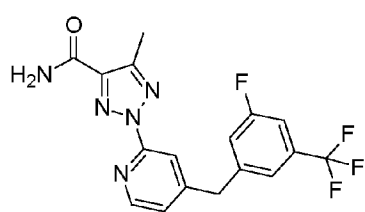


10

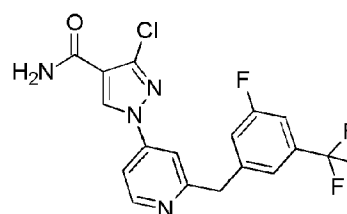
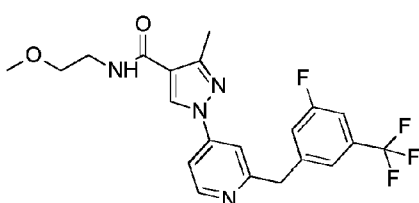
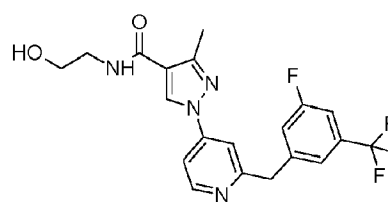
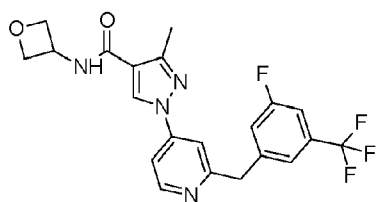


15

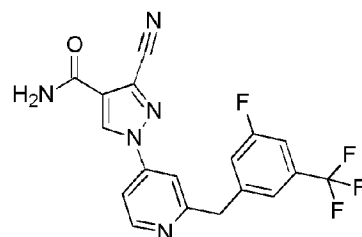
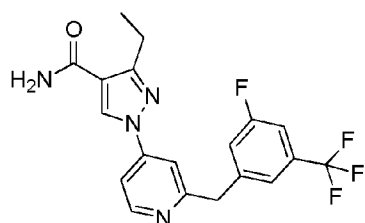
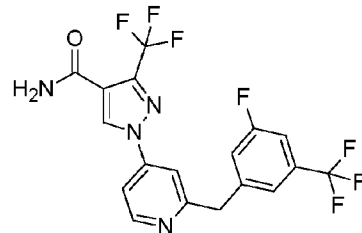
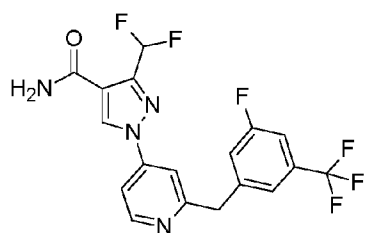


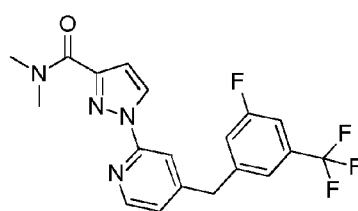
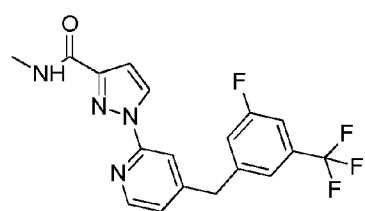
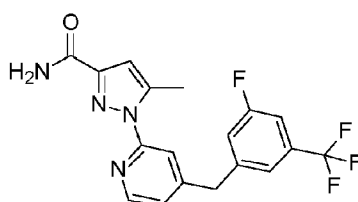
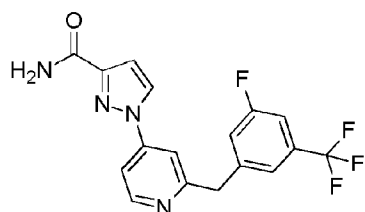
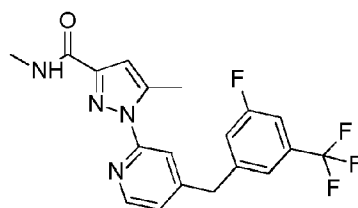
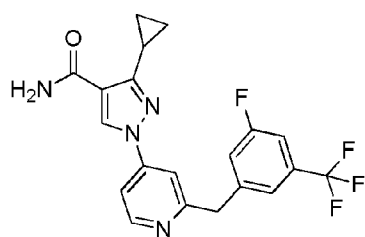


5

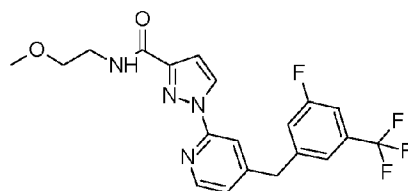
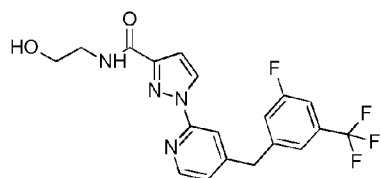
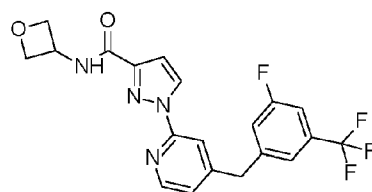
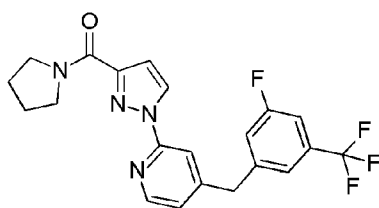


10

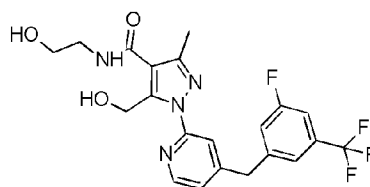
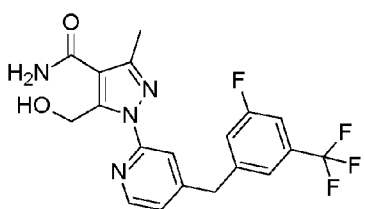
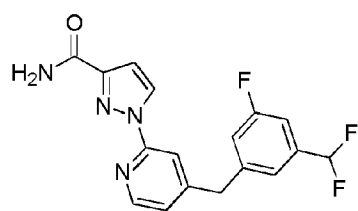
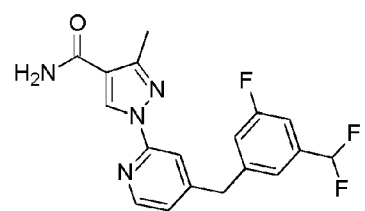


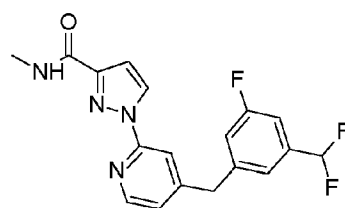
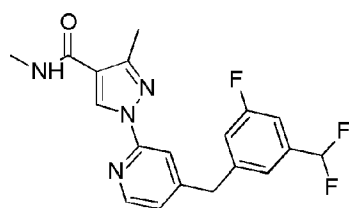
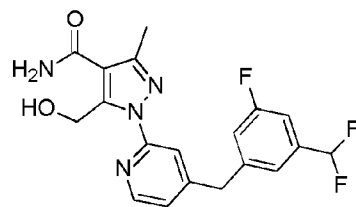
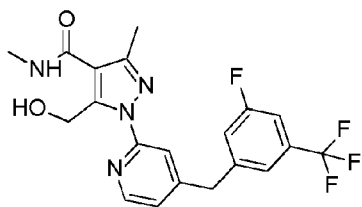
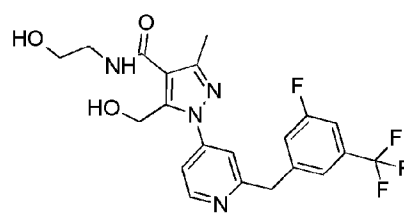
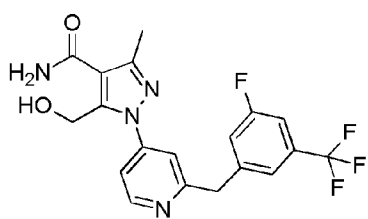


5

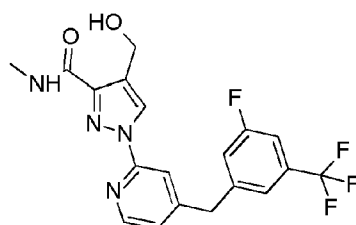
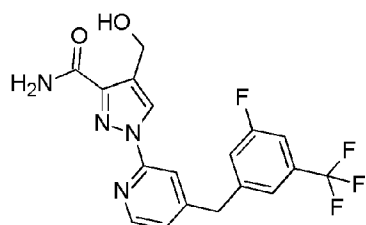
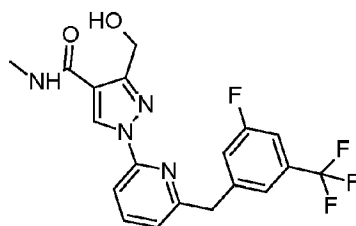
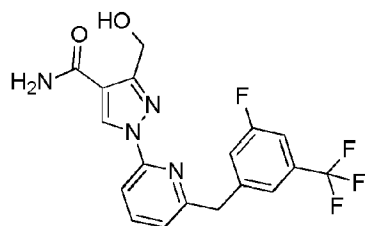


10

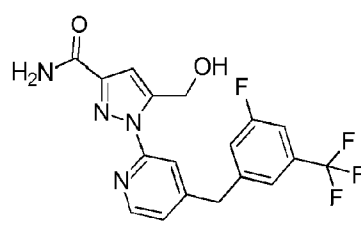
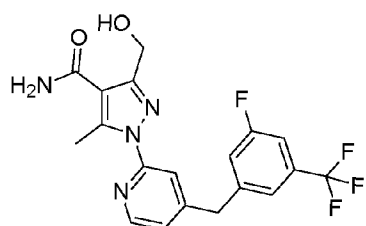
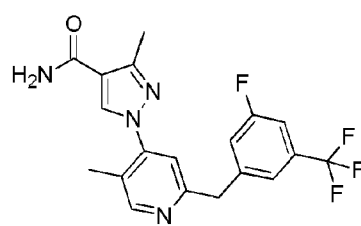
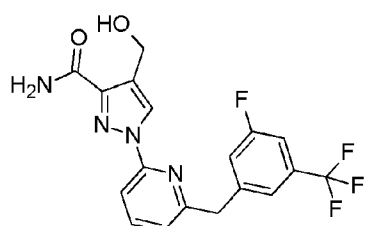


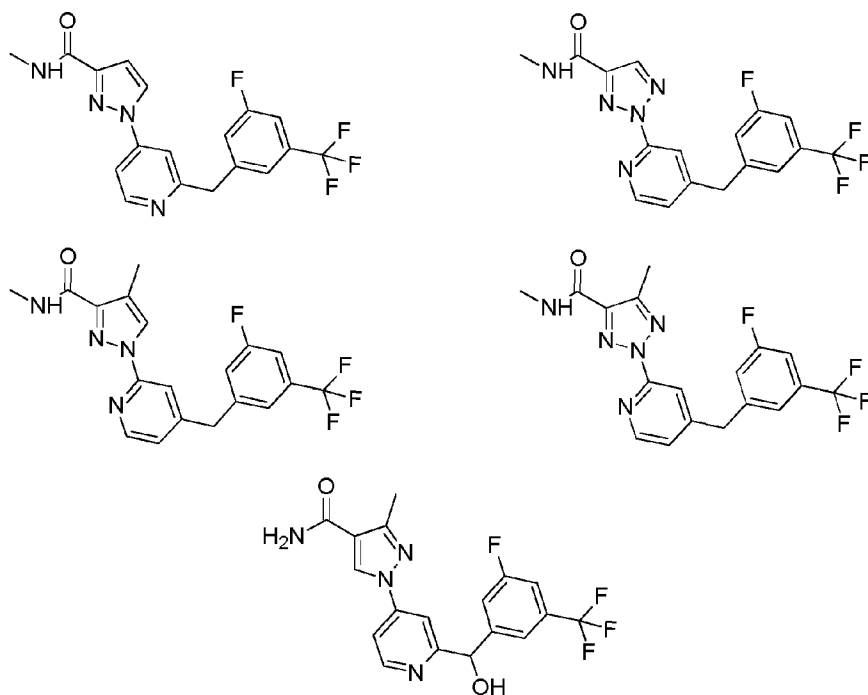


5



10





5

o una sal del mismo.

El compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en:

10

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

15

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

20

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

25

1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

30

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

35

2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

40

1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

(1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

45

1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N,N*,3-trimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-*N*-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-(2-idroxietyl)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
5 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-(2-metoxietyl)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
3-(difluorometil)-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
10 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
3-etil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
15 3-ciano-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
3-ciclopropil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
20 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
25 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
30 (1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(2-idroxietyl)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
35 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(2-metoxietyl)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
40 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(idroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(2-idroxietyl)-5-(idroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
45 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-(idroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-(2-idroxietyl)-5-(idroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(idroximetil)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
50 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-5-(idroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(4-{{3-(difluorometil)-5-fluorofenil}metil}piridin-2-il)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
55 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(idroximetil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(idroximetil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
60 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(idroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(idroximetil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
65 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(idroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 10 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,5-dimetil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 15 1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- o una sal del mismo.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen el uso de un compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) como modulador del receptor GPR52 o agonista del receptor GPR52. Los compuestos de la presente invención pueden usarse como moduladores de GPR52. Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agonistas de GPR52. Las referencias generales a la fórmula (1) a lo largo de toda la memoria descriptiva incluyen todos los compuestos de fórmula (1) y fórmula (1a).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos psiquiátricos; trastornos neuropsiquiátricos; trastornos neurodegenerativos; trastornos psicóticos; trastornos cognitivos; trastornos neurocognitivos; trastornos extrapiramidales; trastornos del movimiento; trastornos motores; trastornos de movimientos hiperkinéticos; catatonía; trastornos del estado de ánimo; trastornos depresivos; trastornos de ansiedad; trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); trastornos del espectro autista; trastornos depresivos; trastornos hipotalámicos; trastornos hipofisarios; trastornos relacionados con la prolactina; trastornos relacionados con traumatismos o factores estresantes; trastornos disruptivos, del control de los impulsos o de la conducta; trastornos por ciclo de sueño y vigilia; trastornos relacionados con sustancias; trastornos adictivos; trastornos conductuales; hipofrontalidad; anomalías en la vía tuberoinfundibular, mesolímbica, mesocortical o nigroestriatal; actividad disminuida en el cuerpo estriado; disfunción cortical; disfunción neurocognitiva o afecciones o síntomas relacionados con la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos de adicción/control de impulsos, trastornos del espectro autista, psicosis, anhedonia, inquietud, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, síndrome de Tourette, hiperprolactinemia, adenoma hipofisario, prolactinoma, craneofaringioma, enfermedad de Cushing, diabetes insípida, tumores no funcionantes, obesidad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), acatisia y movimientos asociados, atetosis, ataxia, balismo, hemibalismo, corea, coreoatosis, discinesia, discinesia tardía, discinesia inducida por neurolépticos, mioclonía, trastorno del movimiento en espejo, discinesia paroxística cinesigénica, síndrome de las piernas inquietas, espasmos, trastorno de movimientos estereotípicos, estereotipia, trastorno de tic, temblor, enfermedad de Wilson, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias o medicamentos, delirio esquizofrénico, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora macroscópicamente desorganizada o anómala, catatonía, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inducido por sustancias o medicamentos y trastornos relacionados, trastorno bipolar y trastornos relacionados debidos a otra afección médica, trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos, trastornos de ansiedad debidos a otra afección médica, delirio confusional, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo menor, amnesia, demencia, trastorno del desarrollo de la coordinación, trastorno de movimientos estereotípicos, un efecto posterior a un accidente cerebrovascular, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, expresión emocional disminuida, abulia, alogia y asocialidad.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos de adicción/control de impulsos, trastornos del espectro autista, psicosis, trastorno neurocognitivo, delirio confusional, anhedonia, inquietud, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, síndrome de Tourette, hiperprolactinemia, obesidad, y trastorno de estrés

postraumático (TEPT). Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de esquizofrenia.

## Definiciones

5

En esta solicitud, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

10 El término "modulador de GPR52", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que se une a y modula la función del receptor GPR52. Debe interpretarse que el término "modulador" incluye modulación por modalidades incluyendo, pero sin limitarse a, agonistas, agonistas parciales y agonistas inversos.

15 El término "tratamiento", en relación con los usos de cualesquiera de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo los de fórmula (1), se usa para describir cualquier forma de intervención en la que se administra un compuesto a un sujeto que padece, o está en riesgo de padecer, o potencialmente está en riesgo de padecer, la enfermedad o el trastorno en cuestión. Por tanto, el término "tratamiento" cubre tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento cuando están mostrándose síntomas medibles o detectables de la enfermedad o el trastorno.

20 El término "cantidad terapéutica eficaz" (por ejemplo, en relación con métodos de tratamiento de una enfermedad o afección) se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si la afección es dolor, entonces la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar un nivel deseado de alivio del dolor. El nivel deseado de alivio del dolor puede ser, por ejemplo, eliminación completa del dolor o una reducción de la gravedad del dolor.

25 Términos tales como "alquilo", "cicloalquilo", "alcoxilo" y "halo" se usan todos ellos en su sentido convencional (por ejemplo, tal como se definen en el Libro de Oro de la IUPAC), a menos que se indique lo contrario. "Opcionalmente sustituido", tal como se aplica a cualquier grupo, significa que dicho grupo, si se desea, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes.

30 Los ejemplos de reemplazos de átomos de carbono por heteroátomos incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por oxígeno o azufre para dar un éter  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  o un tioéter  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  por nitrógeno para dar un grupo nitrilo (ciano)  $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por  $\text{C}=\text{O}$  para dar una cetona  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  por  $\text{C}=\text{O}$  para dar un aldehído  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{H}$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  por O para dar un alcohol  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  por S para dar un éter  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  por S para dar un tiol  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{SH}$ , el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por  $\text{S}=\text{O}$  o  $\text{SO}_2$  para dar un sulfóxido  $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$  o una sulfona  $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$ , el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  para dar una amida  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ , el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por nitrógeno para dar una amina  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ , y el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por  $\text{C}(\text{O})\text{O}$  para dar un éster (o ácido carboxílico)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ . En cada uno de tales reemplazos, debe permanecer al menos un átomo de carbono del grupo alquilo.

45 En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos tenga centros quirales, la presente invención se extiende a todos los isómeros ópticos de tales compuestos, ya sea en forma de racematos o enantiómeros resueltos. La invención descrita en el presente documento se refiere a la totalidad de formas cristalinas, solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos dados a conocer independientemente de su forma de preparación. En la medida en que cualquiera de los compuestos dados a conocer en el presente documento tenga centros ácidos o básicos tales como carboxilatos o grupos amino, entonces se incluyen todas las formas de sales de dichos compuestos en el presente documento. En el caso de usos farmacéuticos, la sal debe entenderse como una sal farmacéuticamente aceptable.

55 Las sales o sales farmacéuticamente aceptables que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo, a vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto en forma de una sal por otro contraión, por ejemplo, usando una resina de intercambio iónico adecuada.

60 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, y sales derivadas de metales tales como sodio, magnesio, potasio y calcio.

65 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido formadas con los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, arilsulfónico (por ejemplo, bencenosulfónico, naftaleno-2-sulfónico,

naftaleno-1,5-disulfónico y p-toluenosulfónico), ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-alcanfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, glucónico (por ejemplo, D-glucónico), glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico y ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico (por ejemplo (-)-L-málico), malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metafosfórico, metanosulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, tartárico (por ejemplo, (+)-L-tartárico), tiocianico, undecilénico y valérico.

También se abarcan cualquier solvato de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación de moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (denominado a continuación disolvente solvatante) en la estructura en estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención. Los ejemplos de tales disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse por recristalización de los compuestos de la invención con un disolvente o una mezcla de disolventes que contiene el disolvente solvatante. Si se ha formado o no un solvato en cualquier caso dado puede determinarse sometiendo los cristales del compuesto a análisis usando técnicas bien conocidas y convencionales tales como análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Solvatos particulares pueden ser hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos. Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos usados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn *et al.*, *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE. UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

El término "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende un agente activo y que comprende adicionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener además componentes seleccionados de, por ejemplo, diluyentes, adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Las composiciones pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas incluyendo suspensiones, pulverizaciones, inhalatorios, comprimidos, pastillas para chupar, emulsiones, disoluciones, sellos, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas.

Los compuestos de la invención pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , respectivamente. De manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo o a un grupo alcoxilo tal como un grupo metoxilo también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en forma de un isótopo de deuterio o tritio, por ejemplo, como en un grupo etilo en el que la totalidad de los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuterioetilo) o un grupo metoxilo en el que la totalidad de los tres átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo trideuterometoxilo). Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos.

Las dosificaciones terapéuticas pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que esté tratándose y el compuesto que esté empleándose. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con las dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de eso, se aumenta la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

La magnitud de una dosis eficaz de un compuesto variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección que va a tratarse y con el compuesto particular y su vía de administración. La selección de dosificaciones apropiadas está dentro de la capacidad de un experto habitual en la técnica, sin carga indebida. En general, el intervalo de dosis diaria puede ser de desde aproximadamente 10  $\mu\text{g}$  hasta aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, preferiblemente desde aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  hasta aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, por ejemplo, desde aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  hasta aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal de un ser

humano y animal no humano, por ejemplo, desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, por ejemplo, desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano.

### Formulaciones farmacéuticas

Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación).

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (1) tal como se definió anteriormente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición puede ser una composición de comprimido.

La composición puede ser una composición de cápsula.

El/los excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) puede(n) seleccionarse de, por ejemplo, portadores (por ejemplo, un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como cargas o agentes de relleno; y diluyentes líquidos tales como disolventes y codisolventes), agentes de granulación, aglutinantes, adyuvantes de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras que retardan o retrasan la liberación), agentes aglutinantes, disgregantes, agentes tamponantes, lubricantes, conservantes, agentes antifúngicos y antibacterianos, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes enmascaradores del sabor, estabilizadores, o cualquier otro excipiente usado convencionalmente en composiciones farmacéuticas.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, compatible con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (1) pueden formularse según técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE UU. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos (recubiertos o no recubiertos), cápsulas (de cubierta dura o blanda), comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, jarabes, disoluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

Las composiciones de comprimidos pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o un derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes y de granulación tales como polivinilpirrolidona, disgregantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponantes (por ejemplo, tampones fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no es necesario que se comenten con detalle en este caso.

Los comprimidos pueden diseñarse para liberar el fármaco tras el contacto con fluidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o para liberarlo de manera controlada (comprimidos de liberación controlada) durante un periodo de tiempo prolongado o en una región específica del tracto GI.

Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden desde aproximadamente el 1 % (p/p) hasta aproximadamente el 95 %, preferiblemente % (p/p) de principio activo, y desde el 99 % (p/p) hasta el 5 % (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tal como se definió anteriormente) o una combinación de tales excipientes. Preferiblemente, las composiciones comprenden desde aproximadamente el

20 % (p/p) hasta aproximadamente el 90 % (p/p) de principio activo y desde el 80 % (p/p) hasta el 10 % de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 95 %, preferiblemente desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 90 %, de principio activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargadas, grageas, polvos, comprimidos o cápsulas.

