



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 904**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A01N 43/50 (2006.01)

C07D 257/00 (2006.01)

C07D 231/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04782095 .6**

96 Fecha de presentación : **24.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1663105**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Heterociclos de cicloalquilo para tratar el virus de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **11.09.2003 US 502067 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Glunz, Peter, W.;**
Douty, Brent, D.;
Martin, Scott, W. y
Romine, Jeffrey

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 904 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

Heteociclos de cicloalquilo para tratar el virus de la hepatitis c

Antecedentes de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos que inhiben la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) codificada por el virus de la Hepatitis C (VHC). Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles para el tratamiento de las infecciones virales por VHC.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano principal, que infecta de forma estimada a 170 millones de personas en todo el mundo. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walquer, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).

Actualmente, la terapia para VHC más eficaz utiliza una combinación de interferón alfa y ribavirina, que da lugar a una eficacia sostenida en un 40% de los pacientes. (Poynard, T. y col. Lancet (1998), 352, 1426-1432). Recientes resultados clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa sin modificar como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J. Med (2000), 343,1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no tienen una reducción sostenida en la carga viral. Además, las perspectivas para el desarrollo de una vacuna terapéutica o profiláctica no son alentadoras, a pesar de los intensos esfuerzos de investigación. Por consiguiente, existe una clara necesidad de desarrollar compuestos terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. En base a una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un género separado en la familia de Flaviviridae. Todos los miembros de la familia de Flaviviridae tienen viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas para virus conocidas mediante la traducción de un solo marco de lectura abierta, no interrumpida.

En todo el genoma del VHC se encuentra heterogeneidad considerable dentro de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo, y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC se mantiene esquivada a pesar de numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos en la patogénesis y la terapia.

El genoma de ARN tiene aproximadamente una longitud de 9,6 Kb y codifica un único polipéptido de aproximadamente 3000 aminoácidos. La región 5' no traducida contiene un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES), que dirige los ribosomas celulares al AUG correcto para la iniciación de la traducción. El producto traducido contiene las siguientes proteínas: core-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B. Esta proteína precursora se procesa cotraduccionalmente y postraduccionalmente en al menos 10 proteínas virales estructurales (core, E1, E2) y no estructurales (NS2-NS5B) por acción de la señal peptidasa de la célula huésped y por dos actividades proteínasa virales distintas (NS2/3 y NS3).

Aunque las funciones de las proteínas NS no están completamente definidas, se sabe que NS3 es una serina proteasa/ARN helicasa, NS4A es un cofactor de proteasa y NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN implicada en la replicación viral. Recientemente se ha demostrado que la NS5B funcional es necesaria para la infectividad del virus en chimpancés (Kolykhalov, A. A. y col. J. Virol. (2000), 74, 2046-2051). Debido a que el VHC sólo infecta a chimpancés y a seres humanos, este resultado sugiere de manera convincente que la inhibición de la RdRp de NS5B es un enfoque factible para el desarrollo de agentes terapéuticos para el VHC.

Descripción detallada de la técnica relacionada

Los esfuerzos realizados hacia el desarrollo de inhibidores de la RdRp de NS5B del VHC han dado como resultado las siguientes divulgaciones:

Altamura y col. (Istituto Di Rhielorch Di Biologia Molecolare) describe dicetoácidos inhibidores de RdRp (documento WO 00/06529). Altamura y col. siguieron que los dicetoácidos inhiben la RdRp de VHC al interferir con la unión de los grupos fosforilo en el sitio activo de la enzima.

Una serie de tres divulgaciones de Viropharma Inc. (Bailey, T. R. y col, documento WO 00/10573; Bailey, T. R. y col, documento WO 00/13708; Young, D. C. y col, documento WO 00/18231) describen los inhibidores RdRp de VHC. El documento WO 00/10573 informa acerca de una serie de derivados de rodamina, el documento WO 00/13708 informa acerca de una serie de derivados de ácido barbitúrico o ácido tiobarbitúrico y el documento WO 00/18231 informa acerca de una serie de derivados de dihidrobenzotiofeno.