Los comprimidos y las cápsulas pueden contener, por ejemplo, el 0-20 % de disgregantes, el 0-5 % de lubricantes, el 0-5 % de adyuvantes de flujo y/o el 0-99 % (p/p) de cargas y/o agentes de relleno (dependiendo de la dosis de fármaco). También pueden contener el 0-10 % (p/p) de aglutinantes poliméricos, el 0-5 % (p/p) de antioxidantes, el 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta normalmente contendrán además el 0-99 % (p/p) de polímeros que controlan (por ejemplo, retrasan) la liberación (dependiendo de la dosis). Los recubrimientos de película del comprimido o la cápsula normalmente contienen el 0-10 % (p/p) de polímeros, el 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o el 0-2 % (p/p) de plastificantes.

Las formulaciones parenterales normalmente contienen el 0-20 % (p/p) de tampones, el 0-50 % (p/p) de codisolventes y/o el 0-99 % (p/p) de agua para inyección (API) (dependiendo de la dosis y de si se liofiliza). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener el 0-99 % (p/p) de aceites.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse a un paciente en "envases para pacientes" que contienen un ciclo completo de tratamiento en un único envase, normalmente un envase de tipo blíster.

Los compuestos de fórmula (1) generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tales, normalmente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener desde 1 nanogramo hasta 2 gramos de principio activo, por ejemplo, desde 1 nanogramo hasta 2 miligramos de principio activo. Dentro de estos intervalos, subintervalos particulares de compuesto son de 0,1 miligramos a 2 gramos de principio activo (más habitualmente desde 10 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo, desde 50 miligramos hasta 500 miligramos), o de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, de 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, de 0,1 miligramos a 2 miligramos de principio activo).

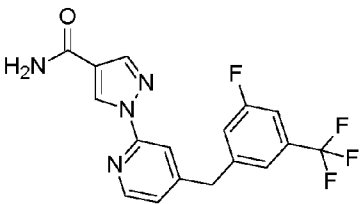
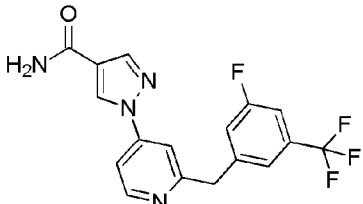
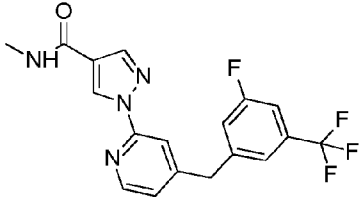
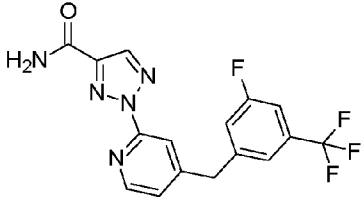
Para composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener desde 1 miligramo hasta 2 gramos, más normalmente desde 10 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo, desde 50 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo, desde 100 miligramos hasta 1 gramo, de compuesto activo.

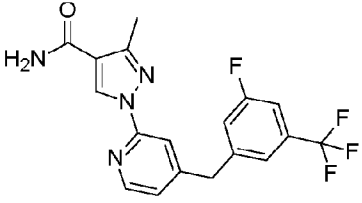
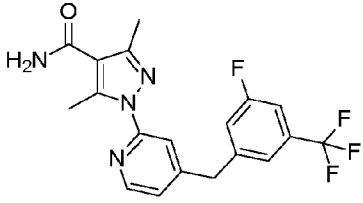
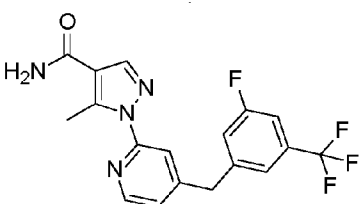
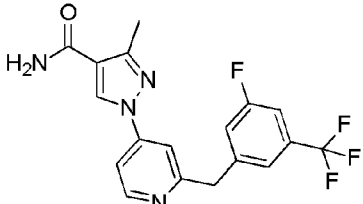
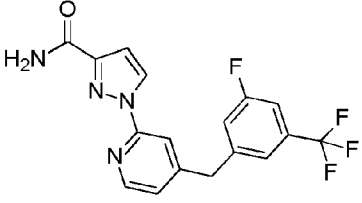
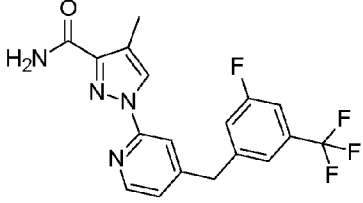
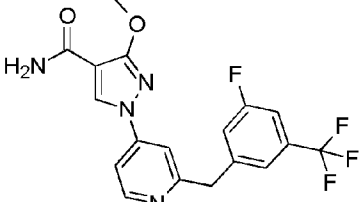
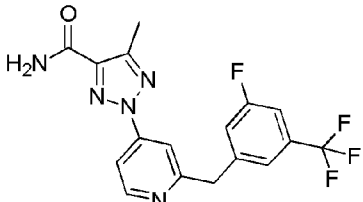
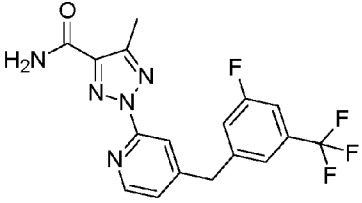
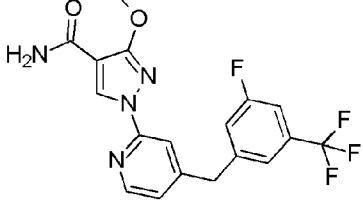
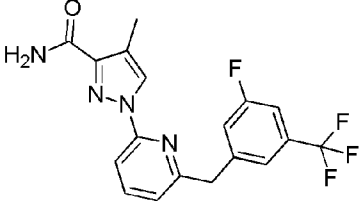
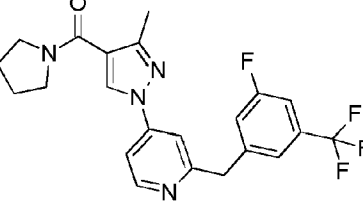
El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesita (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (cantidad eficaz). Un médico supervisor puede determinar las cantidades precisas de compuesto administrado según procedimientos convencionales.

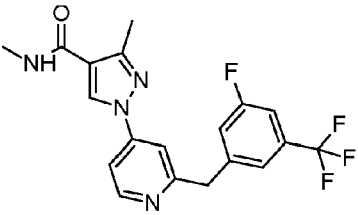
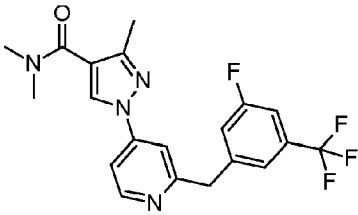
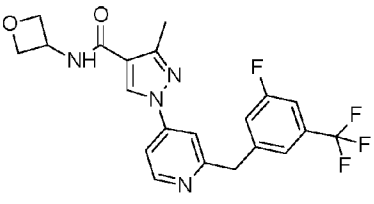
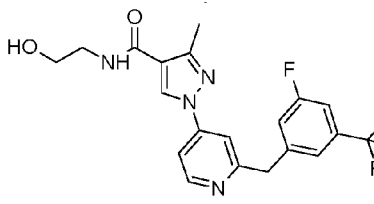
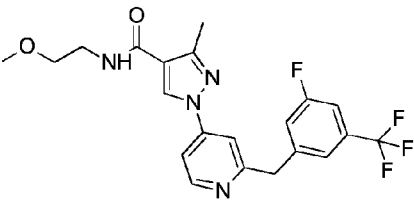
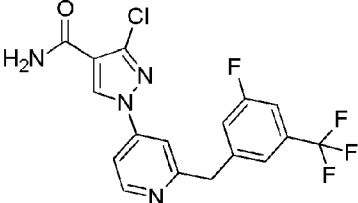
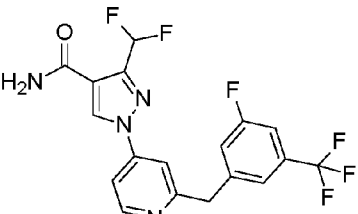
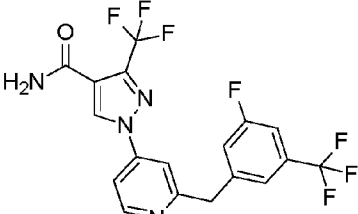
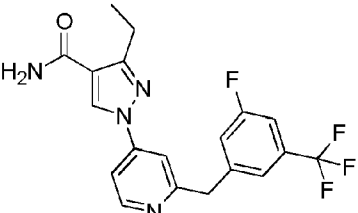
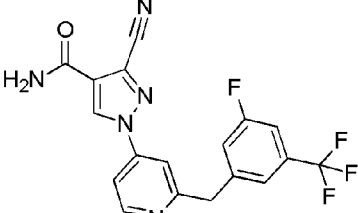
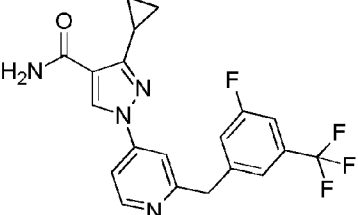
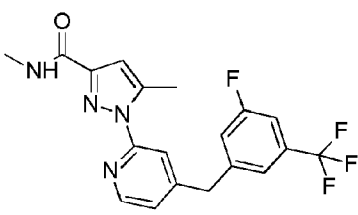
### Ejemplos

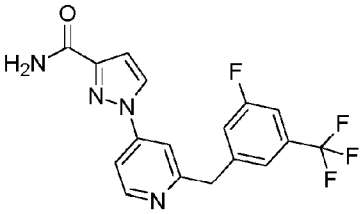
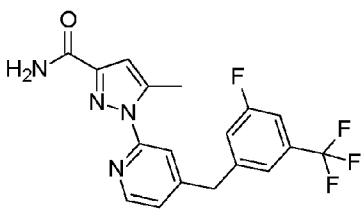
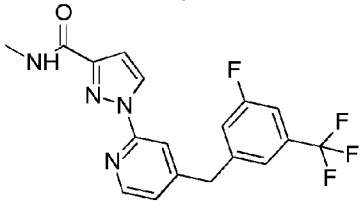
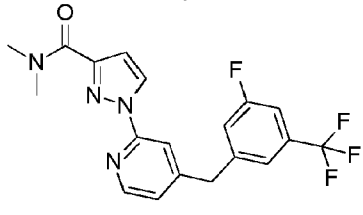
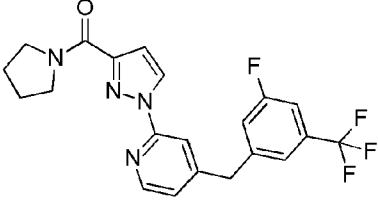
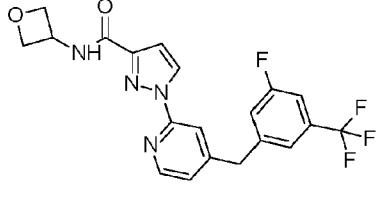
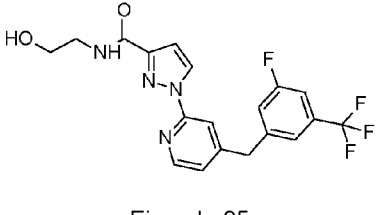
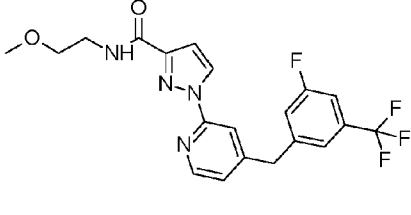
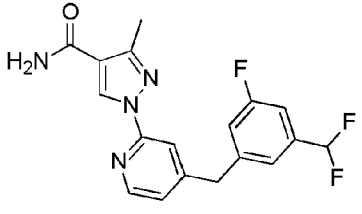
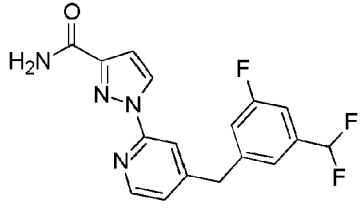
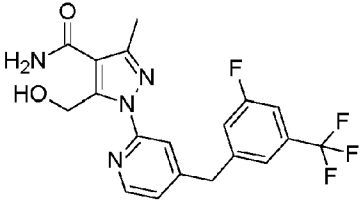
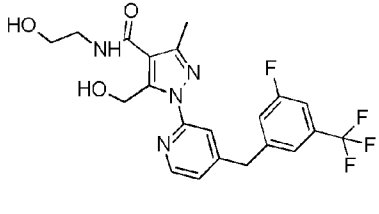
La invención se ilustrará ahora, pero no se limitará, mediante referencia a los siguientes ejemplos mostrados en la tabla 1.

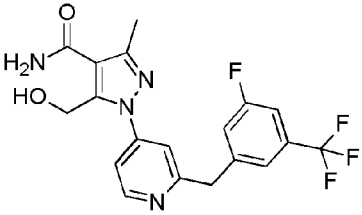
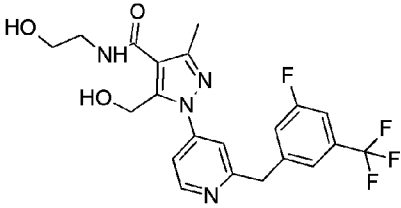
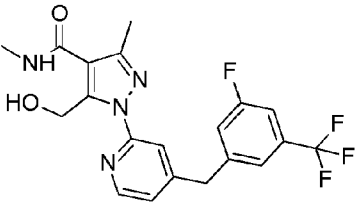
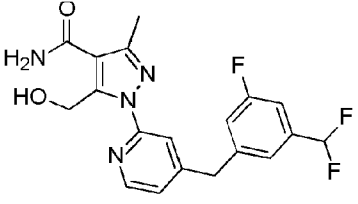
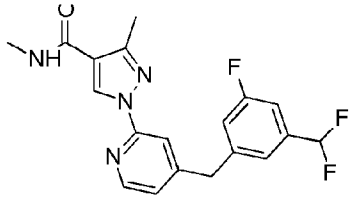
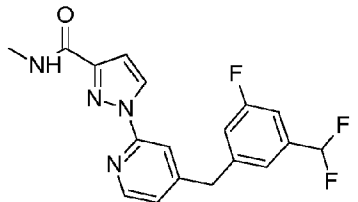
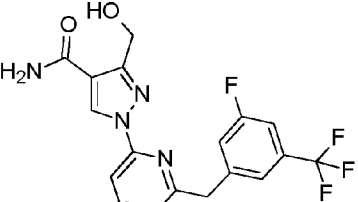
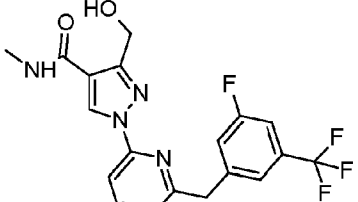
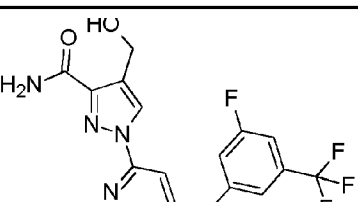
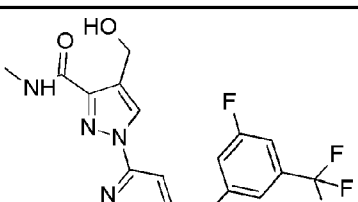
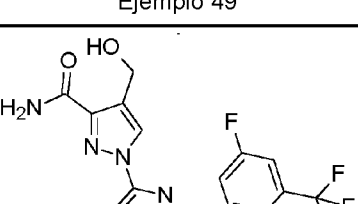
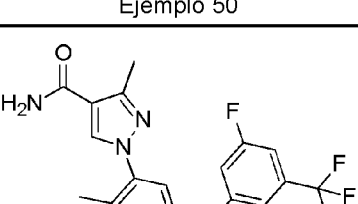
Tabla 1 - Ejemplos

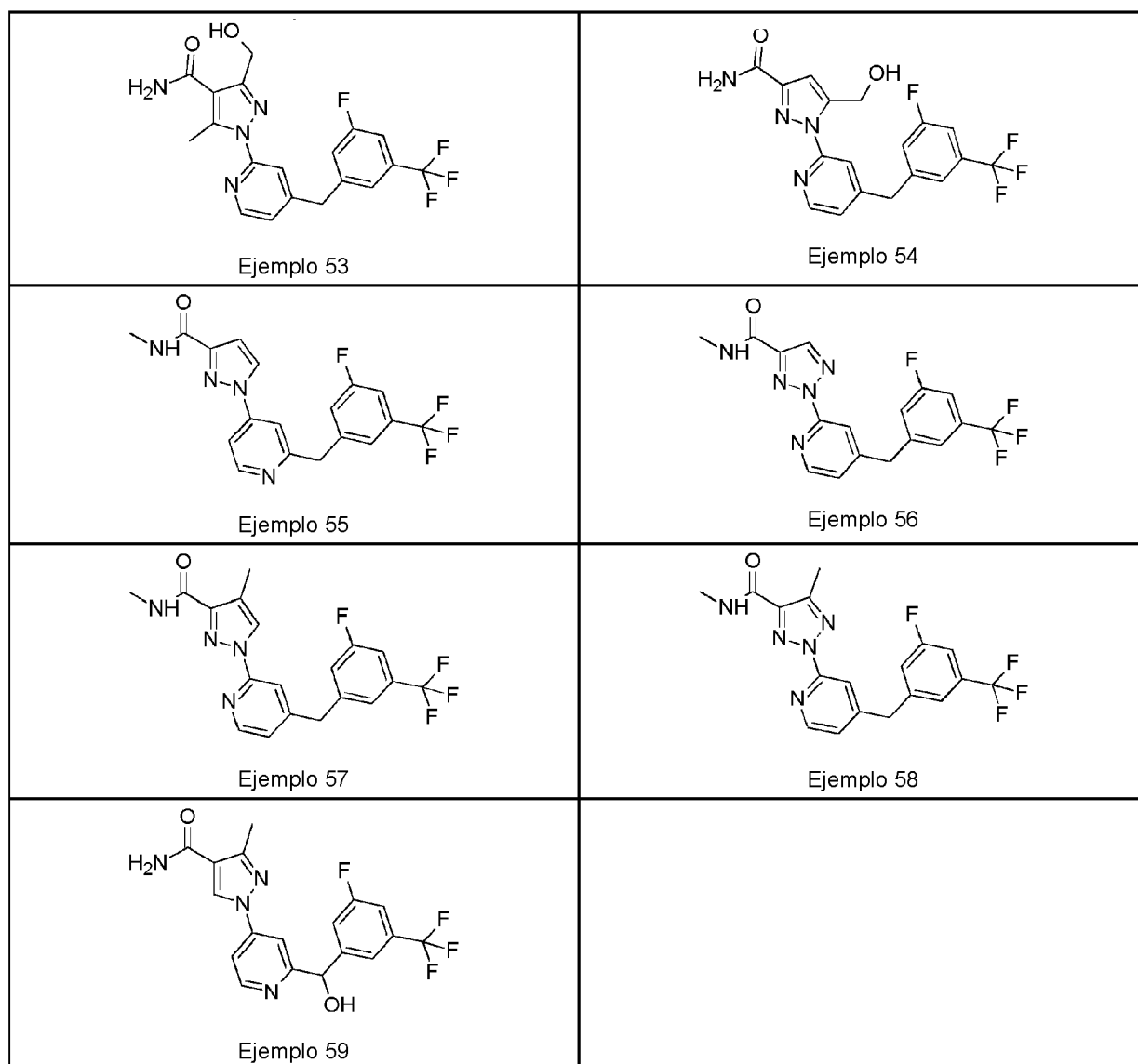
 <p>Ejemplo 1</p>	 <p>Ejemplo 2</p>
 <p>Ejemplo 3</p>	 <p>Ejemplo 4</p>

 <p>Ejemplo 5</p>	 <p>Ejemplo 6</p>
 <p>Ejemplo 7</p>	 <p>Ejemplo 8</p>
 <p>Ejemplo 9</p>	 <p>Ejemplo 10</p>
 <p>Ejemplo 11</p>	 <p>Ejemplo 12</p>
 <p>Ejemplo 13</p>	 <p>Ejemplo 14</p>
 <p>Ejemplo 15</p>	 <p>Ejemplo 16</p>

 <p>Ejemplo 17</p>	 <p>Ejemplo 18</p>
 <p>Ejemplo 19</p>	 <p>Ejemplo 20</p>
 <p>Ejemplo 21</p>	 <p>Ejemplo 22</p>
 <p>Ejemplo 23</p>	 <p>Ejemplo 24</p>
 <p>Ejemplo 25</p>	 <p>Ejemplo 26</p>
 <p>Ejemplo 27</p>	 <p>Ejemplo 28</p>

 <p>Ejemplo 29</p>	 <p>Ejemplo 30</p>
 <p>Ejemplo 31</p>	 <p>Ejemplo 32</p>
 <p>Ejemplo 33</p>	 <p>Ejemplo 34</p>
 <p>Ejemplo 35</p>	 <p>Ejemplo 36</p>
 <p>Ejemplo 37</p>	 <p>Ejemplo 38</p>
 <p>Ejemplo 39</p>	 <p>Ejemplo 40</p>

 <p>Ejemplo 41</p>	 <p>Ejemplo 42</p>
 <p>Ejemplo 43</p>	 <p>Ejemplo 44</p>
 <p>Ejemplo 45</p>	 <p>Ejemplo 46</p>
 <p>Ejemplo 47</p>	 <p>Ejemplo 48</p>
 <p>Ejemplo 49</p>	 <p>Ejemplo 50</p>
 <p>Ejemplo 51</p>	 <p>Ejemplo 52</p>



#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse según métodos de síntesis conocidos por el experto. La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto tal como se define en la fórmula (1) anterior. Cuando los productos intermedios están disponibles comercialmente, se identifican por su número de referencia del Servicio de Resúmenes Químicos (CAS) en la tabla 3; cuando no están disponibles comercialmente, se detalla la síntesis de los productos intermedios usando transformaciones convencionales en el presente documento. Se utilizaron los reactivos comerciales sin purificación adicional.

#### Procedimientos generales

Temperatura ambiente (TA) se refiere a aproximadamente 20-27 °C. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN normalmente se registraron a 400 MHz a temperatura ambiental a menos que se especifique lo contrario. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, valores de (δ). Se usan abreviaturas convencionales, o sus combinaciones, para la multiplicidad de las señales de RMN, por ejemplo: s=singlete, a=ancho, d=doblete, t=triplete, q=cuartete, quin=quintete o p=pentete, h=heptete, dd=doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes, m=multiplete. Las constantes de acoplamiento se enumeran como valores de J, medidos en Hz. Los resultados de RMN y espectroscopía de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos del fondo. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando sílice o sílice C18 y ejecutada en condiciones de presión positiva (cromatografía ultrarrápida).

#### Métodos de CLEM

## ES 2 992 600 T3

Se llevaron a cabo experimentos de CLEM usando condiciones de electropulverización en las condiciones a continuación (disolventes: A1 = TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O:MeCN (95:5); A2 = acetato de amonio 5 mM en H<sub>2</sub>O; A3 = 2,5 l de H<sub>2</sub>O + 2,5 ml de amoniaco al 28 % en disolución de H<sub>2</sub>O; A4 = HCO<sub>2</sub>H al 0,1 % en H<sub>2</sub>O:MeCN (95:5); A5 = NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM en H<sub>2</sub>O; A6 = 0,2 % de disolución de amoniaco al 28 % en H<sub>2</sub>O; A7 = TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O; A8 = acetato de amonio 50 mM pH 7,4; A9 = acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O; B1 = TFA al 0,1 % en MeCN; B2 = MeCN; B3 = 2,5 l de MeCN + 135 ml de H<sub>2</sub>O + 2,5 ml de amoniaco al 28 % en disolución de H<sub>2</sub>O). Los datos de CLEM se proporcionan en el formato: masa de iones, modo de electropulverización (positivo o negativo), tiempo de retención (texto experimental y tabla 2); masa de iones, modo de electropulverización (positivo o negativo), tiempo de retención, pureza aproximada (tabla 3).

Método 1. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Zorbax XDB C18, 5 micrómetros; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A4 (%): 0,00/5, 2,50/95, 4,00/95, 4,50/5, 6,00/5; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a 210-400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; velocidad de flujo de 1,5 ml/min.

Método 2. Instrumentos: Waters Acquity UPLC, detector Waters 3100 PDA, SQD; columna: Acquity BEH C-18, 1,7 micrómetros, 2,1 × 100 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A2 (%): 0,00/2, 2,00/2, 7,00/50, 8,50/80, 9,50/2, 10,0/2; volumen de inyección de 1 µl; longitud de onda de detección de 214 nm; temperatura de la columna de 30 °C; velocidad de flujo de 0,3 ml/min.

Método 3. Instrumentos: Hewlett Packard 1100 con G1315A DAD, Micromass ZQ; columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 micrómetros, 2,0 × 30 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B3 en A3 (%): 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 10,00/95; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 230 a 400 nm; temperatura de la columna de 45 °C; velocidad de flujo de 1,5 ml/min.

Método 4. Instrumentos: Waters Acquity UPLC, detector Waters 3100 PDA, SQD; columna: Acquity BEH C-18, 1,7 micrómetros, 2,1 × 100 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A2 (%): 0,00/5, 0,25/5, 1,50/35, 2,50/95, 3,20/95, 3,60/5, 4,00/5; volumen de inyección de 1 µl; longitud de onda de detección de 214 nm; temperatura de la columna de 35 °C; velocidad de flujo de 0,6 ml/min hasta 3,20 min, luego 0,8 ml/min.

Método 5. Instrumentos: Waters Acquity UPLC, detector Waters 3100 PDA, SQD; columna: Acquity HSS-T3, 1,8 micrómetros, 2,1 × 100 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A7 (%): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; volumen de inyección de 1 µl; longitud de onda de detección de 214 nm; temperatura de la columna de 30 °C; velocidad de flujo de 0,3 ml/min.

Método 6. Instrumentos: Hewlett Packard 1100 con G1315A DAD, Micromass ZQ; columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 micrómetros, 2,0 × 30 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B3 en A3 (%): 0,00/2, 0,10/2, 2,5/95, 3,5/95; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 230 a 400 nm; temperatura de la columna de 45 °C; velocidad de flujo de 1,5 ml/min.

Método 7. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Zorbax eclipse plus C18, 1,8 micrómetros, 2,1 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A4 (%): 0,0/05, 0,25/05, 2,5/100, 3,0/100, 3,1/05, 4,0/05; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a 210-400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; velocidad de flujo de 0,8 ml/min.

Método 8. Instrumentos: Agilent Technologies 1260 LC con software Chemstation, detector de matriz de diodos, Agilent 6120 Quadrupole MS con fuente de APCI y ES; columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 micrómetros, 2 × 30 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B3 en A3 (%): 0,00/5, 2,00/95, 2,50/95, 2,60/5, 3,00/5; volumen de inyección de 0,5 µl; detección UV a 190-400 nm; temperatura de la columna de 40 °C; velocidad de flujo de 1,5 ml/min.

Método 9. Instrumentos: Agilent Technologies 1260 LC con software Chemstation, detector de matriz de diodos, Agilent 6120 Quadrupole MS con fuente de APCI y ES; columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 micrómetros, 2 × 30 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B3 en A3 (%): 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 10,0/95, 10,1/2, 12,0/2; volumen de inyección de 0,5 µl; detección UV a 190-400 nm; temperatura de la columna de 40 °C; velocidad de flujo de 1,5 ml/min.

Método 10. Instrumentos: sistema Waters Acquity H-Class UPLC MS con software MassLynx, detector de matriz de fotodiodos (PDA), detector de masas QDa con fuente de electropulverización; columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 micrómetros, 2,1 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A8 (%): 0,00/0, 1,3/100, 1,55/100, 1,6/0, 3,0/0; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a 200-500 nm; temperatura de la columna de 40 °C; velocidad de flujo de 0,5 ml/min.

Método 11. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Waters XBridge C8 3,5 micrómetros, 4,6 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B1 en A1 (%): 0,0/5,

## ES 2 992 600 T3

2,5/95, 4,0/95, 4,5/5, 6,0/5; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 210 a 400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; 1,5 ml/min.

5 Método 12. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Atlantis dC18 5 micrómetros, 4,6 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A1 (%): 0,0/5, 2,5/95, 4,0/95, 4,5/5, 6,0/5; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 210 a 400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; 1,5 ml/min.

10 Método 13. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Waters XBridgeC8 3,5 micrómetros, 4,6 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A5 (%): 0,0/10, 4,0/95, 5,0/95, 5,5/10, 7,0/10.; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 210 a 400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; 1,2 ml/min.

15 Método 14. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Acquity BEH C18 1,7 micrómetros, 2,1 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A9 (%): 0,0/5, 0,25/5, 2,5/100, 3,0/100, 3,1/5, 4,0/5.; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 210 a 400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; 0,8 ml/min.

20 Método 15. Instrumentos: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; columna: Acquity BEH C8 1,7 micrómetros, 2,1 × 50 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A9 (%): 0,0/5, 0,25/5, 2,5/100, 3,0/100, 3,1/5, 4,0/5.; volumen de inyección de 1 µl; detección UV a de 210 a 400 nm; temperatura de la columna de 25 °C; 0,8 ml/min.

### Métodos de CGEM

25 Los datos de CGEM se proporcionan en el formato: masa de iones, modo de electropulverización (positivo o negativo), tiempo de retención.

30 Método 1. Instrumento: Agilent GCMS 7890B; columna: HP-5ms UI (30 m × 250 µm × 0,25 µm); temp. de entrada: 250 °C; razón de división: 75:1; temp. del horno: 50 °C, tiempo de mantenimiento de 3 min; rampa 1: desde 40 °C/min hasta 300 °C, tiempo de mantenimiento de 2 min; temperatura del detector: 310 °C; flujo de la columna: 2 ml/min; flujo de aire: 300 ml/min; flujo de H<sub>2</sub>: 40 ml/min; flujo de reconstitución (He): 25 ml/min; temp. de la fuente: 230 °C.

35 Método 2. Instrumento: Agilent GCMS 7890B; columna: HP-5ms UI (30 m × 250 µm × 0,25 µm); temp. de entrada: 250 °C; razón de división: 75:1; temp. del horno: 120 °C, tiempo de mantenimiento de 1 min; rampa 1: desde 40 °C/min hasta 300 °C, tiempo de mantenimiento de 4 min; temperatura del detector: 310 °C; flujo de la columna: 2 ml/min; flujo de aire: 300 ml/min; flujo de H<sub>2</sub>: 40 ml/min; flujo de reconstitución (He): 25 ml/min; temp. de la fuente: 230 °C.

### Métodos de EM

45 Método 1. Datos adquiridos o bien en un instrumento Waters QDA o bien en un instrumento Waters SQD después de un desarrollo de 4-6 minutos a través de una columna de UPLC usando tampón.

### Métodos de prep-HPLC

Véase la sección de métodos de CLEM para las condiciones de disolventes.

50 Método 1. Instrumentos: sistema de HPLC semipreparativa Gilson - bomba 321/detector de matriz de diodos 171/dispositivo de manipulación de líquidos GX-271; columna: Phenomenex Gemini-NX C18 5 micrómetros 30 × 100 mm; gradiente de 12,5 min, disolvente B2 en A6 (%) varía según el desarrollo individual (véanse los procedimientos ejemplificados para más detalles).

55 Método 2. Instrumentos: sistema de purificación automática Waters 2767; columna: X Bridge Shield 10 micrómetros 19 × 250 mm; gradiente de 20 min, disolvente B2 en A2 (%) varía según el desarrollo individual (véanse los procedimientos ejemplificados para más detalles).

60 Método 3. Instrumentos: Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC / 6125 Quadrupole MSD; columna: Waters XBridge C8 5 micrómetros 19 × 150 mm; gradiente [tiempo (min)/disolvente B2 en A5 (%): 0,0/10, 15/95, 18/95, 19/10, 21/10.

### Abreviaturas

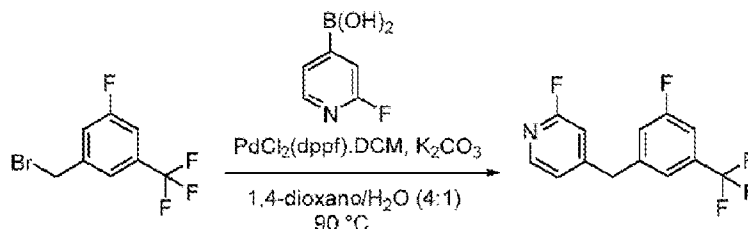
65 ac. = acuoso

## ES 2 992 600 T3

	DAST	=	trifluoruro de (dietilamino)azufre
5	dba	=	dibencilidenoacetona
	DCM	=	diclorometano
	Dess-Martin	=	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1 <i>H</i> )-ona
10	DIPEA	=	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
15	DMF-DMA	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida-dimetilacetal
	DMSO	=	dimetilsulfóxido
	dppf	=	1,1'-ferrocenodil-bis(difenilfosfina)
20	ES	=	electropulverización
	EtOAc	=	acetato de etilo
25	EtOH	=	etanol
	h	=	hora(s)
30	HATU	=	<i>N</i> -óxido de hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i> ]piridin-1-ilmetilén]- <i>N</i> -metilmetanaminio
	IPA	=	alcohol <i>i</i> -propílico
	l	=	litro
35	CL	=	cromatografía de líquidos
	CLEM	=	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
40	MeCN	=	acetonitrilo
	MeOH	=	metanol
	min	=	minuto(s)
45	EM	=	espectrometría de masas
	NMP	=	1-metil-2-pirrolidinona
50	RMN	=	resonancia magnética nuclear
	éter de pet.	=	éter de petróleo
	pin	=	pinacolato
55	TA	=	temperatura ambiente
	RuPhos	=	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
60	T3P	=	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano
	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetrahidrofurano
65	Los prefijos <i>n</i> -, <i>s</i> -, <i>i</i> -, <i>t</i> - y <i>terc</i> - tienen sus significados habituales: normal, secundario, iso y terciario.		

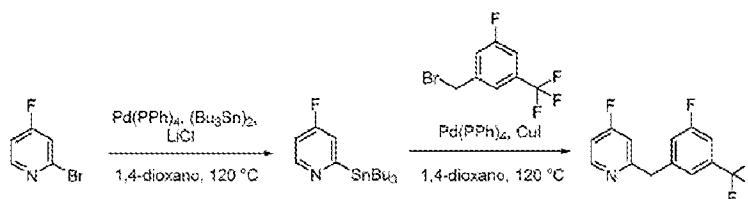
SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOSPreparación de productos intermedios de fluoropiridina sustituida

- 5 Ruta intermedia 1, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 1, 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina



- 10 Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (284 mg, 0,38 mmol) a una disolución desgasificada de ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (1,3 g, 7,77 mmol), carbonato de potasio (3,2 g, 22,3 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (1,3 g, 9,30 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml)/agua (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 90 °C durante 1 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (70 ml) y EtOAc (100 ml).  
 15 Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-30 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina como un aceite de color marrón (1,8 g, 86 %). Datos en la tabla 2.

- 20 Ruta intermedia 2, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 2, 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina

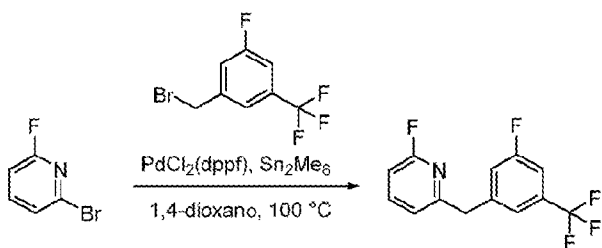


- 25 Etapa 1. Se desgasificó una disolución de 2-bromo-4-fluoropiridina (4,0 g, 22,7 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) con argón durante 10 min y se añadieron *bis*(tributilestaño) (17,3 ml, 34,0 mmol), LiCl (2,88 g, 68,1 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,31 g, 1,13 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h. Se extinguió la reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 4-fluoro-2-(tributilestannil)piridina como un líquido de color amarillo (14,3 g, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación  
 30 adicional.

EM (método 1): m/z 388 (ES+)

- 35 Etapa 2. Se añadió 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (1,33 g, 5,18 mmol) a una disolución de 4-fluoro-2-(tributilestannil)piridina (14,3 g, 5,18 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción con argón durante 10 min y se añadieron CuI (98 mg, 0,51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (299 mg, 0,26 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h. Se extinguió la reacción con agua (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 5-10 % de EtOAc en hexano para proporcionar 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina como un líquido de color amarillo claro (400 mg, 6,4 % a lo largo de dos etapas).  
 40 Datos en la tabla 2.

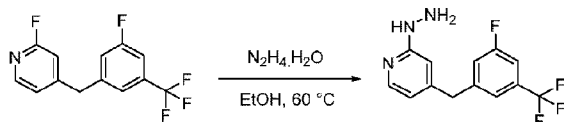
- 45 Ruta intermedia 3, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 6, 2-fluoro-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina



Se añadió  $\text{Sn}_2\text{Me}_6$  (600 mg, 1,94 mmol) a una disolución con agitación de 2-bromo-6-fluoropiridina (340 mg, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a TA seguido de la adición de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (150 mg, 0,19 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 15 h. Luego se añadieron 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (500 mg, 1,94 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (150 mg, 0,19 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con gradiente del 0-5 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 2-fluoro-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina como un semisólido de color blanco (400 mg, 75 %). Datos en la tabla 2.

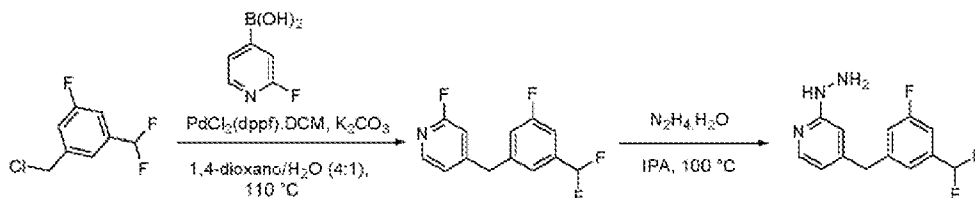
#### Preparación de productos intermedios de hidrazinilo sustituido

Ruta intermedia 4, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 3, 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-hidrazinilpiridina



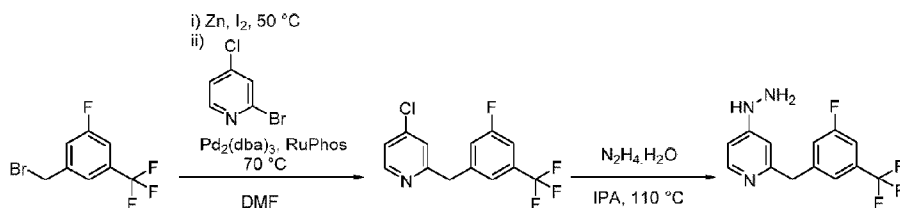
Se añadió hidrazina hidratada (0,17 ml, 3,52 mmol) a una disolución con agitación de 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 1, 300 mg, 1,17 mmol) en EtOH (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se sometió a reparto el residuo entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-hidrazinilpiridina como un aceite de color marrón (350 mg, 100 %). Datos en la tabla 2.

Producto intermedio 13, 4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)-2-hidrazinilpiridina



Se preparó el compuesto del título (110 mg, en bruto) en dos etapas a partir de ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (145 mg, 1,03 mmol), 1-(clorometil)-3-(difluorometil)-5-fluorobenceno (producto intermedio 12, 200 mg, 1,03 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}).\text{DCM}$  (84 mg, 0,103 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (426 mg, 3,09 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml)/agua (2 ml) calentados a 110 °C durante 16 h; hidrazina hidratada (0,5 ml, 9,77 mmol) en IPA (10 ml) calentada a 100 °C durante 48 h usando los métodos del producto intermedio 1 y del producto intermedio 3. Después de completarse la etapa 2, se aisló el compuesto del título como una goma de color amarillo por reparto entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera (10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 5, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 14, 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-4-hidrazinilpiridina



Etapa 1. Se añadió una pizca de yodo a una disolución con agitación de zinc activado (35 g, 583 mmol) en DMF (300 ml) y se calentó la disolución a 50 °C durante 5 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (32 g, 124 mmol) en DMF (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 h y luego se dejó enfriar hasta TA. Se dejó sedimentar el zinc residual y se transfirió la capa de DMF de color verde pálido sobrenadante mediante una cánula a una suspensión desgasificada de 2-bromo-4-cloropiridina (16 g, 83,3 mmol) y RuPhos (2,3 g, 4,99 mmol) en DMF (50 ml) seguido de la adición de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3,8 g, 4,16 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 16 h y luego se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (600 ml). Se lavó el filtrado con salmuera (3x300 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-5 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 4-cloro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina como un semisólido de color amarillo (8 g, 33 %).

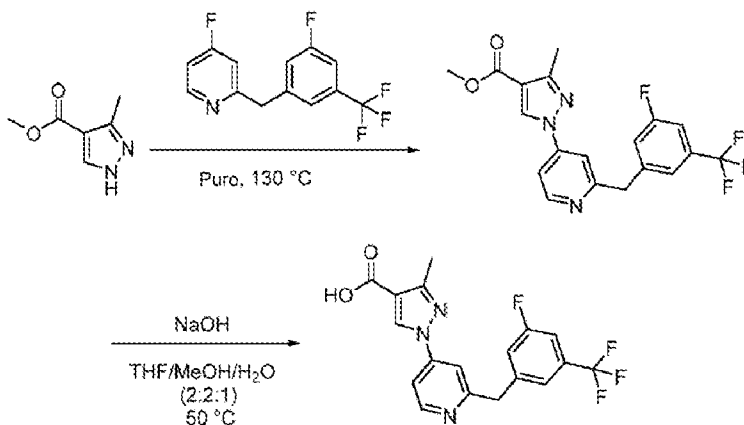
CLEM (método 1): m/z 290,1 (ES+), a 2,65 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,61-7,41 (m, 4H), 4,23 (s, 2H).

Etapa 2. Se añadió hidrazina hidratada (20 g, 415 mmol) a una disolución con agitación de 4-cloro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (8 g, 27,68 mmol) en IPA (100 ml) en un tubo sellado y se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 72 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se sometió a reparto el residuo entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-4-hidrazinilpiridina como una goma de color amarillo (5 g, 63 %). Datos en la tabla 2.

#### 25 Preparación de productos intermedios de ácido azolcarboxílico sustituido

Ruta intermedia 6, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 4, ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

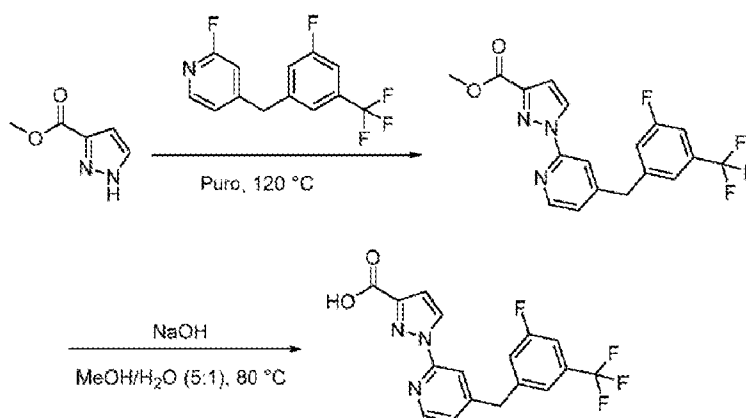


Etapa 1. Se calentó una mezcla de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (150 mg, 1,07 mmol) y 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 2, 292 mg, 1,07 mmol) a 130 °C durante 16 h para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo como un sólido de color blanquecino (400 mg, 95 %).

CLEM (método 4): m/z 394,3 (ES+), a 2,38 min.

Etapa 2. Se añadió NaOH (83 mg, 2,03 mmol) en agua (1 ml) a una disolución de 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1,02 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se trató el residuo con agua (25 ml). Se filtró el sólido obtenido y se secó a vacío para proporcionar ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido de color blanquecino (400 mg, 95 %). Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 7, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 5, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

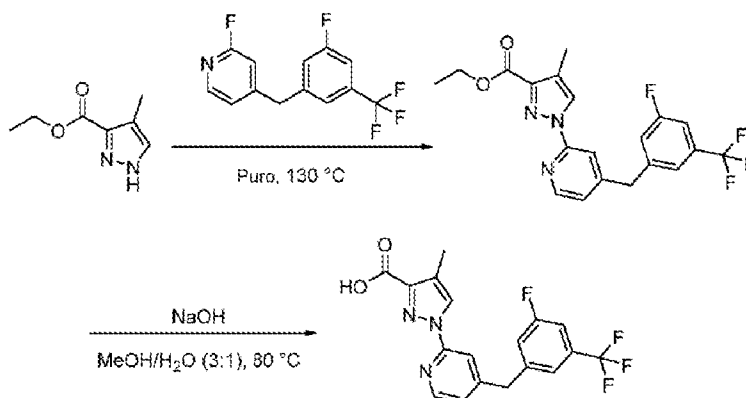


Etapa 1. Se calentó una mezcla de 1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,79 mmol) y 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridina (producto intermedio 1, 217 mg, 0,79 mmol) a 120 °C durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH al 5 % en DCM y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo como un semisólido de color marrón (220 mg, 73 %).

CLEM (método 4): *m/z* 378,3 (ES+), a 2,36 min.