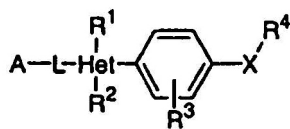
R. Storer (Biochem Pharma, Inc.) ha dado a conocer el uso de una serie de nucleósidos de dioxolano para el

tratamiento del VHC (documento WO 01/32153). Hashimoto y col, (Japan Tobacco, Inc.) dan a conocer una serie de heterociclos de anillos condensados como inhibidores de la RdRp de VHC (documentos WO 01/47883 y US 03/0050320), y una serie similar de heterociclos de anillos condensados también se da a conocer por Boehringer Ingelheim (documentos WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010141 y en el documento WO 03/026587). ShireBiochem (documento WO 02/100851) da a conocer carboxilatos de 5 miembros. Agouron Pharmaceuticals da a conocer piran-2-onas (documento EP 1 256 628).

Descripción de la invención

La presente invención abarca compuestos que son útiles para la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN de NS5B de hepatitis C y para tratar la hepatitis C. También se abarcan las composiciones farmacéuticas y los procedimientos para el tratamiento de la hepatitis C usando estos compuestos.

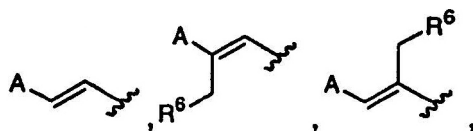
Un aspecto de la invención son los compuestos de Fórmula (I)



I

en la que:

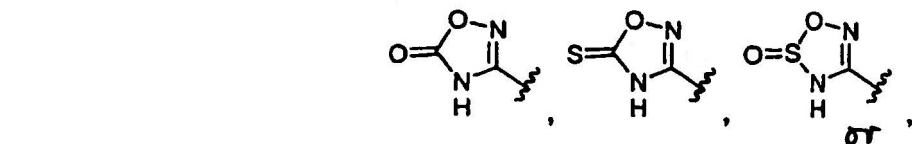
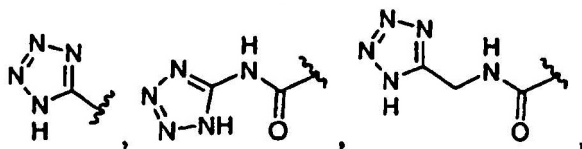
A-L es $A(CH_2)_{0-6}$,



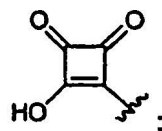
o



A es CO_2R^5 , $CONSO_2R^5$, SO_2NCOR^5 ,



o



Het es pirazol, imidazol, oxazol o triazol;

X es O, S, NR^5 o CH_2 ;

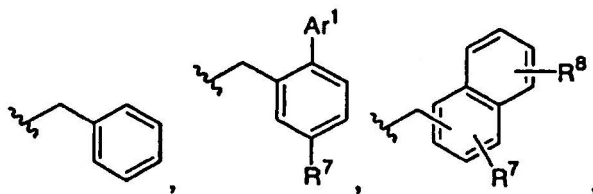
R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo o fenilo;

R^2 es cicloalquilo C_{3-7} o bicicloalquilo C_{5-12} con puente;

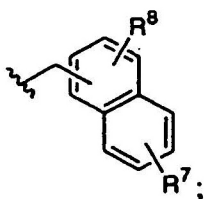
R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^4 es

5



10 o



15

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, metilo o OR^5 ;

R^7 es alcoxi C_{1-4} , ciano, trifluorometilo, $-CO_2R^5$, $-CONR^9R^{10}$, SO_2R^5 o $SO_2NR^9R^{10}$;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, aceto, CO_2R^5 o $CONR^9R^{10}$;

20 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2CH_2OH$; o

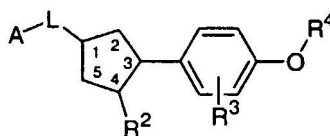
NR^9R^{10} tomados juntos forman pirrolidina, piperidina, 4-hidroxipiperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina; y

Ar^1 es tiofeno o fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, aceto, CO_2R^5 y $CONR^9R^{10}$;

25 y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

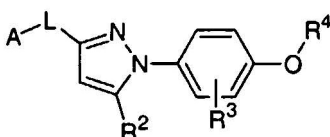
Otro aspecto de la invención son los compuestos que tienen la siguiente configuración geométrica 1,3,4 en un anillo heterocíclico de 5 miembros:

30



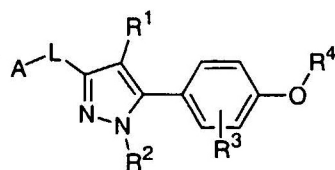
Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Ia.