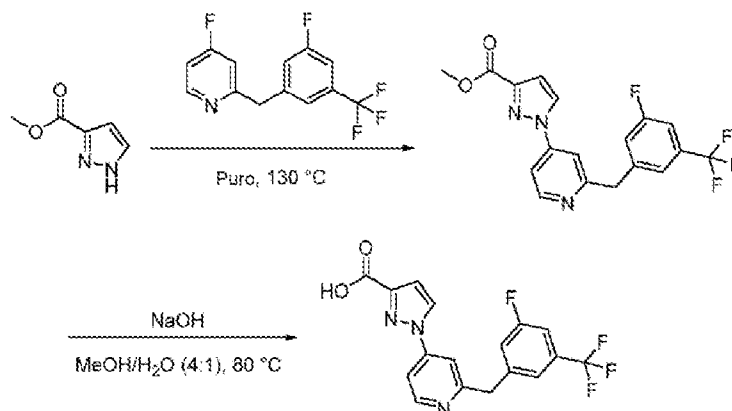
Etapa 2. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (63 mg, 1,58 mmol) en agua (2 ml) a una disolución de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,52 mmol) en MeOH (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se acidificó el residuo con disolución ac. de NaHSO<sub>4</sub> (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el residuo con heptano (10 ml) y Et<sub>2</sub>O (10 ml) para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico como un sólido de color blanquecino (190 mg, 99 %). Datos en la tabla 2.

Producto intermedio 7, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



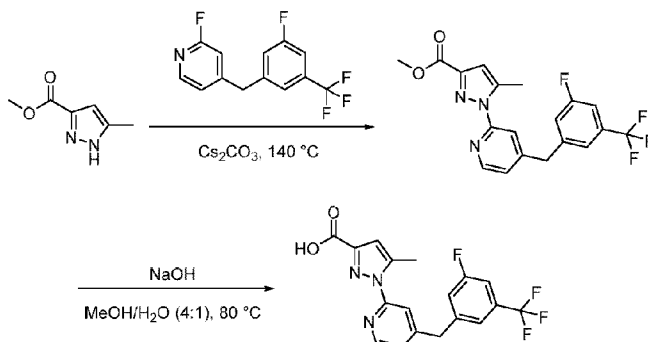
Se preparó el compuesto del título (180 mg, 68 %) en dos etapas a partir de 4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,64 mmol) y 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridina (producto intermedio 1, 177 mg, 0,64 mmol) calentados a 130 °C durante 16 h; y una disolución de NaOH (73 mg, 1,82 mmol) en agua (1,5 ml) en MeOH (5 ml) calentada a 80 °C durante 2 h usando los métodos del producto intermedio 5. Después de completarse la etapa 2, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco por acidificación con disolución ac. de NaHSO<sub>4</sub> (20 ml) y extracción de la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

Producto intermedio 8, ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título (200 mg, 69 %) en dos etapas a partir de 1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,79 mmol) y 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridina (producto intermedio 2, 217 mg, 0,79 mmol) calentados a 130 °C durante 16 h; y una disolución de NaOH (153 mg, 3,81 mmol) en agua (1,5 ml) en MeOH (6 ml) calentada a 80 °C durante 4 h usando los métodos del producto intermedio 5. Después de completarse la etapa 2, se aisló el compuesto del título como un sólido de color rosa por acidificación con disolución ac. de NaHSO<sub>4</sub> (20 ml) y extracción de la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 8, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 9, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico

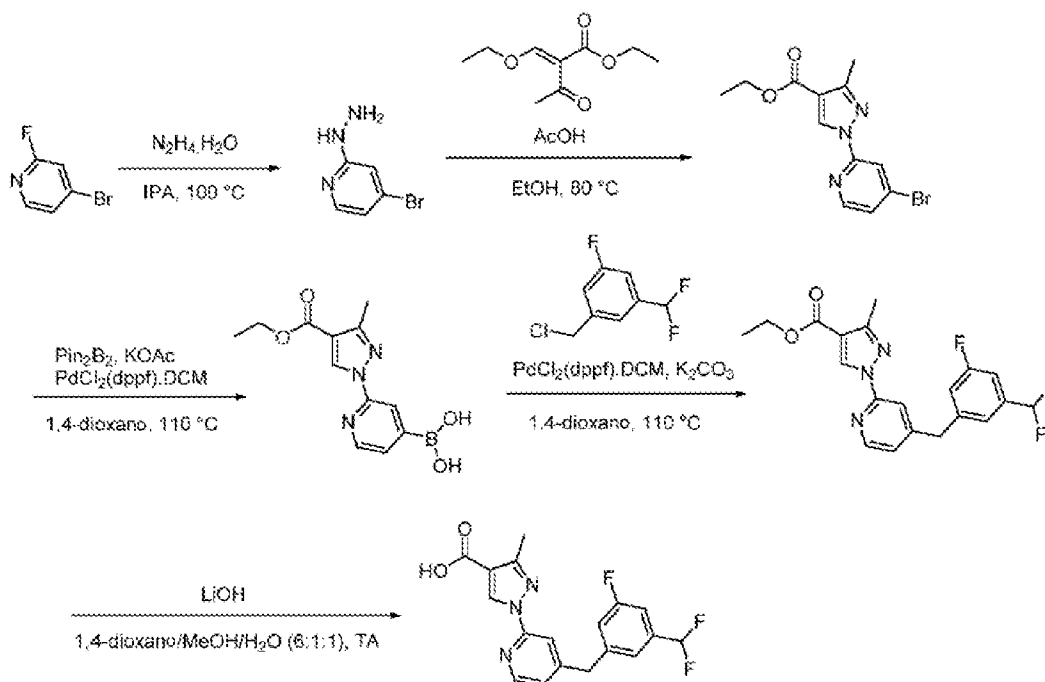


Etapa 1. Se calentó una mezcla de 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,71 mmol), 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridina (producto intermedio 1, 195 mg, 0,71 mmol) y carbonato de cesio (232 mg, 0,71 mmol) a 140 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH al 10 % en DCM, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (130 mg, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (método 4): m/z 394,0 (ES+), a 2,32 min.

Etapa 2. Se preparó el compuesto del título (100 mg, en bruto) a partir de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,33 mmol) en MeOH (4 ml) y una disolución de NaOH (53 mg, 1,32 mmol) en agua (1 ml) calentados a 80 °C durante 16 h usando los métodos del producto intermedio 5, etapa 2. Se aisló el compuesto del título como un semisólido de color amarillo por acidificación con disolución ac. de NaHSO<sub>4</sub> (20 ml) y extracción de la fase acuosa con EtOAc (2x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 9, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 15, ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1. Se añadió hidrazina hidratada (5,69 g, 114 mmol) a una disolución con agitación de 4-bromo-2-fluoropiridina (2 g, 11,4 mmol) en IPA (100 ml) a TA y se calentó la mezcla de reacción resultante a 100 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se sometió a reparto el residuo entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 4-bromo-2-hidrazinilpiridina como un sólido de color marrón (1,5 g, 70 %).

CLEM (método 1): m/z 187,9 (ES-), a 0,41 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H).

Etapa 2. Se añadieron 4-bromo-2-hidrazinilpiridina (520 mg, 2,77 mmol) y ácido acético (0,053 ml, 0,922 mmol) a una disolución de 2-(etoximetil)-3-oxobutanoato de etilo (343 mg, 1,84 mmol) en EtOH (20 ml) a TA, y se calentó adicionalmente la reacción a 80 °C durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con disolución ac. de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (15 ml), se filtró y se secó a vacío para proporcionar 1-(4-bromopiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un sólido de color blanquecino (300 mg, 35 %).

CLEM (método 1): m/z 310,0 (ES+), a 2,64 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. se añadieron acetato de potasio (285 mg, 2,90 mmol) y pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (246 mg, 0,97 mmol) a una disolución con agitación de 1-(4-bromopiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) seguido de la adición de PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (39,5 mg, 0,048 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 110 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar ácido (2-(4-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)borónico como un semisólido de color marrón (300 mg, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (método 11): m/z 276,1 (ES+), a 1,75 min.

Etapa 4. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg, 1,156 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (31,5 mg, 0,039 mmol) a una disolución de ácido (2-(4-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)borónico (254 mg, 0,925 mmol) y 1-(clorometil)-3-(difluorometil)-5-fluorobenceno (producto intermedio 12, 150 mg, 0,771 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a TA y se calentó la mezcla de reacción resultante a 110 °C durante 15 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-30 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un sólido de color blanquecino (60 mg, 17 %).

CLEM (método 11): m/z 390,0 (ES+), a 2,93 min.

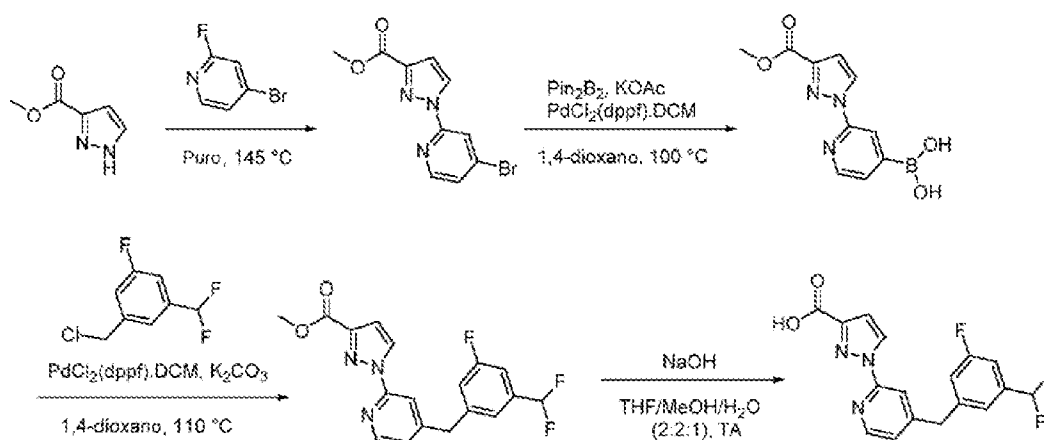
<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 55,5 Hz, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,38-1,28 (m, 3H).

5

Etapa 5. Se añadieron LiOH (11,07 mg, 0,462 mmol), agua (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) a una disolución de 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a TA y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se acidificó el residuo con HCl 1,5 N (5 ml) hasta pH ~6 y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico como un sólido de color blanquecino (40 mg, 72 %). Datos en la tabla 2.

10

15 Producto intermedio 16, ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



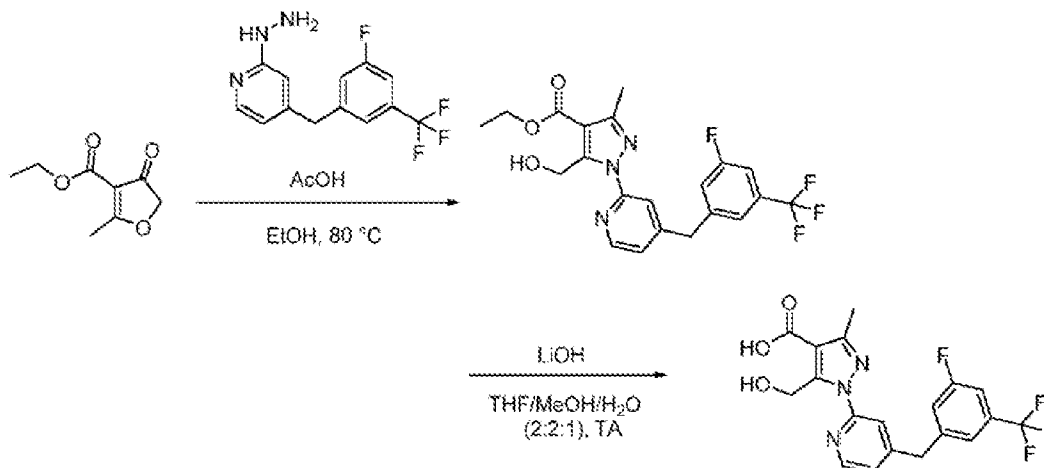
20

Se preparó el compuesto del título (60 mg, 6 %) en cuatro etapas a partir de 4-bromo-2-fluoropiridina (1,5 g, 8,52 mmol) y 1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 12,78 mmol) calentados a 145 °C durante 16 h; acetato de potasio (261 mg, 2,66 mmol), pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (248 mg, 0,97 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (36,2 mg, 0,04 mol) en 1,4-dioxano (20 ml) calentados a 100 °C durante 16 h; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (213 mg, 1,54 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (21 mg, 0,026 mmol) y 1-(clorometil)-3-(difluorometil)-5-fluorobenceno (producto intermedio 12, 100 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) calentados a 110 °C durante 15 h; y una disolución de NaOH (26,6 mg, 0,664 mmol) en agua (0,5 ml) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) agitada a TA durante 1 h usando los métodos del producto intermedio 4, etapa 1, del producto intermedio 15, etapas 3 y 4, y del producto intermedio 4, etapa 2. Después de completarse la etapa 4, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino por acidificación con HCl 1,5 N (5 ml) hasta pH ~6 y extracción de la fase acuosa con EtOAc (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

25

30

Ruta intermedia 10, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 17, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



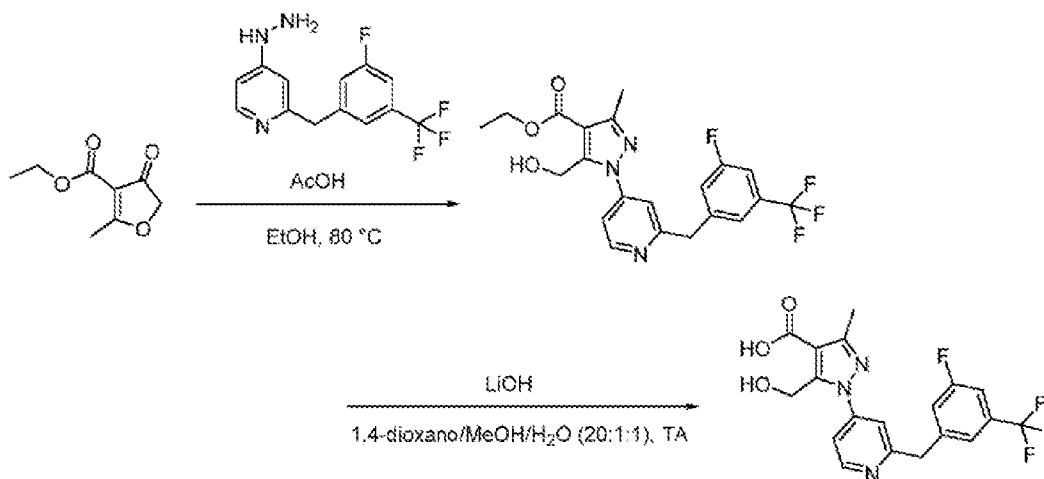
Etapa 1. Se añadió 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-hidrazinilpiridina (producto intermedio 3, 4,69 g, 16,5 mmol) a una disolución con agitación de 2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 10, 2,8 g, 16,5 mmol) en etanol (50 ml) a TA seguido de la adición de una cantidad catalítica de ácido acético (0,094 ml, 1,65 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 16 h. Tras el enfriamiento, se filtró el sólido que había aparecido en la disolución, se enjuagó con EtOH (2x10 ml) y se secó a vacío para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo como un sólido de color blanco (1,95 g, 27 %).

10 CLEM (método 1): m/z 438,0 (ES+), a 2,80 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,29-4,27 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H).

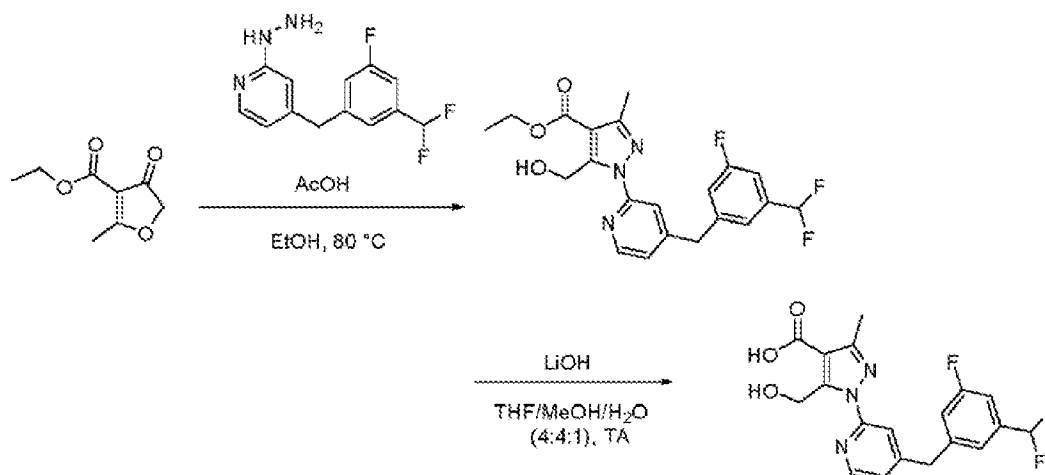
15 Etapa 2. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,07 g, 44,5 mmol) a una disolución con agitación de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,95 g, 4,45 mmol) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo obtenido en agua (30 ml) y se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~2 y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4x50 ml). Se separaron las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico como un sólido de color blanco (1,81 g, 99 %). Datos en la tabla 2.

25 Producto intermedio 18, ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



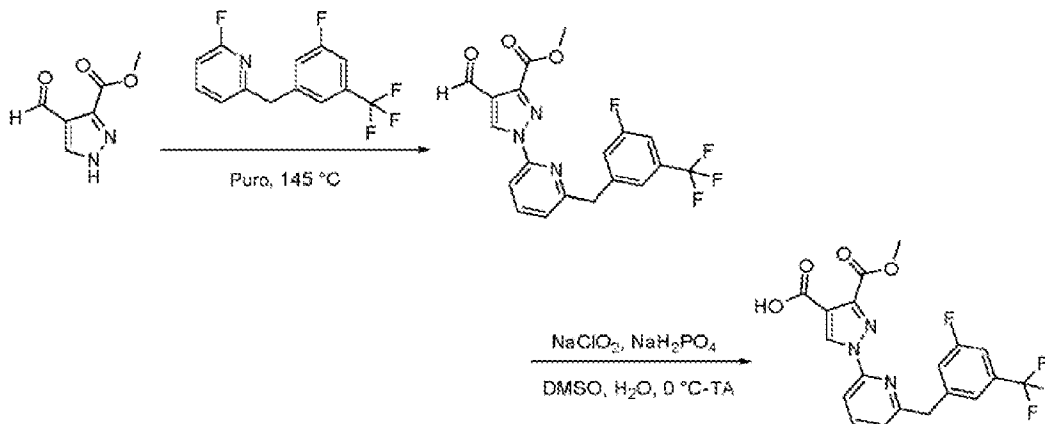
30 Se preparó el compuesto del título (230 mg, 26 %) en dos etapas a partir de 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-4-hidrazinilpiridina (producto intermedio 14, 600 mg, 2,10 mmol), 2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 10, 430 mg, 2,52 mmol) y ácido acético (0,120 ml, 2,10 mmol) en EtOH (20 ml) calentados a 80 °C durante 16 h; y LiOH (109 mg, 4,57 mmol), agua (1 ml), MeOH (1 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) agitados a TA durante 16 h usando los métodos del producto intermedio 17, etapa 1, y del producto intermedio 15, etapa 5. Después de completarse la etapa 2, se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido por eliminación del disolvente a vacío, acidificación con HCl 1,5 N (5 ml) hasta pH ~6 y reparto entre agua (10 ml) y EtOAc (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

40 Producto intermedio 19, ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



Se preparó el compuesto del título (1,1 g, 76 %) en dos etapas a partir de 4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)-2-hidrazinilpiridina (producto intermedio 13, 1,0 g, 3,74 mmol), 2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 10, 0,638 g, 3,74 mmol) y ácido acético (0,021 ml, 0,374 mmol) en EtOH (30 ml) calentados a 80 °C durante 16 h; y LiOH (0,756 g, 31,6 mmol), agua (5 ml), MeOH (20 ml) y THF (20 ml) agitados a TA durante 16 h usando los métodos del producto intermedio 17. Después de completarse la etapa 2, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco por eliminación del disolvente a vacío, disolución en agua (50 ml) y acidificación con HCl 2 N hasta pH ~2. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 11, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 20, ácido 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1. Se calentaron 2-fluoro-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 6, 0,8 g, 2,93 mmol) y 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,677 g, 4,39 mmol) a 145 °C durante 16 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-40 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo como un líquido de color marrón (0,66 g, 50 %).

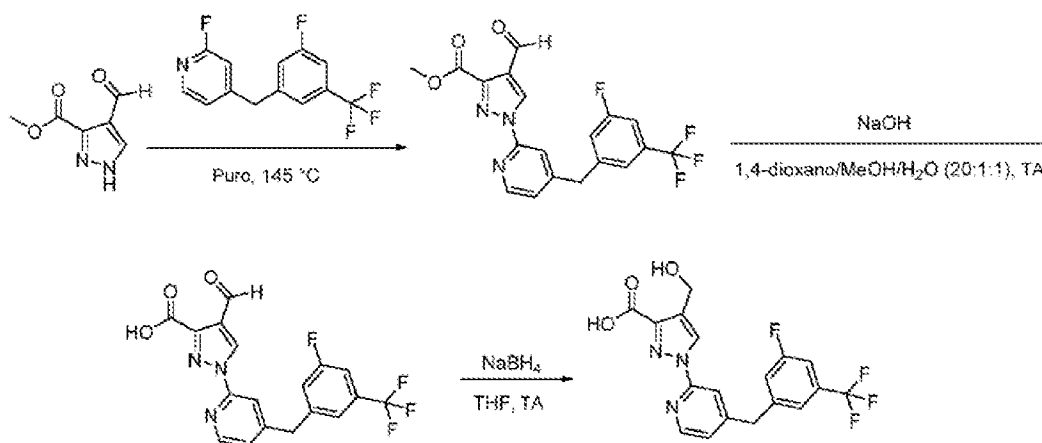
CLEM (método 14): m/z 408,0 (ES+), a 2,11 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,29 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,05 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Etapa 2. Se añadió dihidrogenofosfato de sodio (0,147 g, 1,23 mmol) en agua (5 ml) a una disolución con agitación de 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,61 mmol) en DMSO (30 ml) a TA seguido de la adición de clorito de sodio (0,222 g, 2,46 mmol) en agua (5 ml) a 0 °C a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la

mezcla de reacción con agua (50 ml), se acidificó con disolución de HCl 1 N hasta pH ~5 y se extrajo con DCM (50 ml). Se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-45 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar ácido 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico como un sólido de color blanco (0,17 g, 65 %). Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 12, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 21, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1. Se calentaron 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridina (producto intermedio 1, 1 g, 3,66 mmol) y 4-formil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,846 g, 5,49 mmol) a 145 °C durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-20 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-formil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo como un sólido de color blanquecino (970 mg, 65 %).

CLEM (método 12):  $m/z$  408,0 (ES+), a 2,77 min.

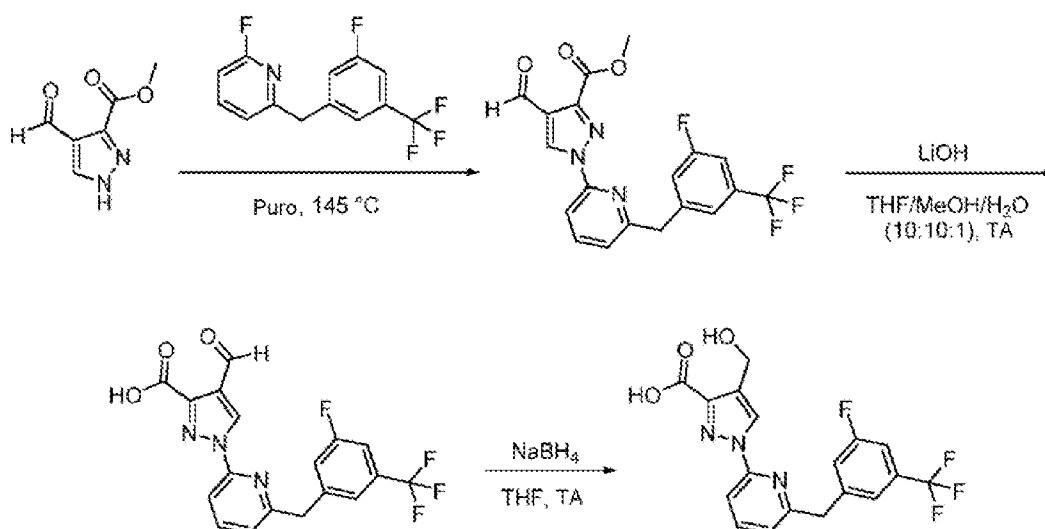
$^1\text{H-RMN}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,28 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,49 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 2. Se añadieron NaOH (95 mg, 2,38 mmol), agua (1 ml) y MeOH (1 ml) a una disolución con agitación de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-formil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (970 mg, 2,38 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se acidificó el residuo obtenido con HCl 1,5 N hasta pH ~6 y se sometió a reparto entre agua (10 ml) y EtOAc (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-formil-1*H*-pirazol-3-carboxílico como un sólido de color blanquecino (800 mg, 85 %).

$^1\text{H-RMN}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,37 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,67 (s, 2H). 1 protón intercambiable no observado.

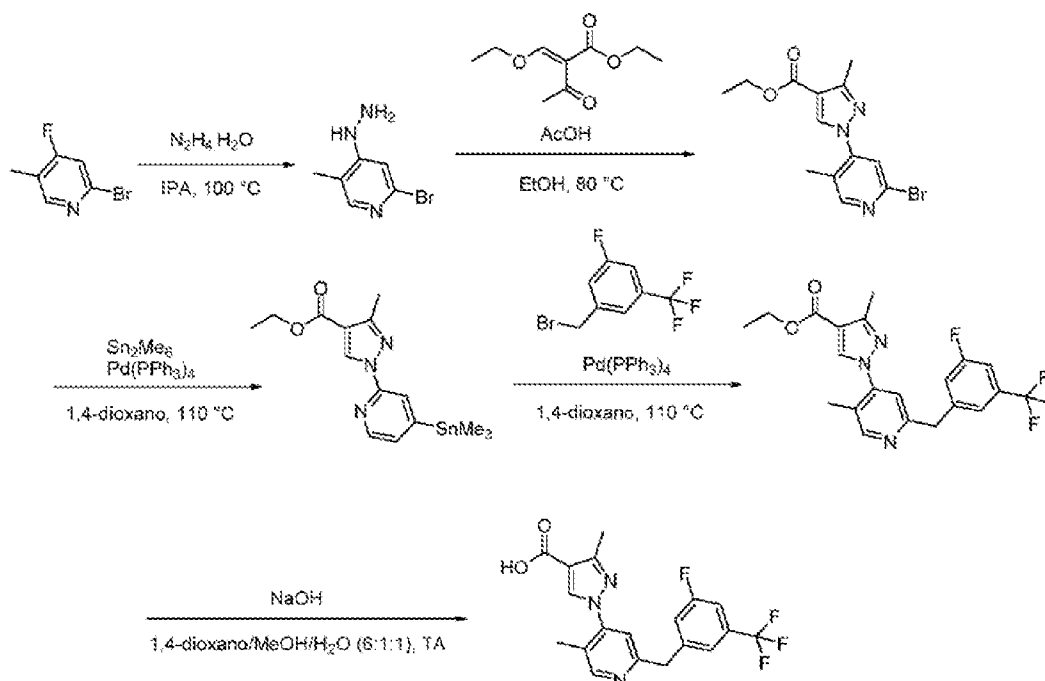
Etapa 3. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (231 mg, 6,10 mmol) a una disolución con agitación de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-formil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (800 mg, 2,03 mmol) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 20 % en DCM (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante prep-HPLC (método 3) para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico como un sólido de color blanco (100 mg, 12 %). Datos en la tabla 2.

Producto intermedio 22, ácido 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título (35 mg, 15 %) en tres etapas a partir de 2-fluoro-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 6, 0,8 g, 2,93 mmol) y 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,677 g, 4,39 mmol) calentados a 145 °C durante 16 h; LiOH.H<sub>2</sub>O (8,8 mg, 0,37 mmol), agua (0,2 ml), MeOH (2 ml) y THF (2 ml) agitados a TA durante 2 h; y NaBH<sub>4</sub> (0,024 g, 0,636 mmol) en MeOH (10 ml) añadido a 0 °C y agitado a TA durante 24 h usando los métodos del producto intermedio 21, etapa 1, del producto intermedio 17, etapa 2, y del producto intermedio 21, etapa 3. Después de completarse la etapa 3, se aisló el compuesto del título como una goma de color amarillo por eliminación del disolvente a vacío y disolución en agua (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 20 % en DCM (5x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 13, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 23, ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapas 1 y 2. Se preparó 1-(2-bromo-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 46 %) en dos etapas a partir de 2-bromo-4-fluoro-5-metilpiridina (400 mg, 2,11 mmol) e hidrazina hidratada (1,06 ml, 21,1 mmol) en IPA (10 ml) calentadas a 100 °C durante 16 h; y 2-(etoximetil)-3-oxobutanoato de etilo (157 mg, 0,85 mmol) y ácido acético (25 mg, 0,42 mmol) en EtOH (5 ml) calentados a 80 °C durante 15 h usando los métodos del producto intermedio 15, etapas 1 y 2. Después de completarse la etapa 2, se aisló el producto como un sólido de color blanquecino por reparto entre agua (15 ml) y EtOAc (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío.

CLEM (método 13): m/z 324,0 (ES+), a 2,22 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,55 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. Se añadieron Sn<sub>2</sub>Me<sub>6</sub> (455 mg, 1,39 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53,5 mg, 0,046 mmol) a una disolución de 1-(2-bromo-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 110 °C durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con éter de pet. (10 ml) y se secó a vacío para proporcionar 3-metil-1-(5-metil-2-(trimetilestannil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo como un semisólido de color marrón (300 mg, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

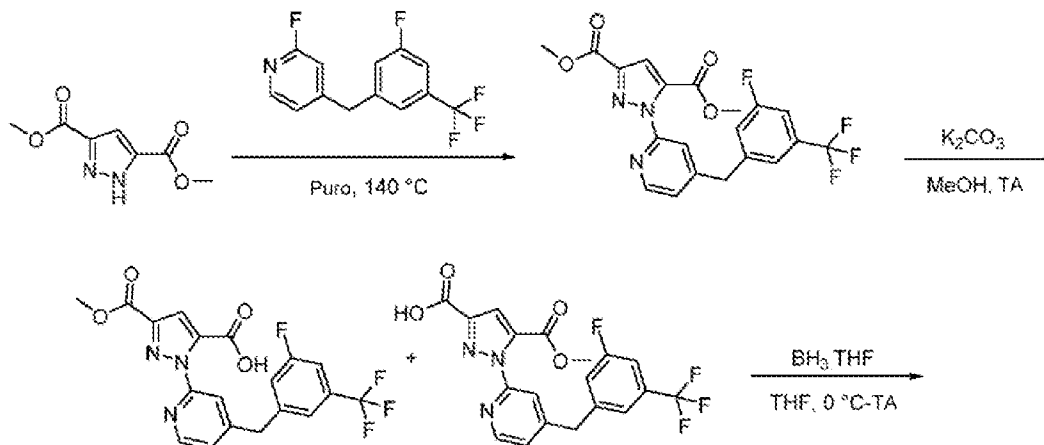
CLEM (método 1): m/z 410,0 (ES+), a 1,38 min.

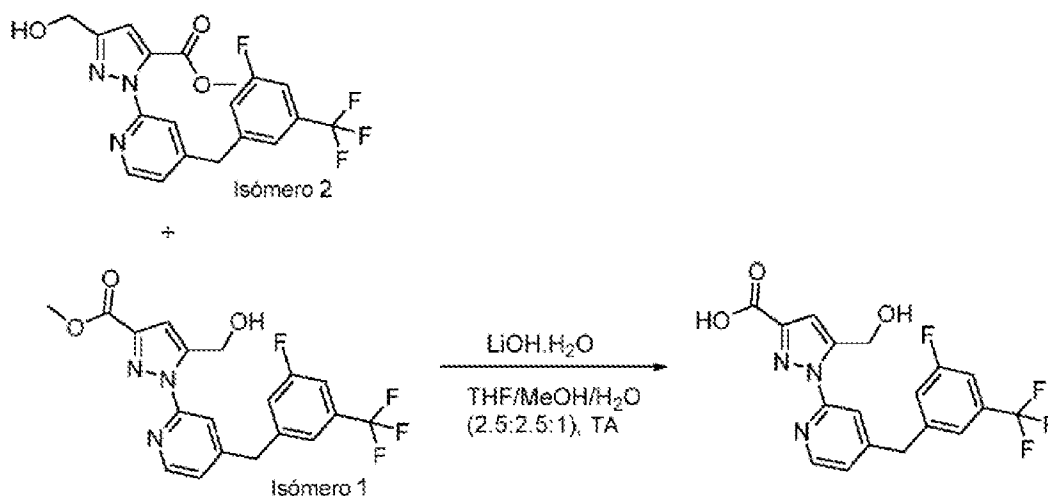
Etapa 4. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33,7 mg, 0,029 mmol) a una disolución de 3-metil-1-(5-metil-2-(trimetilestannil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (286 mg, 0,70 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (150 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 110 °C durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-30 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo como una goma de color amarillo (20 mg, 7 %).

CLEM (método 1): m/z 422,0 (ES+), a 2,73 min.

Etapa 5. Se preparó el compuesto del título (30 mg, en bruto) a partir de 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (20 mg, 0,047 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) e hidróxido de sodio (5,69 mg, 0,142 mmol), agua (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) agitados a TA durante 15 h usando los métodos del producto intermedio 15, etapa 5. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino por acidificación con HCl 1,5 N (5 ml) hasta pH ~6 y extracción de la fase acuosa con EtOAc (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Datos en la tabla 2.

Ruta intermedia 14, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 24, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico





Etapa 1. Se calentaron 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 1, 300 mg, 1,10 mmol) y 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (202 mg, 1,10 mmol) a 140 °C durante 16 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2x30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-50 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo como un sólido de color blanco (200 mg, 41 %).

CLEM (método 11):  $m/z$  437,9 (ES+), a 2,86 min.

$^1\text{H}$ -RMN: (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8,44 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67-7,51 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Etapa 2. Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (90 mg, 0,652 mmol) a una disolución con agitación de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (190 mg, 0,434 mmol) en MeOH (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se acidificó con HCl 2 N (5 ml) hasta pH ~2. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar una mezcla de regioisómeros, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico y ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico, como una goma de color blanco (140 mg, 76 %).

CLEM (método 15):  $m/z$  423,9 (ES+), a 1,78 y 1,81 min.

Etapa 3. Se añadió  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1 M en THF, 1,65 ml, 1,65 mmol) a una disolución con agitación de una mezcla de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico y ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (0,140 g, 0,33 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición gota a gota de MeOH (4 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-50 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (isómero 1, 30 mg, 22 %) y 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (isómero 2, 22 mg, 16 %) como sólidos de color blanco.

Isómero 1:

CLEM (método 11):  $m/z$  409,9 (ES+), a 2,74 min.

$^1\text{H}$ -RMN: (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8,45 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,40 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,52 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,90 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Isómero 2:

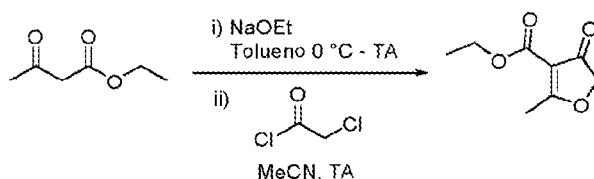
CLEM (método 1):  $m/z$  410,0 (ES+), a 2,25 min.

$^1\text{H}$ -RMN: (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8,37 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,40 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,31 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 4,86 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Etapa 4. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (13 mg, 0,305 mmol) a una disolución con agitación de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (isómero 1 procedente de la etapa previa) (25 mg, 0,061 mmol) en THF (0,4 ml), MeOH (0,4 ml) y agua (0,16 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se acidificó con HCl 2 N (5 ml) hasta pH ~2. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico como un sólido de color blanco (20 mg, 82 %). Datos en la tabla 2.

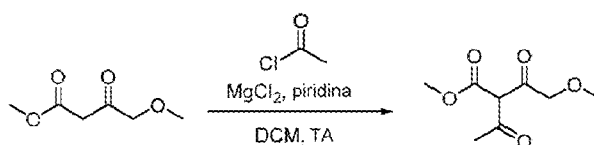
Preparación de productos intermedios de ceto-éster sustituido

Ruta intermedia 15, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 10, 2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo



Se añadió etóxido de sodio (7,84 g, 115 mmol) a una suspensión de 3-oxobutanoato de etilo (10 g, 76,8 mmol) en tolueno (50 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añadieron MeCN (20 ml) y cloruro de 2-cloroacetilo (6,15 ml, 38,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 2 h. Se acidificó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. 6 N (60 ml), se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-10 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo como un líquido de color amarillo (2,8 g, 21 %). Datos en la tabla 2.

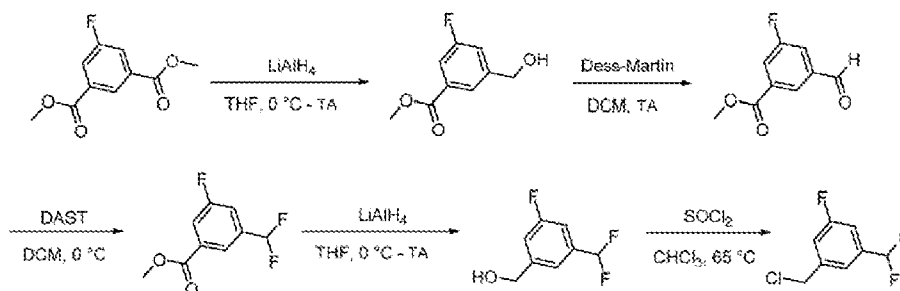
Ruta intermedia 16, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 11, 2-acetil-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo



Se añadieron cloruro de acetilo (0,533 g, 6,84 mmol) y piridina (1,08 g, 13,69 mmol) a una disolución con agitación de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (1 g, 6,84 mmol) y cloruro de magnesio (0,646 g, 6,84 mmol) en DCM (10 ml) a TA y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (100 ml) y DCM (2x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-10 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 2-acetil-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo como un líquido de color amarillo (1 g, 77 %). Datos en la tabla 2.

Preparación de productos intermedios de cloruro de bencilo sustituido

Ruta intermedia 17, ejemplificada por la preparación del producto intermedio 12, 1-(clorometil)-3-(difluorometil)-5-fluorobenceno



Etapa 1. Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en THF, 7,0 ml, 7,0 mmol) a una disolución con agitación de 5-fluoroisofalato

## ES 2 992 600 T3

de dimetilo (3 g, 14,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1,5 N (50 ml) hasta pH ~7, y se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 3-fluoro-5-(hidroximetil)benzoato de metilo como un líquido incoloro (1,12 g, 43 %).

5 CGEM (método 1): m/z 184,0 (ES+), a 7,34 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,79 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H).

10 Etapa 2. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,3 g, 5,54 mmol) a una disolución de 3-fluoro-5-(hidroximetil)benzoato de metilo (510 mg, 2,77 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-30 % de EtOAc en hexano para proporcionar 3-fluoro-5-formilbenzoato de metilo como un sólido de color blanco (410 mg, 81 %).

15 CGEM (método 1): m/z 182,0 (ES+), a 6,76 min.

20 <sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

25 Etapa 3. Se añadió DAST (0,44 ml, 3,37 mmol) a una disolución de 3-fluoro-5-formilbenzoato de metilo (410 mg, 2,25 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (20 ml) hasta pH ~7, y se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua (100 ml) y DCM (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-30 % de EtOAc en hexano para proporcionar 3-(difluorometil)-5-fluorobenzoato de metilo como un líquido incoloro (400 mg, 87 %).

30 CGEM (método 2): m/z 204,0 (ES+), a 2,36 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,35-6,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

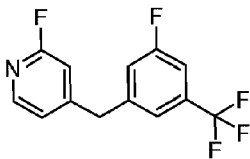
35 Etapa 4. Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2,0 M en THF, 0,45 ml, 0,90 mmol) a una disolución de 3-(difluorometil)-5-fluorobenzoato de metilo (390 mg, 1,81 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1,5 N (50 ml) hasta pH ~7 y luego se sometió a reparto entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar (3-(difluorometil)-5-fluorofenil)metanol como un líquido incoloro (230 mg, 72 %).

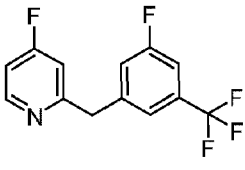
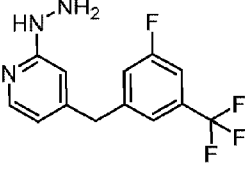
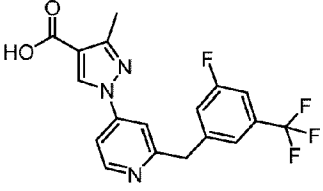
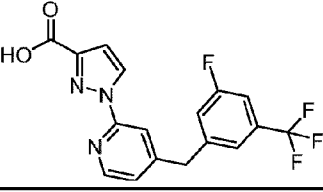
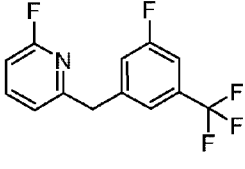
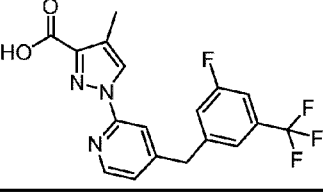
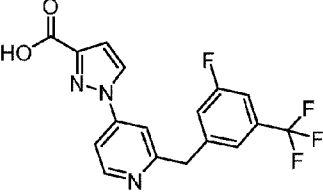
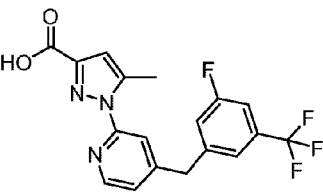
40 CGEM (método 2): m/z 176,0 (ES+), a 6,36 min.

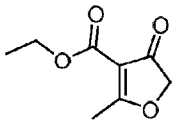
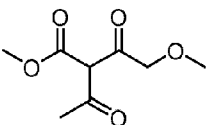
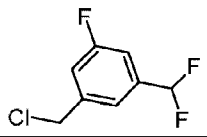
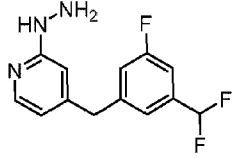
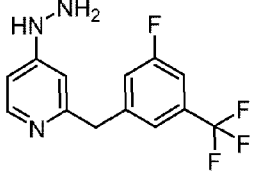
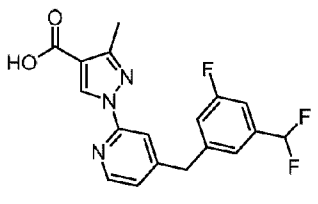
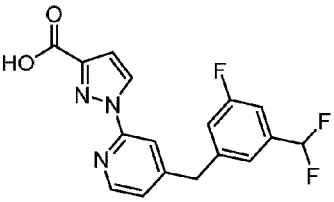
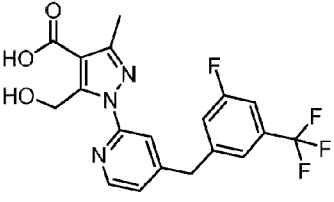
<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,39 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 5,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).

45 Etapa 5. Se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 43,2 mmol) a una disolución de (3-(difluorometil)-5-fluorofenil)metanol (170 mg, 0,96 mmol) en cloroformo (10 ml) a TA y se calentó la mezcla de reacción a 65 °C durante 12 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (20 ml) hasta pH ~7, luego se sometió a reparto entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 1-(clorometil)-3-(difluorometil)-5-fluorobenceno como un líquido incoloro (170 mg, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. Datos en la tabla 2.

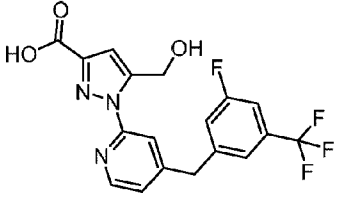
Tabla 2 - Tabla de productos intermedios

Producto intermedio	Nombre	Estructura	Datos
1	2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina		CLEM (método 1): m/z 274,0 (ES+), a 2,54 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,17 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 3H), 7,29 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H).

2	4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina		CLEM (método 2): m/z 274,1 (ES+), a 6,26 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,54 (dd, <i>J</i> = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 5,7, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H).
3	4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-hidrazinilpiridina		CLEM (método 1): m/z 286,2 (ES+), a 1,37 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 7,88 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,95 (s, 2H).
4	ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 4): m/z 380,3 (ES+), a 1,67 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
5	ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 4): m/z 366,0 (ES+), a 1,76 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
6	2-fluoro-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina		CLEM (método 7): m/z 274,0 (ES+), a 2,48 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 7,94 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H).
7	ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 4): m/z 380,2 (ES+), a 1,83 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
8	ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 8): m/z 366,2 (ES+), a 0,67 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
9	ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 4): m/z 380,4 (ES+), a 1,75 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.

10	2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo		CLEM (método 11): m/z 171,0 (ES+), a 1,94 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 4,78 (s, 2H), 4,17 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,22 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 3H).
11	2-acetil-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo		CLEM (método 1): m/z 187,1 (ES-), a 1,41 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 4,49 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). 1 protón intercambiable no observado.
12	1-(clorometil)-3-(difluorometil)-5-fluorobenceno		CGEM (método 2): m/z 193,9 (ES+), a 2,25 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
13	4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)-2-hidrazinilpiridina		CLEM (método 11): m/z 267,9 (ES+), a 3,00 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
14	2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-4-hidrazinilpiridina		CLEM (método 1): m/z 286,1 (ES+), a 1,19 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 7,95 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,56-7,21 (m, 4H), 6,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,51-6,49 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,99 (s, 2H).
15	ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 11): m/z 362,1 (ES+), a 2,23 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 12,57 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,32 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).
16	ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 11): m/z 348,0 (ES+), a 2,55 min. <sup>1</sup> H-RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13,10 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,8 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H).
17	ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 12): m/z 410,0 (ES+), a 2,49 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,46 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,41 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). 2 protones intercambiables no observados.