35



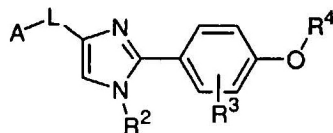
Ia

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Ib.



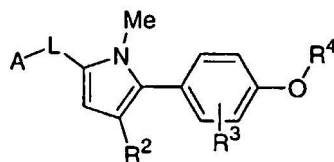
Ib

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Ic.



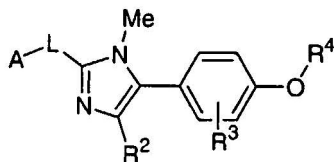
Ic

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Id.



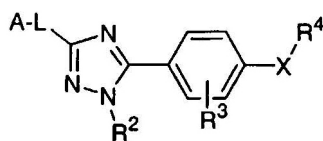
Id

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Ie.



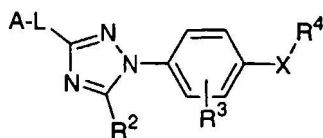
Ie

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula If.



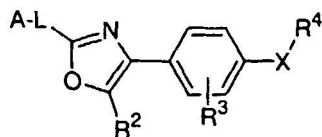
If

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Ig.



Ig

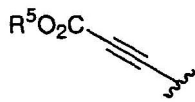
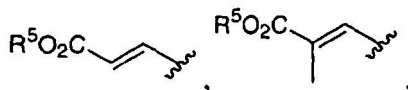
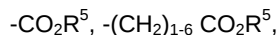
Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de Fórmula Ih.



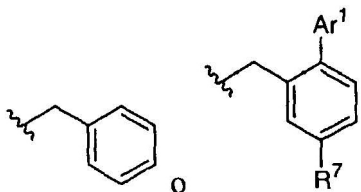
Ih

Otro aspecto de la invención son los compuestos de Fórmula I en la que A es $-\text{CO}_2\text{R}^5$.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de Fórmula I en la que A-L es



Otro aspecto de la invención son los compuestos de Fórmula I en la que R^4 es



Para este aspecto, observamos que un espectro muy amplio de sustituyentes en Ar^1 , incluidos hidrógeno y restos heteroarilo, tienen un efecto relativamente menor en la actividad de los compuestos. Por el contrario, la actividad de los compuestos aumenta cuando R^7 es un resto polar.

Algunos grupos bicicloalquilo con puente incluyen biciclo[1,1,1]pentano, biciclo[2,1,1]hexano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[3,3,3]undecano y adamantano.

Algunos compuestos de la invención incluyen los siguientes:

(1) 1-ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo;

(2) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoato de metilo;

(3) ácido (2E)-3-[1-ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propenoico;

(4) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo;

(5) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;

(6) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoato de etilo;

(7) ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoico;

(8) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

(9) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;

(10) (2E)-3-(5-{4-[(t-butil-2-bromo-5-fenilcarboxilato)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

(11) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-t-butoxicarbonil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-

propenoato de etilo;

(12) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

5 (13) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;

(14) 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoato de metilo;

(15) ácido 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoico;

(16) 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo;

(17) ácido 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoico;

10 (18) 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propinoato de etilo;

(19) ácido 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propinoico;

(20) 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propinoato de etilo;

(21) ácido 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propinoico;

(22) 5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo;

15 (23) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoatos de metilo;

(24) ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico;

(25) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-4-fenil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoato de metilo;

(26) ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-4-fenil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico;

20 (27) (2E)-3-(5-{4-[4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-4-fenil-5-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo;

(28) ácido (2E)-3-(5-{4-[4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-4-fenil-5-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;

(29) 1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo;

(30) (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoato de metilo;

(31) ácido (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico;

25 (32) (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo;

(33) ácido (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;

(34) (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoato de etilo;

(35) ácido (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoico;

30 (36) (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

(37) ácido (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;

(38) (2E)-1-[4-(4'-cloro-4-metilcarbamaoil-bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;

35 (39) ácido (2E)-1-[4-(4'-cloro-4-metilcarbamaoil-bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;

(40) 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoato de metilo;

(41) ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoico;

(42) 3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo;

40 (43) ácido 3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoico;

(44) (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoato de terc-butilo;

(45) ácido (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoico;

(46) (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoato de metilo;

(47) (2E)-3-{2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoato de metilo;

5 (48) ácido (2E)-3-{2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoico;

(49) (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoato de etilo;

(50) ácido (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoico;

(51) (2E)-3-{2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoato de etilo;

10 (52) ácido (2E)-3-{2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoico;

(53) (2E)-3-{2-[4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaol-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoato de t-butoxi; y

15 (54) ácido (2E)-3-{2-[4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaol-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoico.

"Arilo" incluye tanto los sistemas de anillos carbocíclicos como los aromáticos heterocíclicos. "Het" significa un anillo heteroarilo. "Alquilo" y "alcoxi" incluye configuraciones lineales y ramificadas. El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

20 La invención incluye todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. En muchos casos, las sales tienen propiedades físicas que las hacen deseables, tales como la solubilidad o la cristalinidad. Las sales pueden prepararse según técnicas orgánicas comunes utilizando reactivos disponibles en el mercado. Las formas de sales aniónicas adecuadas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Las formas de sales catiónicas adecuadas incluyen amonio, aluminio, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

30 La invención también incluye todas las formas solvatadas de los presentes compuestos. Las formas de solvato no contribuyen de manera significativa a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Los solvatos pueden formarse en cantidades estequiométricas o pueden formarse con disolvente adventicio o una combinación de ambos. Un tipo de solvato es el hidrato y algunas formas hidratadas incluyen monohidrato, hemihidrato y dihidrata, pero pueden encontrarse otras formas.

Síntesis

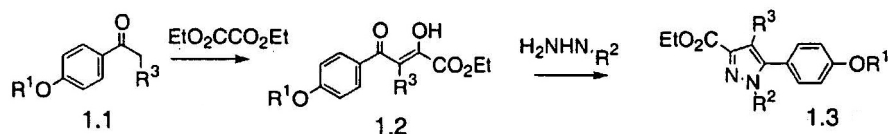
35 Los compuestos nuevos de la presente invención pueden prepararse usando reacciones y técnicas descritas en esta sección o conocidas en la técnica. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos en la técnica. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes adecuados para los reactivos y materiales utilizados.

40 Las vías sintéticas para ácidos y ésteres de carboxilato representadas a continuación pueden adaptarse por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para permitir la preparación de nitrilos, halógenos, o ésteres de sulfonatos, u otros grupos funcionales que puedan convertirse en los isómeros de carboxilato por diversos procedimientos. Estos sustituyentes pueden interconvertirse según sea necesario por una gran diversidad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica.

45 El Esquema 1 describe la síntesis de 1-cicloalquilpirazoles y comienza con la conversión de 4-hidroxifenil metil cetonas protegidas **(1.1)** a dicetoésteres **1.2**. Este intermedio puede condensarse con una hidrazina sustituida con cicloalquilo para dar pirazoles **1.3**. Por consiguiente, los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 pueden variar por la elección de los materiales de partida, y si R^3 es inicialmente H, entonces puede ser sustituido por bromo a través de una reacción de bromación, y posteriormente puede modificarse por medio de acoplamiento con Pd⁰ o intercambio metal-halógeno seguido por la reacción con un electrófilo adecuado.