18	ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 1): m/z 410,0 (ES+), a 2,03 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,41 (s, 3H). 1 protón intercambiable no observado.
19	ácido 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 1): m/z 392,0 (ES+), a 2,48 min. <sup>1</sup> H-RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,40 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,5 Hz, 1H), 4,92 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). 2 protones intercambiables no observados.
20	ácido 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(metoxicarbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 1): m/z 424,0 (ES+), a 2,50 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).
21	ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 1): m/z 396,0 (ES+), a 2,01 min. <sup>1</sup> H-RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,26 (s, 2H). 2 protones intercambiables no observados.
22	ácido 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico		CLEM (método 11): m/z 395,9 (ES+), a 2,52 min. <sup>1</sup> H-RMN: no registrado.
23	ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico		CLEM (método 1): m/z 394,0 (ES+), a 2,24 min. <sup>1</sup> H-RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,65 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). 1 protón intercambiable no observado.

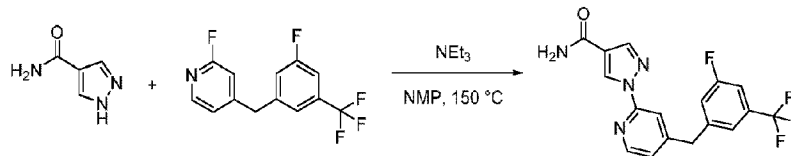
24	ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		<p>CLEM (método 12): m/z 396,0 (ES+), a 2,22 min.</p> <p><sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 13,03 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,39-7,38 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,48 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H).</p>
----	---	--	--

SÍNTESIS DE EJEMPLOS

5 Procedimientos típicos para la preparación de los ejemplos, tal como se ejemplifican por la preparación de los ejemplos a continuación en los procedimientos 1-15.

Procedimiento 1:

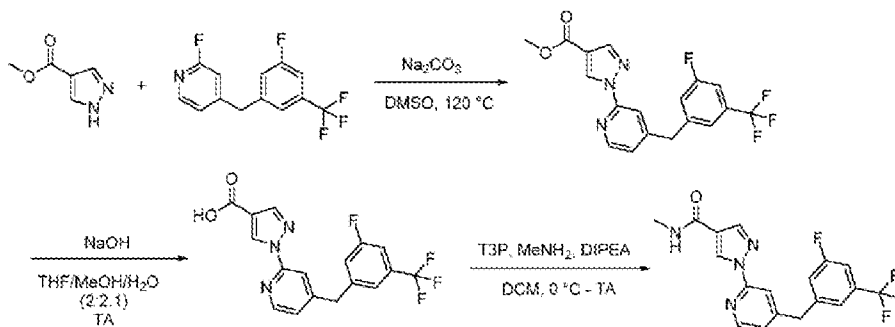
10 Ejemplo 1, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



15 Se añadió 1H-pirazol-4-carboxamida (49 mg, 0,44 mmol) a una disolución de 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 1, 30 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) en NMP (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 150 °C durante 4 días. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (2 ml) y agua (4 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x3 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas (separador de fases) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 12-100 % de EtOAc en *i*-hexano para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (7 mg, 17 %). Datos en la tabla 3.

Procedimiento 2:

25 Ejemplo 3, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida



30 Etapa 1. Se calentó una disolución de 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (92 mg, 0,73 mmol), 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 1, 200 mg, 0,73 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 mg, 1,46 mmol) en DMSO (3 ml) a 120 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo como un semisólido de color marrón (210 mg, 76 %).

35 CLEM (método 4): m/z 380,1 (ES+), a 2,38 min.

40 Etapa 2. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (68 mg, 1,66 mmol) en agua (1 ml) a una disolución de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (210 mg, 0,55 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se acidificó el residuo con disolución ac. de NaHSO<sub>4</sub> (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se

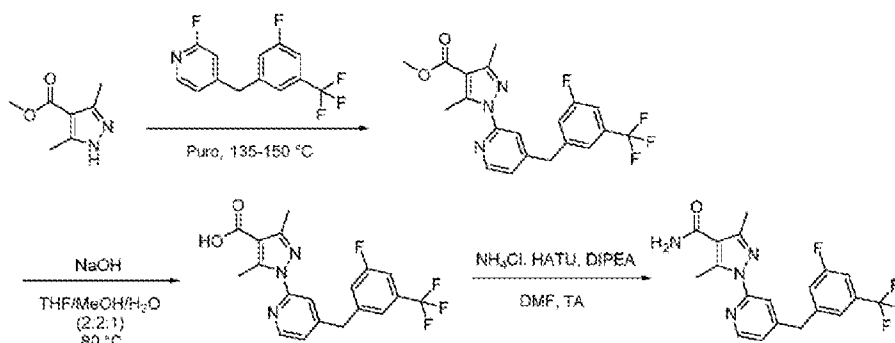
secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico como un semisólido de color blanquecino (180 mg, 90 %).

5 CLEM (método 4): m/z 366,0 (ES+), a 1,71 min.

Etapa 3. Se agitaron ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (180 mg, 0,49 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1,47 mmol) y metilamina (10 ml, 2 M en THF) en DCM (2,00 ml) a 0 °C durante 10 min y se añadió T3P (0,9 ml, 1,47 mmol, disolución al 50 % en EtOAc) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se añadió disolución ac. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para dar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanquecino (6 mg, 3 %). Datos en la tabla 3.

### 15 Procedimiento 3:

Ejemplo 6, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



20 Etapa 1. Se calentó una mezcla de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,64 mmol) y 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 1, 177 mg, 0,65 mmol) en un recipiente de reacción a 135 °C durante 16 h y luego a 150 °C durante 24 h. Se disolvió la mezcla de reacción en MeOH al 5 % en DCM (10 ml) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 14-20 % de EtOAc en hexano para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo como un sólido de color blanco (90 mg, 34 %).

30 CLEM (método 4): m/z 408,4 (ES+), a 2,45 min.

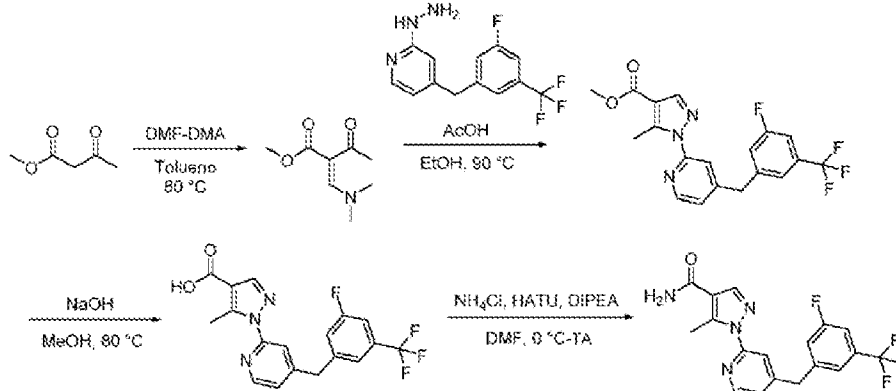
<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

35 Etapa 2. Se añadió NaOH (36 mg, 0,88 mmol) a una disolución con agitación de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (0,12 g, 0,295 mmol) en THF (4 ml), MeOH (4 ml) y agua (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se acidificó el residuo con NaHSO<sub>4</sub> ac. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con Et<sub>2</sub>O (10 ml) para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (100 mg) como un sólido de color blanco.

40 CLEM (método 4): m/z 394,3 (ES+), a 1,88 min.

45 <sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,47 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

50 Etapa 3. Se añadieron secuencialmente DIPEA (0,14 ml, 0,76 mmol) y HATU (116 mg, 30 mmol) a una mezcla de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml). Después de 10 min de agitación a TA, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (68 mg, 1,27 mmol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 20 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró el sólido resultante y se lavó con agua (50 ml). Se secó el material sólido a vacío y luego se trituró con Et<sub>2</sub>O (20 ml) para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (11 mg, 11 %) como un sólido de color blanco. Datos en la tabla 3.

Procedimiento 4:Ejemplo 7, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

5

Etapa 1. Se calentó una disolución de 3-oxobutanoato de metilo (2,00 g, 17,2 mmol) y DMF-DMA (3,08 g, 25,8 mmol) en tolueno a 80 °C durante 2,5 h. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar (2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo como un semisólido de color marrón (2,90 g, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa 2. Se añadieron (2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo (2,180 mg, 1,05 mmol) y AcOH (2 ml) a una disolución con agitación de 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-hidrazinilpiridina (producto intermedio 3, 150 mg, 0,526 mmol) en EtOH. Se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 20-30 % de EtOAc en hexano para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo como un sólido de color blanquecino (200 mg, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20 CLEM (método 4): *m/z* 394,0 (ES<sup>+</sup>), a 2,51 min.

Etapa 3. Se añadió hidróxido de sodio (62,5 mg, 1,53 mmol) a una disolución de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,508 mmol) en MeOH (4 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se acidificó el residuo con disolución ac. de NaHSO<sub>4</sub> (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con Et<sub>2</sub>O (10 ml) para proporcionar ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico como un sólido de color marrón (150 mg, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30

CLEM (método 4): *m/z* 380,3 (ES<sup>+</sup>), a 1,76 min.

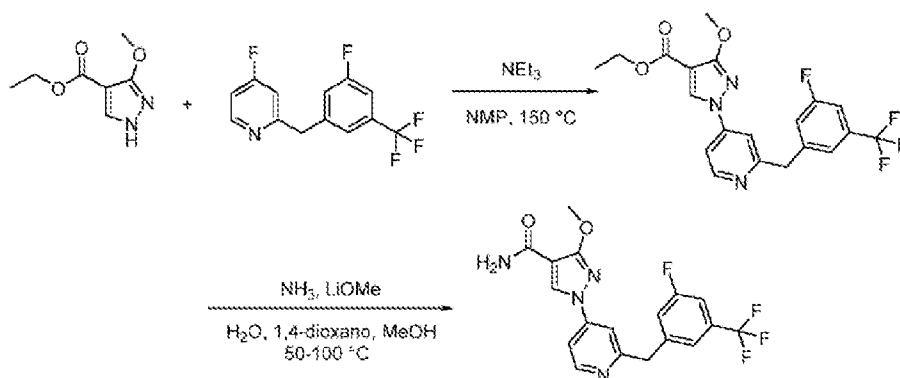
Etapa 4. Se añadieron HATU (301 mg, 0,791 mmol) y DIPEA (0,37 ml, 1,98 mmol) a una disolución de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,395 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a la misma temperatura y se añadió cloruro de amonio (106 mg, 1,98 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua helada (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-10 % de MeOH en DCM para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanquecino (30 mg, 20 %). Datos en la tabla 3.

35

40

Procedimiento 5:

45 Ejemplo 11, 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1. Se preparó 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (36 mg, 46 %) a partir de 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridina (50 mg, 0,18 mmol), 3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (62 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,10 mmol) en NMP (1,8 ml) calentados a 160 °C durante 26 h usando los métodos del procedimiento 1. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-100 % de EtOAc en *i*-hexano para producir el producto.

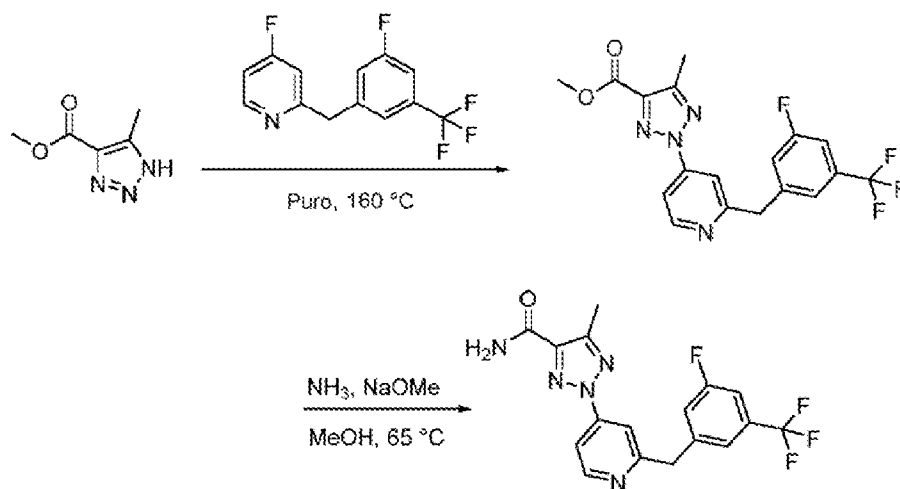
CLEM (método 6): m/z 424,2 (ES+), a 2,45 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,12 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (td, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. Se añadió disolución de hidróxido de amonio (28 % en H<sub>2</sub>O, 3 ml) a una suspensión de 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (15 mg, 0,04 mmol) en MeOH (1,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 h. Se añadió más disolución de hidróxido de amonio (28 % en H<sub>2</sub>O, 1 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en disolución de NH<sub>3</sub> en 1,4-dioxano (0,5 M, 3 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 h. Se añadió disolución de hidróxido de amonio (28 % en H<sub>2</sub>O, 1 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 2,5 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 18 h. Se añadieron metóxido de litio (18 mg, 0,47 mmol) y más disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 2,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 68 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante prep-HPLC (método 1 - gradiente del 5-95 %) para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxamida (3 mg, 18 %). Datos en la tabla 3.

#### Procedimiento 6:

Ejemplo 12, 2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapa 1. Se preparó 2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (30 mg, 42 %) a partir de 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridina (producto intermedio 2, 50 mg, 0,18 mmol) y 5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (31 mg, 0,22 mmol) calentados a 160 °C durante 72 h usando los métodos del procedimiento 3, etapa 1. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna

ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-50 % de EtOAc en i-hexano para producir el producto.

CLEM (método 6): m/z 395,1 (ES+), a 2,47 min.

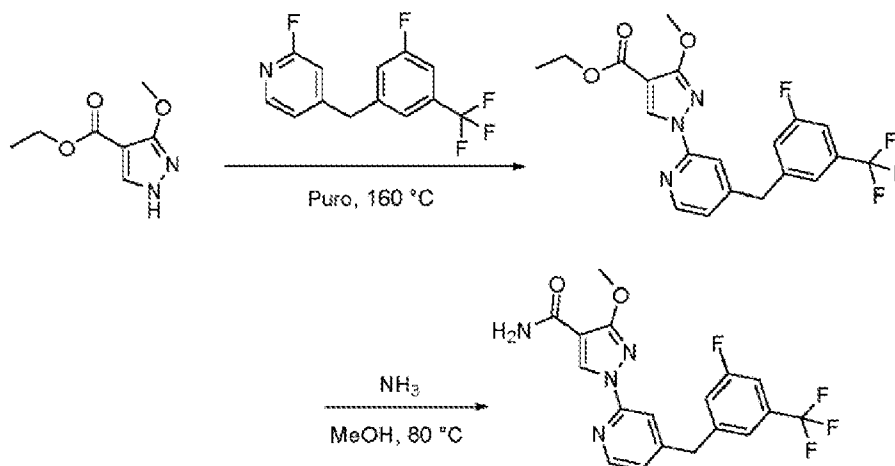
- 5 <sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (dd, *J* = 5,5, 0,7 Hz, 1H), 7,94-7,75 (m, 2H), 7,30 (td, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (tt, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

10 Etapa 2. Se añadió 2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (23 mg, 0,06 mmol) a disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 1,6 ml) y disolución de metóxido de sodio en MeOH (0,4 M, 0,16 ml, 0,06 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 65 °C durante 18 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-100 % de DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (89:10:1) en DCM para proporcionar 2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (17 mg, 77 %). Datos en la tabla 3.

15

#### Procedimiento 7:

Ejemplo 14, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxamida



20

25 Etapa 1. Se preparó 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (44 mg, 28 %) a partir de 2-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 1, 100 mg, 0,37 mmol) y 3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (62 mg, 0,37 mmol) calentados a 160 °C durante 29 h usando los métodos del procedimiento 3, etapa 1. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-10 % de MeOH en DCM para producir el producto.

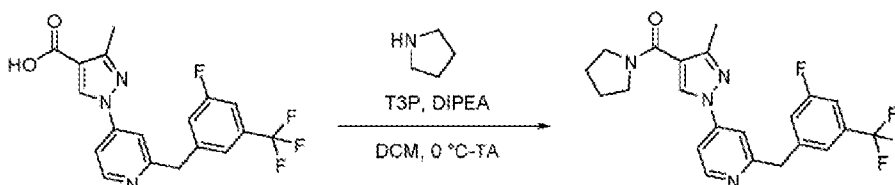
CLEM (método 6): m/z 424,1 (ES+), a 2,63 min.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,87 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (ddd, *J* = 5,1, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

35 Etapa 2. Se añadió disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 2,9 ml) a 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (44 mg, 0,10 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 72 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-10 % de MeOH en DCM para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (7 mg, 17 %). Datos en la tabla 3.

#### Procedimiento 8:

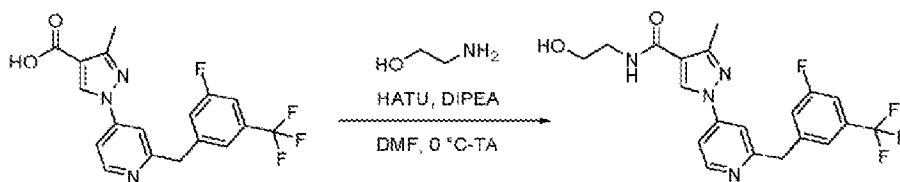
Ejemplo 16, (1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona



Se añadió DIPEA (0,09 ml, 0,52 mmol) a una disolución de ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio 4, 50 mg, 0,13 mmol) y pirrolidina (28 mg, 0,39 mmol) en DCM (1,3 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min y se le añadió T3P (0,16 ml, 0,26 mmol, disolución al 50 % en EtOAc). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante prep-HPLC (método 2 - gradiente del 10-80 %) para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona como un sólido de color blanco (15 mg, 27 %). Datos en la tabla 3.

#### Procedimiento 9:

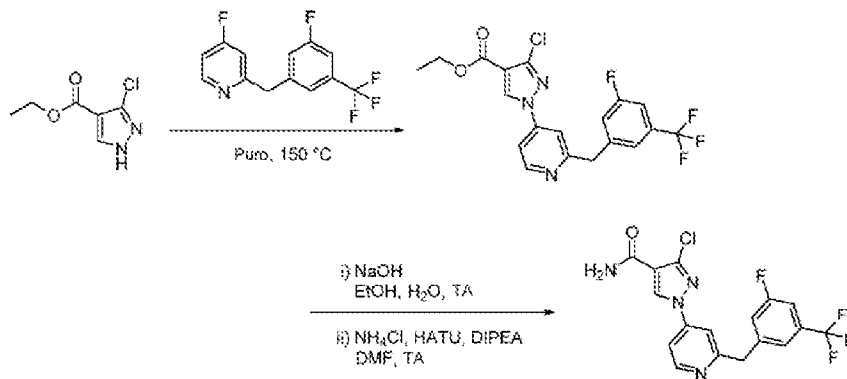
Ejemplo 20, 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Se añadieron secuencialmente DIPEA (0,09 ml, 0,52 mmol) y HATU (62 mg, 0,26 mmol) a una disolución con agitación de ácido 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio 4, 50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió 2-aminoetan-1-ol (16 mg, 0,26 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua helada (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante prep-HPLC (método 2 - gradiente del 20-80 %) para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (5 mg, 9 %). Datos en la tabla 3.

#### Procedimiento 10:

Ejemplo 22, 3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1. Se añadieron juntos 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridina (producto intermedio 2, 150 mg, 0,55 mmol) y 3-cloro-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (125 mg, 0,71 mmol) y luego se calentaron a 150 °C durante 30 min. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta TA y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-80 % de EtOAc en *i*-hexano para proporcionar 3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (180 mg, 77 %).

CLEM (método 8): *m/z* 428,2 (ES<sup>+</sup>), a 1,85 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (dd, *J* = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (tt, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. Se disolvió 3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,42 mmol) en EtOH (5 ml). Se añadió hidróxido de sodio (1 N en agua, 2 ml, 2,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (30 ml) y HCl 1 N (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el

residuo en DMF (5 ml). Se añadieron HATU (481 mg, 1,26 mmol), cloruro de amonio (68 mg, 1,26 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,26 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-8 % de MeOH en DCM. Se purificó adicionalmente el residuo mediante prep-HPLC (método 1 - gradiente del 35-65 %) para proporcionar 3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (74 mg, 44 %). Datos en la tabla 3.

#### 10 Procedimiento 11:

Ejemplo 39, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



15

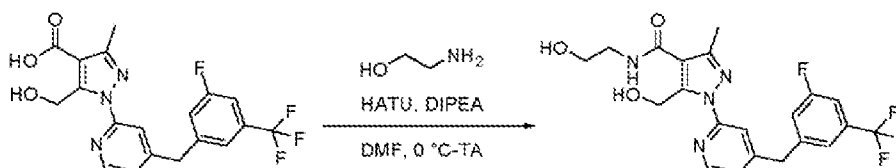
Se añadió DIPEA (3,06 ml, 17,68 mmol) a una disolución con agitación de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio 17, 1,81 g, 4,42 mmol) y cloruro de amonio (0,354 g, 6,63 mmol) en DMF (50 ml) seguido de la adición de HATU (3,36 g, 8,84 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-85 % de EtOAc en éter de pet. Se disolvió el compuesto en MeOH (35 ml) y se calentó hasta reflujo. Se dejó enfriar la disolución transparente resultante hasta TA y se mantuvo en reposo durante 48 h. Se filtró el sólido recristalizado, se enjuagó con MeOH (2x10 ml) y se secó a vacío para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido cristalino de color blanco (0,52 g). A partir de las aguas madre restantes, se repitió el procedimiento de recristalización para obtener 0,208 g adicionales de material. Rendimiento combinado: 0,728 g, 40 %. Datos en la tabla 3.

20

25

#### 30 Procedimiento 12:

Ejemplo 40, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



35

Se añadió HATU (0,11 g, 0,293 mmol) a una disolución con agitación de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio 17, 0,06 g, 0,15 mmol) y 2-amino-etan-1-ol (0,012 g, 0,22 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C seguido de la adición de DIPEA (0,038 mg, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-50 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (18 mg, 27 %). Datos en la tabla 3.

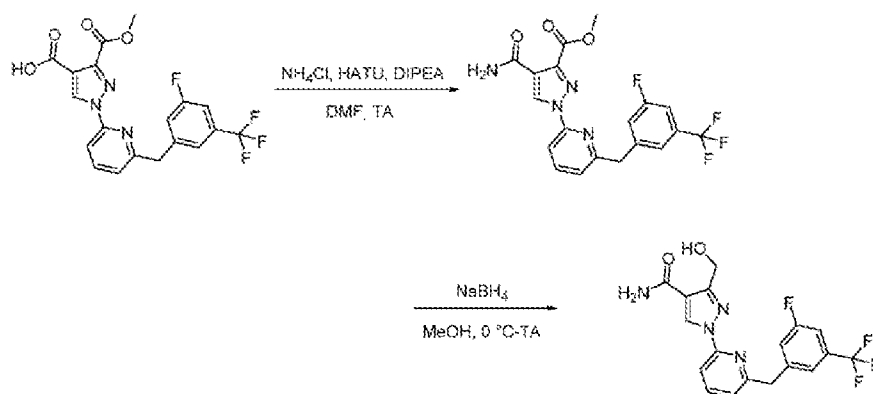
40

45

#### Procedimiento 13:

Ejemplo 47, 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

50



Etapa 1. Se añadió DIPEA (0,279 ml, 1,61 mmol) a una disolución con agitación de ácido 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio 20, 0,17 g, 0,40 mmol) y cloruro de amonio (0,021 g, 0,40 mmol) en DMF (30 ml) seguido de la adición de HATU (0,305 g, 0,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua helada (30 ml). Se filtró el sólido que había precipitado, se lavó con agua (2x20 ml) y se secó a vacío para proporcionar 4-carbamoil-1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo como un sólido de color blanco (0,165 g, 97 %).

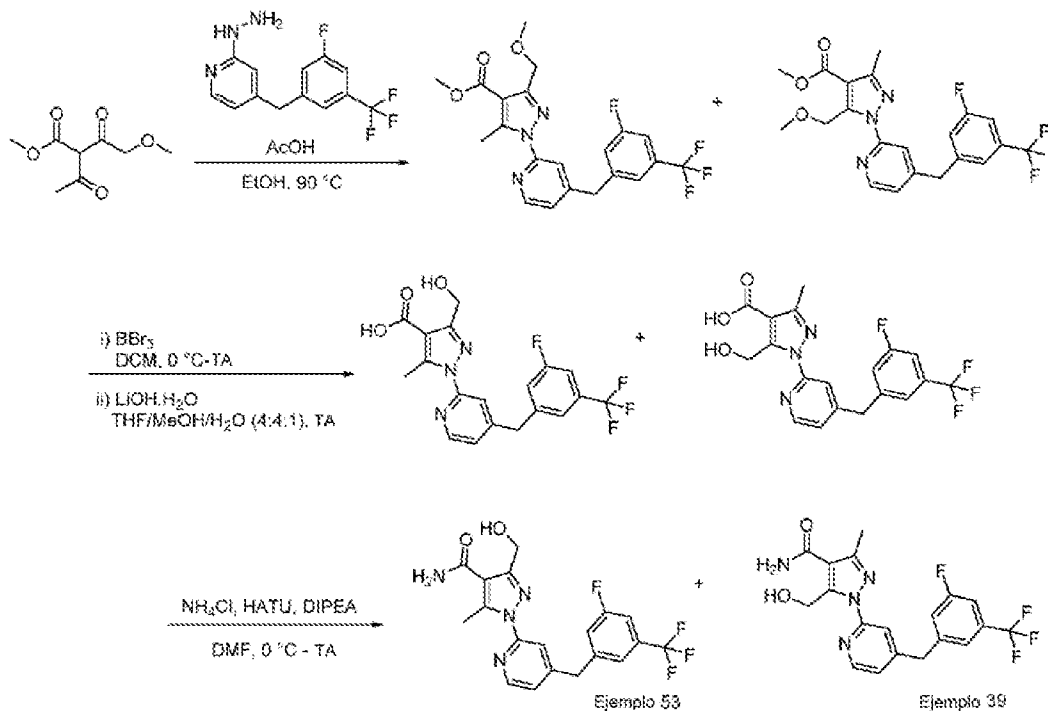
CLEM (método 1): m/z 423,0 (ES+), a 2,26 min.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,02 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 2. Se añadió borohidruro de sodio (0,076 g, 2,01 mmol) a una disolución con agitación de 4-carbamoil-1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,17 g, 0,40 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (40 ml). Se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (40 ml). Se separaron las fases orgánicas combinadas y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-58 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (0,112 g, 70 %). Datos en la tabla 3.

#### Procedimiento 14:

Ejemplo 53, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida; ejemplo 39, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1. Se añadieron 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)-2-hidrazinilpiridina (producto intermedio 3, 1,5 g, 5,26 mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,526 mmol) a una disolución con agitación de 2-acetil-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (producto intermedio 11, 0,99 g, 5,26 mmol) en EtOH (15 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 90 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se sometió a reparto el residuo entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-30 % de EtOAc en éter de pet. para proporcionar una mezcla de regioisómeros, 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-3-(metoximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo y 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(metoximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo, como una goma de color rojo (0,25 g, 10 %).

15 CLEM (método 1): m/z 438,0 (ES+), a 2,64 min.

Etapa 2. Se añadió BBr<sub>3</sub> (1 M en DCM, 5,72 ml, 5,72 mmol) a una disolución con agitación de una mezcla de 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-3-(metoximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo y 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(metoximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,572 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se sometió a reparto el residuo entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). Se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (41 mg, 0,99 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en agua (30 ml) y se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~2. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar una mezcla de regioisómeros, ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, como un sólido de color blanquecino (0,2 g, en bruto). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

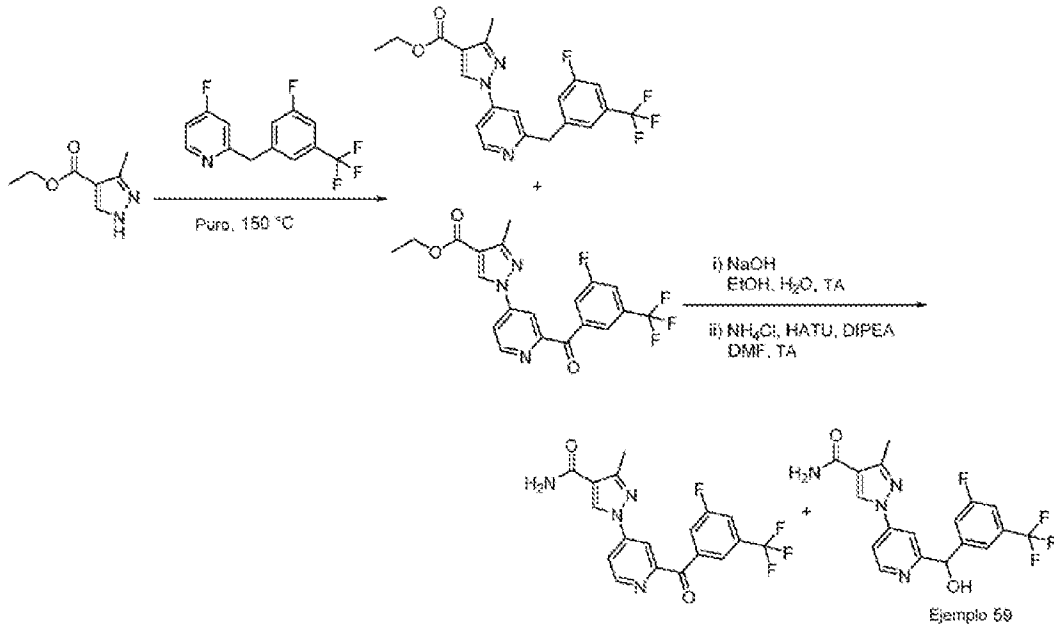
CLEM (método 11): m/z 409,9 (ES+), a 2,36 y 2,40 min.

Etapa 3. Se añadió HATU (0,279 g, 0,735 mmol) a una disolución con agitación de una mezcla de ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,2 g, 0,49 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (0,033 g, 0,62 mmol) en DMF (5 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,21 ml, 0,12 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 16 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante prep-HPLC (método 3) para proporcionar 1-(4-(3-fluoro-5-

(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 53, 11 mg, 5 %) y 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 39, 22 mg, 11 %) como sólidos de color blanco. Datos en la tabla 3.

5 Procedimiento 15:

Ejemplo 59, 1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



10

Etapa 1. Se calentaron 4-fluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridina (producto intermedio 2, 300 mg, 1,10 mmol) y 3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (169 mg, 1,10 mmol) a 150 °C durante 5 días. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gradiente eluyendo con el 0-80 % de EtOAc en i-hexano para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (producto 1, 150 mg, 34 %) y 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoyl)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (producto 2, 300 mg, 65 %).

15

Producto 2:

20

CLEM (método 8): m/z 422,2 (ES+), a 1,92 min.

25

Etapa 2. Se añadió hidróxido de sodio (1 N en agua, 2 ml, 2,0 mmol) a una disolución de 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoyl)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,71 mmol) en EtOH (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se sometió a reparto el residuo entre EtOAc (30 ml) y HCl 1 N (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en DMF (5 ml). Se añadieron HATU (814 mg, 2,14 mmol), cloruro de amonio (114 mg, 2,14 mmol) y DIPEA (0,37 ml, 2,14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con el 0-8 % de MeOH en DCM para proporcionar 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoyl)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida y 1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 59). Se purificó adicionalmente la 1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida obtenida mediante prep-HPLC (método 1 - gradiente del 25-50 %) para proporcionar un sólido de color blanco (33 mg, 12 %). Datos en la tabla 3.

35

En la tabla 3 se detallan ejemplos adicionales preparados mediante los procedimientos anteriores.

Tabla 3 - Tabla de ejemplos

40

N.º de ej.	Nombre	Producto intermedio/procedimiento	<sup>1</sup> H-RMN	CLEM
------------	--------	-----------------------------------	--------------------	------

ES 2 992 600 T3

1	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 437701-80-9 Procedimiento 1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,11 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,24 (s, 2H).	m/z 365,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,15 min, 96 % (método 3)
2	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 437701-80-9 Procedimiento 1	(400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,88 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H). 2 protones intercambiables no observados.	m/z 363,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), 365,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,75 min, 100 % (método 3)
3	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -metil-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 51105-90-9 Procedimiento 2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,06 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,74 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H).	m/z 379,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,84 min, 94 % (método 2)
4	2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 4967-77-5 Procedimiento 3	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,52 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H).	m/z 366,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,50 min, 97 % (método 2)
5	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 23170-45-8 Procedimiento 3	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,15 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79-7,47 (m, 4H), 7,31 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).	m/z 379,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,91 min, 99 % (método 2)
6	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 25016-18-6 Procedimiento 3	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,41 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	m/z 393,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,69 min, 99 % (método 2)
7	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 3 y CAS: 105-45-3 Procedimiento 4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,45 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70-7,52 (m, 4H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).	m/z 379,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,67 min, 99 % (método 2)
8	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 4 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,00 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).	m/z 379,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,98 min, 99 % (método 5)

9	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 5 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,63 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 4H), 7,40-7,24 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H).	m/z 365,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,77 min, 97 % (método 2)
10	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 7 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,69-7,49 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).	m/z 379,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 6,24 min, 99 % (método 2)
11	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 478968-48-8 Procedimiento 5	(400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,66 (s, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 5,8, 0,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (td, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H). 2 protones intercambiables no observados.	m/z 395,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,92 min, 100 % (método 3)
12	2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 60419-70-7 Procedimiento 6	(400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,53 (dd, <i>J</i> = 5,6, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (dq, <i>J</i> = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (qt, <i>J</i> = 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H). 2 protones intercambiables no observados.	m/z 380,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,25 min, 100 % (método 3)
13	2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 60419-70-7 Procedimiento 6	(400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,37 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,96 (dq, <i>J</i> = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 4,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H). 2 protones intercambiables no observados.	m/z 380,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,13 min, 98 % (método 3)
14	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 478968-48-8 Procedimiento 7	(400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,77 (s, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,67 (dq, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,06 (ddd, <i>J</i> = 5,1, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,02 (s, 3H). 2 protones intercambiables no observados.	m/z 395,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,52 min, 100 % (método 3)
15	1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 6 y CAS: 6076-12-6 Procedimiento 6	(400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,27 (q, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,88-7,69 (m, 2H), 7,44 (dq, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,24 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 3H). 2 protones intercambiables no observados.	m/z 379,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,94 min, 100 % (método 3)

ES 2 992 600 T3

16	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona	Producto intermedio 4 y CAS: 123-75-1 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,88 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 5,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,63 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,45 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,83-1,88 (m, 4H).	m/z 433,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,27 min, 97 % (método 5)
17	1-(2--(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)- <i>N</i> ,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 4 y CAS: 593-51-1 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,94 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (q, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,74 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H).	m/z 393,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,01 min, 100 % (método 5)
18	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)- <i>N,N</i> ,3-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 4 y CAS: 124-40-3 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,06 (s a, 3H), 3,00 (s a, 3H), 2,30 (s, 3H).	m/z 407,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,06 min, 98 % (método 5)
19	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-3-metil- <i>N</i> -(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 4 y CAS: 21635-88-1 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,05 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 5,08-4,88 (m, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).	m/z 435,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,02 min, 98 % (método 5)
20	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 4 y CAS: 141-43-5 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (q, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,75 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).	m/z 423,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,29 min, 99 % (método 2)
21	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 4 y CAS: 109-85-3 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,03 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (q, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,44 (dd, <i>J</i> = 6,1, 4,0 Hz, 2H), 3,39 (q, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	m/z 437,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,19 min, 96 % (método 5)
22	3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 1393667-83-8 y 12125-02-9 Procedimiento 10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,16 (s, 1H), 8,63 (dd, <i>J</i> = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (tt, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 4H), 4,30 (s, 2H).	m/z 399,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,41 min, 98 % (método 8)

ES 2 992 600 T3

23	3-(difluorometil)-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 151733-96-9 y 12125-02-9 Procedimiento 10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,18 (t, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (dd, <i>J</i> = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (tt, <i>J</i> = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,43 (t, <i>J</i> = 53,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H). 1 protón intercambiable no observado.	m/z 415,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,43 min, 100 % (método 8)
24	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 155377-19-8 y 12125-02-9 Procedimiento 10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,24 (q, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (tt, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 4,34 (s, 2H).	m/z 433,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,50 min, 100 % (método 8)
25	3-etil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 73981-23-4 y 12125-02-9 Procedimiento 10	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,62 (dd, <i>J</i> = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (tq, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,96 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).	m/z 393,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,95 min, 91 % (método 9)
26	3-ciano-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 119741-57-0 y 12125-02-9 Procedimiento 10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,29 (s, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 5,4, 2,7 Hz, 2H), 7,60 (dq, <i>J</i> = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 4,34 (s, 2H).	m/z 390,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,83 min, 100 % (método 9)
27	3-cilopropil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 119741-57-0 y 12125-02-9 Procedimiento 10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,96 (s, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,57 (td, <i>J</i> = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,65 (tt, <i>J</i> = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 1,00-0,86 (m, 4H). 1 protón intercambiable no observado.	m/z 405,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,10 min, 100 % (método 9)
28	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> ,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 4027-57-0 y 74-89-5 Procedimiento 10	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,40 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, <i>J</i> = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,71 (q, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,67 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H). 1 protón intercambiable no observado.	m/z 393,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,74 min, 96 % (método 10)
29	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 8 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,72 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H).	m/z 365,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,41 min, 99 % (método 2)

30	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 9 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,43 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).	m/z 379,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,72 min, 99 % (método 10)
31	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 5 y CAS: 593-51-1 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,64 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67-7,50 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,80 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H).	m/z 379,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 6,33 min, 100 % (método 5)
32	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 5 y CAS: 124-40-3 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,62 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).	m/z 393,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 6,19 min, 99 % (método 2)
33	(1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona	Producto intermedio 5 y CAS: 123-75-1 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,61 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,85 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,89 (dq, <i>J</i> = 23,0, 6,8 Hz, 4H).	m/z 419,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 6,49 min, 100 % (método 2)
34	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 5 y CAS: 21635-88-1 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,07 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 5,04 (h, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,77 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H).	m/z 421,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,99 min, 100 % (método 2)
35	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 5 y CAS: 141-43-5 Procedimiento 9	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,65 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,78 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,52 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H).	m/z 409,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,66 min, 98 % (método 2)
36	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 5 y CAS: 109-85-3 Procedimiento 8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,65 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,52-3,40 (m, 4H), 3,28 (s, 3H).	m/z 423,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 6,20 min, 99 % (método 2)

ES 2 992 600 T3

37	1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 15 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,45 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 4H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).	m/z 360,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,38 min, 99 % (método 11)
38	1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 16 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,64 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,8 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H).	m/z 347,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,47 min, 99 % (método 11)
39	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 17 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11; o productos intermedios 3 y 11 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 14	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 2H), 5,63 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).	m/z 409,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,08 min, 97 % (método 1)
40	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 17 y CAS: 141-43-5 Procedimiento 12	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 5,62 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,74 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).	m/z 453,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,08 min, 95 % (método 13)
41	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 18 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,64 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,89 (t, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	m/z 409,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,77 min, 96 % (método 11)
42	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 18 y CAS: 141-43-5 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,63 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 5,87 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,75 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,52 (q, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).	m/z 453,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,99 min, 99 % (método 11)
43	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)- <i>N</i> ,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 17 y CAS: 74-89-5 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,38 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,58 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,78 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H).	m/z 422,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,29 min, 99 % (método 11)

44	1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 19 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,2 Hz, 1H), 5,64 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	m/z 391,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,88 min, 97 % (método 1)
45	1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)- <i>N</i> ,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 15 y CAS: 74-89-5 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,45 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 7,03 (t, <i>J</i> = 55,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,74 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3H).	m/z 374,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,45 min, 99 % (método 11)
46	1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 16 y CAS: 74-89-5 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,66 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,35-8,34 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 58,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,80 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 3H).	m/z 361,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,56 min, 93 % (método 11)
47	1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 20 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 13	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H).	m/z 394,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,18 min, 98 % (método 1)
48	1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 20 y CAS: 74-89-5 Procedimiento 13	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,75 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,67 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 3H).	m/z 409,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,27 min, 98 % (método 1)
49	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 21 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 4H), 7,32 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 5,27 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H).	m/z 395,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,06 min, 99 % (método 1)
50	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 21 y CAS: 74-89-5 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,52 (s, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,26 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).	m/z 409,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,34 min, 100 % (método 11)
51	1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 22 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,26 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H).	m/z 394,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,57 min, 98 % (método 11)

52	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 23 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	m/z 393,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,22 min, 95 % (método 11)
53	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Productos intermedios 3 y 11 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 14	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 2H), 5,99 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).	m/z 409,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,00 min, 99 % (método 1)
54	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 24 y CAS: 12125-02-9 Procedimiento 11	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,43 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H).	m/z 395,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,20 min, 100 % (método 11)
55	1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 15366-34-4 y 74-89-5 Procedimiento 10 (usando MeOH en la etapa 2, parte i)	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,64 (dd, <i>J</i> = 5,5, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (tq, <i>J</i> = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,21 (ddq, <i>J</i> = 9,1, 1,3, 0,6 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,03 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H).	m/z 379,4 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,64 min, 100 % (método 10)
56	2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> -metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 1084802-21-0 y 74-89-5 Procedimiento 10 (usando MeOH en la etapa 2, parte i)	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,56 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (dq, <i>J</i> = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,29 (tt, <i>J</i> = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 5,7, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (ddt, <i>J</i> = 5,0, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,10 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,02 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H).	m/z 380,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,64 min, 100 % (método 10)
57	1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> ,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 6076-12-6 y 74-89-5 Procedimiento 10 (usando MeOH en la etapa 2, parte i)	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,34 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (q, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (dq, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,29 (tq, <i>J</i> = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,00 (ddd, <i>J</i> = 5,0, 1,3, 0,7 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,00 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H), 2,41 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H).	m/z 393,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,54 min, 100 % (método 9)
58	2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)- <i>N</i> ,5-dimetil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida	Producto intermedio 1 y CAS: 60419-70-7 y 74-89-5 Procedimiento 10 (usando MeOH en la etapa 2, parte i)	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,54 (dd, <i>J</i> = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (dq, <i>J</i> = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dq, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,14 (ddd, <i>J</i> = 5,1, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,00 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H).	m/z 394,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,69 min, 97 % (método 10)

59	1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Producto intermedio 2 y CAS: 85290-78-4 y 12125-02-9 Procedimiento 15	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,10 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,01 (dt, <i>J</i> = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,67 (tt, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).	m/z 395,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,21 min, 100 % (método 8)
----	--	--	--	---

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo de cAMP funcional de agonista de GPR52

5

Se infectaron células HEKf en suspensión durante 24 h con virus de BacMam que expresa GPR52 humano al 0,1 % v/v, un baculovirus modificado diseñado para la expresión génica en mamíferos. Tras la infección con BacMam, se sedimentaron las células por centrifugación (335 g, 5 min), se resuspendieron en medio de congelación de células (Sigma) y se congelaron a -150 °C hasta que se requirieron. El día del experimento, se colocaron diluciones de compuesto GPR52 de 25 nI, preparadas en DMSO, sobre las placas ProxiPlate (PerkinElmer) mediante un dispensador acústico LabCyte ECHO. Se descongelaron las células congeladas y se resuspendieron en tampón de estimulación de ensayo (Cisbio) que contenía 3-*iso*-butil-1-metilxantina 0,5 mM (IBMX, Sigma) para lograr una densidad de 2000 células por pocillo. Se añadieron 10 µl de células a las placas de ensayo usando un dispensador de reactivos Multidrop Combi (ThermoFisher) antes de la centrifugación (335 g, 1 min). Se incubaron las células con los compuestos a 37 °C durante 30 min antes de la adición de reactivos de detección de cAMP (kit de cAMP HiRange, Cisbio) que se prepararon según las instrucciones del fabricante. Se agitaron las placas durante 1 h a temperatura ambiente antes de su lectura en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech) usando ajustes de HTRF convencionales. Se obtuvieron las razones de HTRF dividiendo las emisiones del aceptor (665 nm) entre las emisiones del donador (620 nm) y multiplicando por 10.000. Los datos se normalizaron con respecto a las respuestas de DMSO (0 %) y de 3-(2-(3-cloro-5-fluorobencil)benzo[b]tiofen-7-il)-N-(2-metoxietil)benzamida (compuesto 7m en J. Med. Chem., 2014, 57, 5226) máxima (100 %) y se ajustaron a un ajuste logístico de 4 parámetros para generar pCE<sub>50</sub> de agonista y respuestas máximas que se presentan en la tabla 4 a continuación.

25 Tabla 4 - Datos de pCE<sub>50</sub> para GPR52

N.º de ej.	pCE <sub>50</sub> promedio	E <sub>máx</sub> (%)
1	6,9	90
2	6,3	90
3	6,5	86
4	6,5	84
5	7,8	94
6	7,9	97
7	6,9	93
8	7,7	96
9	7,0	85
10	7,1	83
11	6,6	86
12	7,3	95
13	7,4	93
14	7,5	95
15	7,1	92
16	7,5	93
17	8,0	93
18	7,1	92
19	7,8	99
20	7,8	96
21	7,4	96
22	7,8	96
23	7,6	87
24	7,6	91
25	8,0	99
26	7,0	87
27	7,6	97
28	7,5	95

N.º de ej.	pCE <sub>50</sub> promedio	E <sub>máx</sub> (%)
31	7,7	87
32	6,7	75
33	6,9	87
34	6,2	77
35	6,4	83
36	6,9	87
37	7,1	96
38	7,7	93
39	8,2	101
40	8,6	101
41	7,5	98
42	7,5	100
43	8,0	101
44	8,4	101
45	6,7	91
46	7,3	88
47	6,3	52
48	5,8	36
49	7,2	93
50	8,0	82
51	6,3	83
52	7,0	100
53	7,1	97
54	7,1	92
55	6,9	83
56	7,0	84
57	8,5	87
58	7,8	92

## ES 2 992 600 T3

29	5,9	86
30	6,8	93

59	6,7	79

### Obtención de perfiles farmacocinéticos

5 Se evaluaron los perfiles farmacocinéticos del ejemplo 39 en ratas Sprague-Dawley macho a través de las vías de administración intravenosa (i.v.) y oral (v.o.). En la tabla 5 se detallan los datos farmacocinéticos (valores medios  $\pm$  desviación estándar) para el ejemplo 39 de la invención.

10 *Métodos:* para el análisis farmacocinético, a grupos de tres ratas Sprague-Dawley macho con peso que oscilaba entre 200 y 230 g, se les administró una dosis única del ejemplo 39 por vía i.v. o v.o., usando las dosis, los volúmenes de dosis y los vehículos especificados en la tabla 5. Tras la administración de la dosis, se extrajeron muestras de sangre en varios puntos de tiempo (antes de la dosis, 2 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 12 h y 24 h para la administración i.v. y antes de la dosis, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h para la administración v.o.) a través de extracciones de sangre de la vena de la cola en serie, y se centrifugaron para separar el plasma para su análisis mediante CL-EM/EM. Se usó el software estadístico WinNonlin v8.2  
15 (Pharsight Corporation, California, EE. UU.) para generar los parámetros farmacocinéticos usando análisis no compartimental.

### Penetración en el cerebro

20 Se evaluó la exposición en plasma y cerebro para evaluar la penetración en el cerebro del ejemplo 39 tras la administración i.v. Se calculó la razón de fracción libre en cerebro con respecto a en plasma ( $K_{p,uu}$ ), tal como se detalla en la tabla 5, tras la determinación experimental de la unión en homogeneizado de cerebro y plasma de rata.

25 *Métodos:* para la evaluación de la penetración en el cerebro, a ratas Sprague-Dawley macho (n=3) se les administró una dosis única de 1 mg/kg (formulada en el 10 % de DMAC + el 10 % de Solutol HS15 + el 80 % de solución salina) por la vía i.v. Después de 10 min tras la administración de la dosis, se sacrificaron los animales y se extrajeron los cerebros, se homogeneizaron con 2 volúmenes (p/v) de tampón fosfato de sodio 50 mM (pH 7,4), y se analizaron mediante CL-EM/EM. Se extrajeron muestras de sangre en el mismo punto de tiempo a  
30 través de extracción de sangre de la vena de la cola, se centrifugaron, y se analizó el plasma mediante CL-EM/EM.

Para permitir el cálculo de la razón de fracción libre en cerebro con respecto a en plasma ( $K_{p,uu}$ ), se realizó la unión del compuesto de prueba en homogeneizado de cerebro y plasma de rata, usando diálisis de equilibrio rápido (RED). Se añadió el compuesto de prueba preparado en DMSO (1  $\mu$ M final, DMSO al 0,2 %) a (i) plasma de rata Sprague-Dawley macho sin diluir y (ii) tejido de cerebro de rata homogeneizado con 2 volúmenes (p/v) de tampón fosfato de sodio (pH 7,4), y dializado frente a tampón fosfato durante 5 h a 37 °C. Después de la incubación, se retiró el contenido de cada compartimento de plasma/cerebro y tampón y se mezcló con volúmenes idénticos de plasma/cerebro o tampón dializado de control para mantener la similitud de matriz para  
40 el análisis. Luego se precipitaron las proteínas mediante la adición de acetonitrilo que contenía un patrón interno analítico (que permitió la derivación de la razón de compuesto de prueba con respecto a patrón interno), se centrifugaron, y se retiró el sobrenadante para su análisis mediante CL-EM/EM. Se calculó la fracción libre ( $F_u$ ) en plasma y cerebro usando la siguiente fórmula, luego se usó para corregir las concentraciones totales en plasma y cerebro para derivar la  $K_{p,uu}$ :

45 
$$\text{Fracción unida} = (\text{razón total de plasma o cerebro}) - (\text{razón total de tampón}) / \text{razón total de plasma o cerebro}$$

Fracción libre ( $F_{u,\text{cerebro o plasma}}$ ) = 1 – Fracción unida

50 Para la corrección de dilución en el ensayo de unión en cerebro:

$$F_{u,\text{cerebro sin dilución}} = (1 / \text{factor de dilución}) / ((1 / F_u \text{ con dilución}) - 1) + (1 / \text{factor de dilución})$$

en la que factor de dilución = 4

55

Tabla 5 - Actividad locomotora inducida por cafeína en rata

Farmacocinética i.v. en rata (n=3)				
	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Vehículo de administración de dosis	Aclaramiento (ml/min/kg)
Ejemplo 39	1	5	10 % de DMAC + 10 % de Solutol HS15 + 80 % de solución salina	8,8 $\pm$ 1,1

Farmacocinética v.o. en rata (n=3)				
	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Vehículo de administración de dosis	Biodisponibilidad (%)
Ejemplo 39	3	5	10 % de DMAC + 10 % de Solutol HS15 + 80 % de agua	77,4 ± 14,9
Penetración en el cerebro de rata por vía i.v., 10 min (n=3)				
	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Vehículo de administración de dosis	K <sub>p,uu</sub>
Ejemplo 39	1	5	10 % de DMAC + 10 % de Solutol HS15 + solución salina	0,42 ± 0,08

La cafeína, un antagonista no selectivo de receptores de adenosina, es un psicoestimulante que aumenta la actividad locomotora en roedores principalmente a través del bloqueo de los receptores de A<sub>2A</sub> (Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 1465). Estos receptores se expresan densamente en los terminales de neuronas estriatopálidas gabaérgicas en la ruta indirecta de los ganglios basales, en los que se coexpresan los receptores de dopamina D2 (J. Comp. Neurol., 1998, 401, 163; J. Comp. Neurol., 2001, 431, 331). La activación tónica de los receptores de A<sub>2A</sub> disminuye la afinidad de los receptores D2 por la dopamina y el antagonismo de los receptores de A<sub>2A</sub> facilita la señalización dopaminérgica (Curr. Pharm. Des., 2008, 14, 1468). Se ha demostrado que varios agentes antipsicóticos bloquean la hiperlocomoción inducida por la cafeína (Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, 47, 89; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2016, 389, 11).

Se alojaron ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) en grupos con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (luces encendidas a las 7:00 de la mañana), a una temperatura ambiental de 21 ± 2 °C y con dieta de pienso convencional y agua a voluntad. La prueba se llevó a cabo en la fase de luz. El día del experimento, se aclimataron los animales a las jaulas locomotoras durante un periodo de 60 minutos. Posteriormente, se les administró la dosis de vehículo o ejemplo 39 (0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg) por vía oral y se devolvieron a la jaula locomotora apropiada. El ejemplo 39 se formuló en un vehículo del 10 % de DMAC, el 10 % de Solutol (Kolliphor HS15) y el 80 % de agua (v/v/v). Sesenta minutos después, a los animales se les administró la dosis de vehículo (solución salina) o cafeína (15 mg/kg) por vía subcutánea. Se evaluó la actividad locomotora durante un periodo de 2 h después del tratamiento con cafeína. Los datos son medias retrotransformadas, ajustadas para las diferencias entre grupos de tratamiento en la actividad durante 30 minutos antes del tratamiento con compuesto de prueba o vehículo (n=10-12). El análisis fue mediante un modelo lineal general con tratamiento, cohorte y preparación como factores. Se calcularon los EEM a partir de los residuos del modelo estadístico. Se comparó el ejemplo 39 con la cafeína mediante la prueba de Williams.

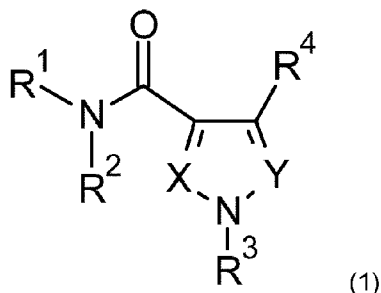
Tal como se muestra en la figura 1, el tratamiento con el ejemplo 39 provocó una reducción dependiente de la dosis de la respuesta hiperlocomotora inducida por cafeína, alcanzando significación estadística a 1 y 3 mg/kg.

**Breve descripción de las figuras**

Figura 1: Efecto del tratamiento de corta duración con el ejemplo 39 (0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg, v.o.) sobre la actividad hiperlocomotora inducida por cafeína. Las diferencias significativas frente a la cafeína se representan como \* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1):



5

o una sal del mismo, en la que;

X es N o CR<sup>5</sup>;

10

Y es N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, en el que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un átomo de O que no está directamente unido al N o unido a un átomo de carbono que está directamente unido al N; o R<sup>1</sup> se une a R<sup>2</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

15

R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor; o R<sup>2</sup> se une a R<sup>1</sup> para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor;

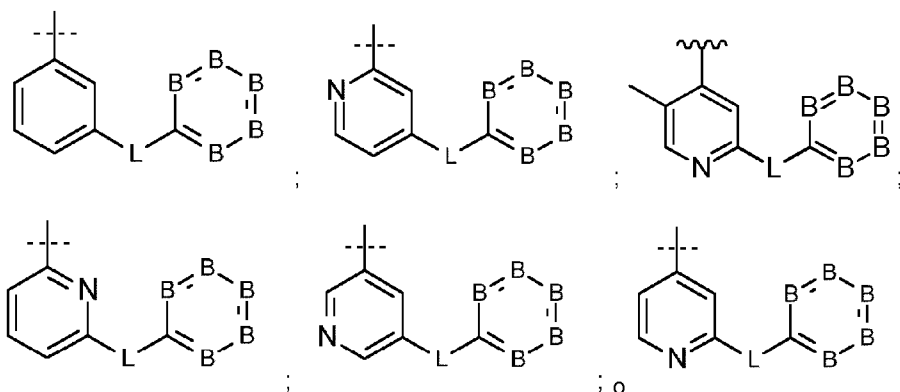
20

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH o de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que cuando el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido con OH, un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por O;

25

R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula:

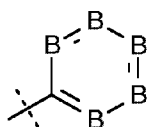
30



L es CH<sub>2</sub> o CHOH;

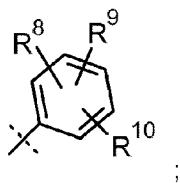
35

el grupo:



40

es:



R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor y alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos de flúor, en los que un átomo del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, S y formas oxidadas de los mismos.

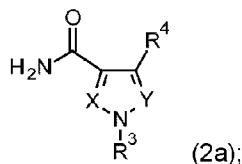
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

(i) R<sup>1</sup> se selecciona de: H, metilo, oxetanilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; y/o

(ii) R<sup>2</sup> es H o metilo; o

(iii) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se unen para formar un anillo de 5 miembros.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (2a):



o una sal del mismo.

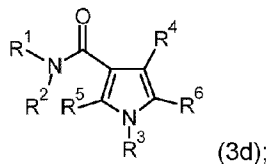
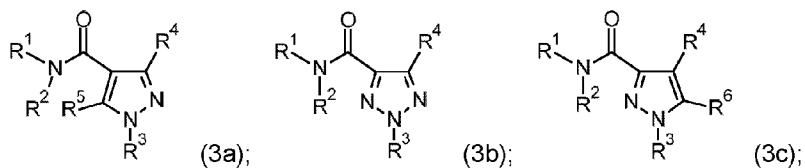
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

(i) X es N, CH, CCH<sub>3</sub> o CCH<sub>2</sub>OH; y/o

(ii) Y es N, CH o CCH<sub>3</sub>.

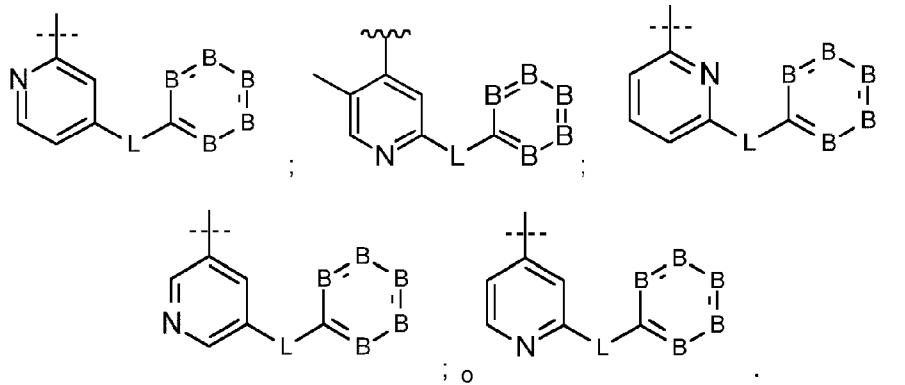
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>4</sup> se selecciona de: H, metilo, metoxilo, Cl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, etilo, CN, ciclopropilo, CH<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

6. Compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (3a), (3b), (3c) o (3d):



o una sal del mismo.

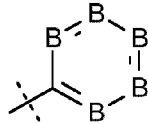
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>3</sup> es:



5 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que L es CH<sub>2</sub>.

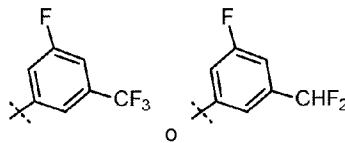
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>.

10 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo:



es:

15



11. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

20 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

25 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

30 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

35 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

40 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

45

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxamida;

## ES 2 992 600 T3

- 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 (1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 5 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*,*N*,3-trimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 10 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-metil-*N*-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-(2-idroxiutil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-(2-metoksiutil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 15 3-cloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 3-(difluorometil)-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 20 3-etil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 3-ciano-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 25 3-ciclopropil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 30 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 35 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 (1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 40 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(2-idroxiutil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(2-metoksiutil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 45 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 50 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(idrossimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-(2-idroxiutil)-5-(idrossimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-5-(idrossimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 55 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-(2-idroxiutil)-5-(idrossimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(idrossimetil)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 60 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-5-(idrossimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-{{3-(difluorometil)-5-fluorofenil}metil}piridin-2-il)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobencil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 65 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(idrossimetil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

10 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

15 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

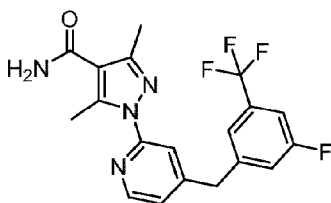
1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

20 2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piridin-2-il)-*N*,5-dimetil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

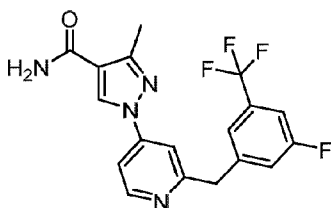
25 o una sal del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



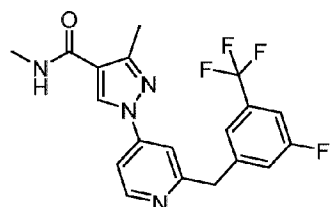
30

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



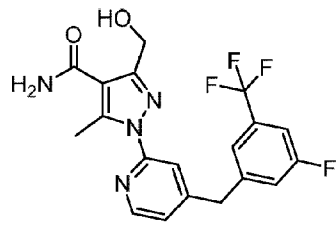
35

14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

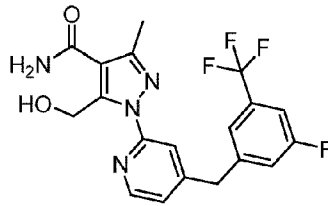


40

15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

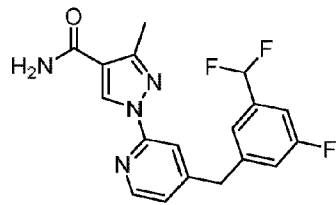


16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



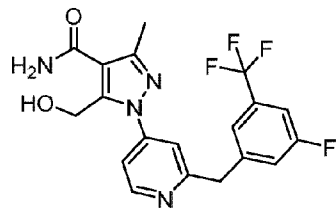
5

17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



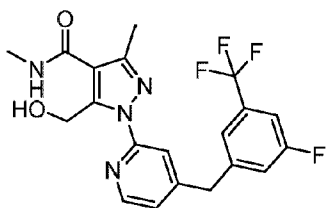
10

18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



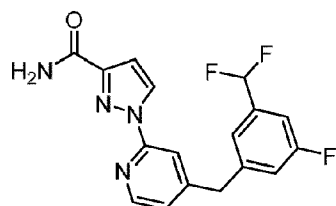
15

19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

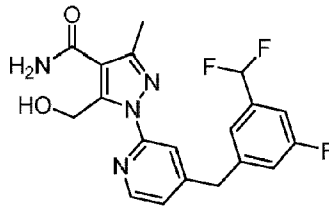


20

20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



21. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



22. Sal de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21.

5 23. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o composición según la reivindicación 23, para su uso en medicina.

10

25. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o composición según la reivindicación 23, para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos; trastornos neuropsiquiátricos; trastornos neurodegenerativos; trastornos psicóticos; trastornos cognitivos; trastornos neurocognitivos; trastornos extrapiramidales; trastornos del movimiento; trastornos motores; trastornos de movimientos hipercinéticos; catatonía; trastornos del estado de ánimo; trastornos depresivos; trastornos de ansiedad; trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); trastornos del espectro autista; trastornos depresivos; trastornos hipotalámicos; trastornos hipofisarios; trastornos relacionados con la prolactina; trastornos relacionados con traumatismos o factores estresantes; trastornos disruptivos, del control de los impulsos o de la conducta; trastornos por ciclo de sueño y vigilia; trastornos relacionados con sustancias; trastornos adictivos; trastornos conductuales; hipofrontalidad; anomalías en la vía tuberoinfundibular, mesolímbica, mesocortical o nigroestriatal; actividad disminuida en el cuerpo estriado; disfunción cortical; disfunción neurocognitiva o afecciones o síntomas relacionados con la misma.

15

20

25

26. Compuesto, sal o composición para su uso según la reivindicación 25, en el que el trastorno o síntoma se selecciona de esquizofrenia, síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos de esquizofrenia, síntomas cognitivos de esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos de adicción/control de impulsos, trastornos del espectro autista, psicosis, anhedonia, inquietud, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, síndrome de Tourette, hiperprolactinemia, adenoma hipofisario, prolactinoma, craneofaringioma, enfermedad de Cushing, diabetes insípida, tumores no funcionantes, obesidad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), acatisia y movimientos asociados, atetosis, ataxia, balismo, hemibalismo, corea, coreoatetosis, discinesia, discinesia tardía, discinesia inducida por neurolépticos, mioclonía, trastorno del movimiento en espejo, discinesia paroxística cinesigénica, síndrome de las piernas inquietas, espasmos, trastorno de movimientos estereotípicos, estereotipia, trastorno de tic, temblor, enfermedad de Wilson, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias o medicamentos, delirio esquizofrénico, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora macroscópicamente desorganizada o anómala, catatonía, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inducido por sustancias o medicamentos y trastornos relacionados, trastorno bipolar y trastornos relacionados debidos a otra afección médica, trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos, trastornos de ansiedad debidos a otra afección médica, delirio confusional, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo menor, amnesia, demencia, trastorno del desarrollo de la coordinación, trastorno de movimientos estereotípicos, un efecto posterior a un accidente cerebrovascular, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, expresión emocional disminuida, abulia, alopecia y asocialidad;

30

35

40

45

50

preferiblemente en el que el trastorno o síntoma se selecciona de esquizofrenia, síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos de esquizofrenia, síntomas cognitivos de esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos de adicción/control de impulsos, trastornos del espectro autista, psicosis, trastorno neurocognitivo, delirio confusional, anhedonia, inquietud, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, síndrome de Tourette, hiperprolactinemia, obesidad, y trastorno de estrés postraumático (TEPT).

55

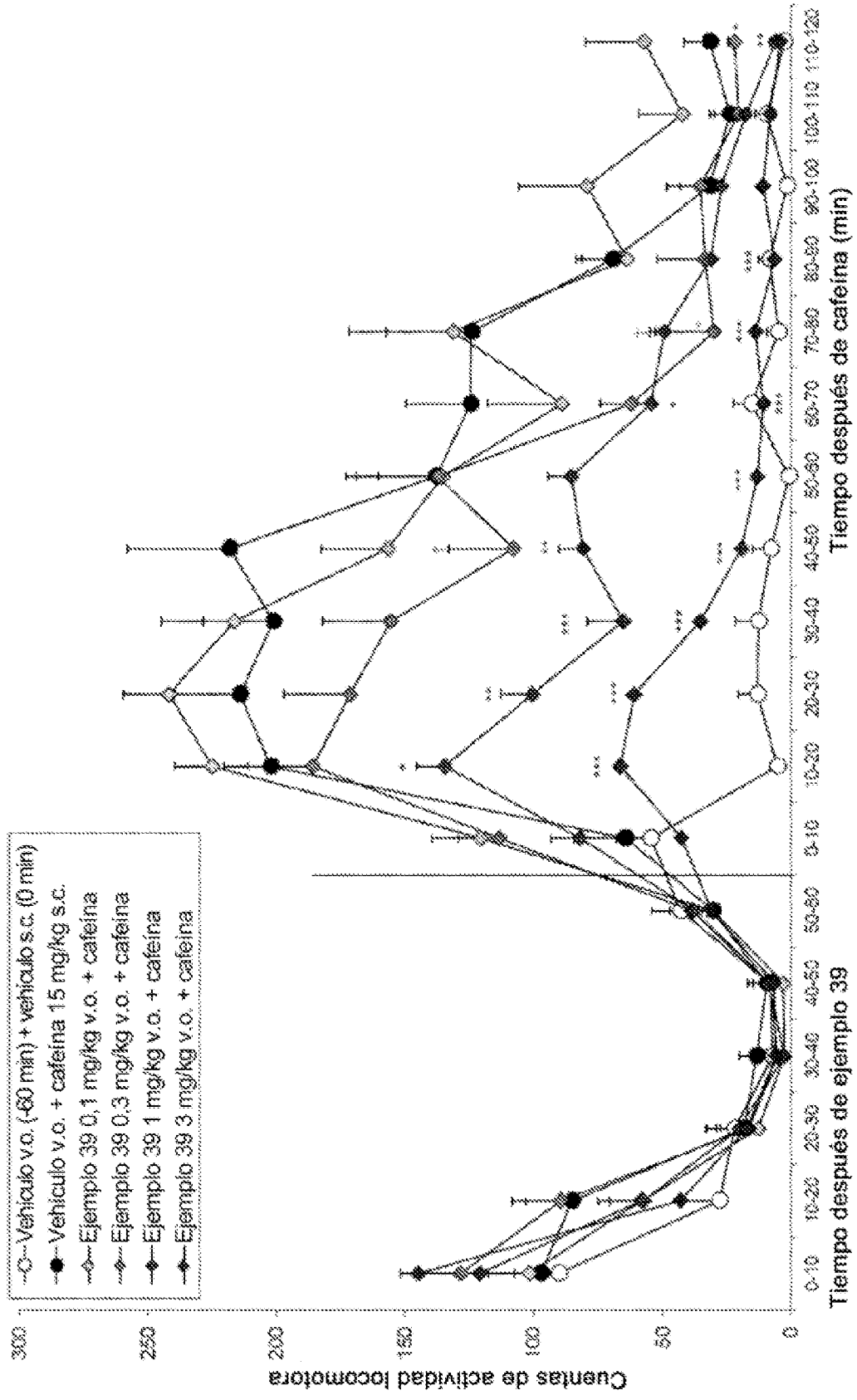


Fig. 1