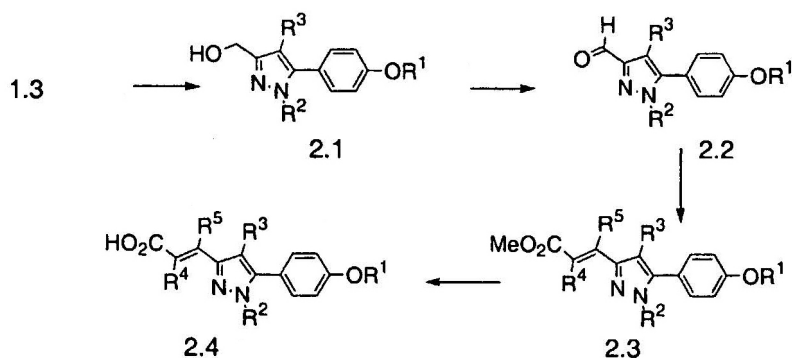
50

Esquema 1



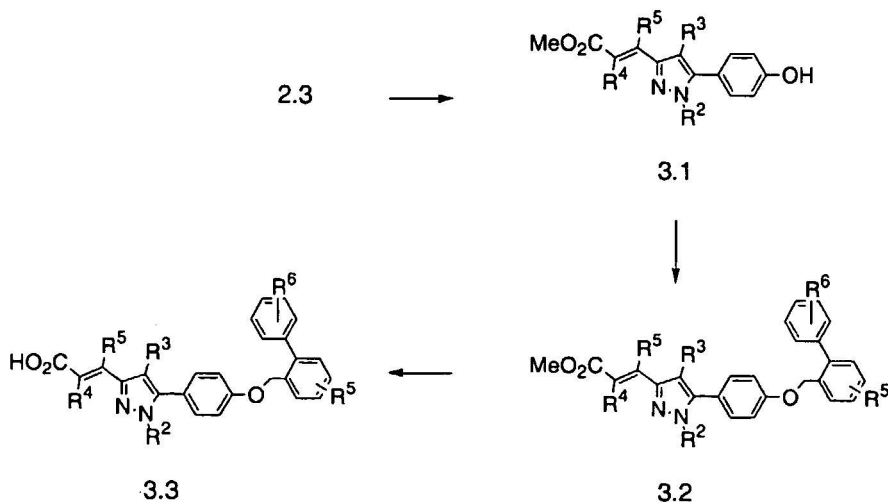
El Esquema 2 representa la elaboración de carboxilatos α,β -insaturados comenzando a partir de los ésteres **1.3** del Esquema 1. La reducción a alcoholes **2.1** seguida por oxidación puede dar los aldehídos **2.2** que posteriormente pueden acoplarse con un reactivo de Wittig adecuado o un reactivo equivalente para dar los ésteres α,β -insaturados **2.3**. La saponificación de **2.3** puede proporcionar ácidos carboxílicos **2.4**. Se prevé que los aldehídos **2.2** puedan acoplarse con reactivos de olefinación para dar ésteres de sulfonato α,β -insaturados, nitrilos, u otros intermedios que pueden convertirse en los isómeros de carboxilato.

Esquema 2



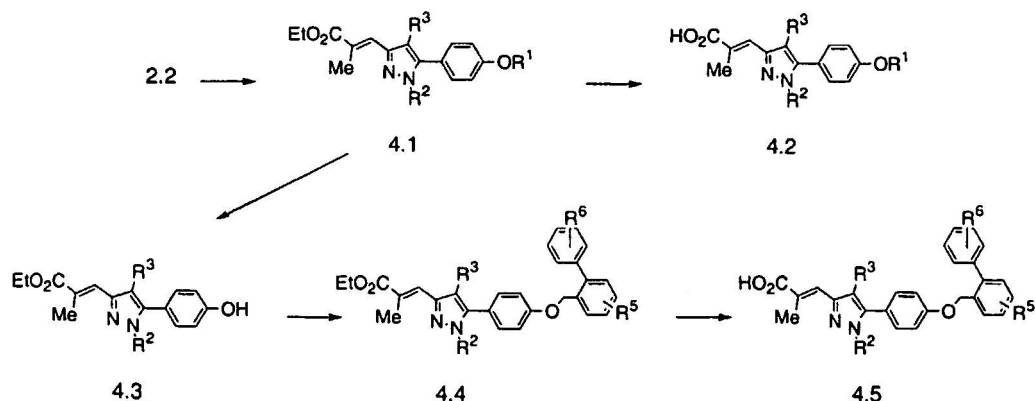
La preparación de analogos de cadena lateral bitenilo segun se representa en el Esquema 3 requiere la eliminación de R^1 del **2.3** para liberar los fenoles **3.1**. La alquilación de **3.1** puede dar análogos bifenilo **3.2** que pueden ser hidrolizados al metiléster para dar los compuestos **3.3**. Los sustituyentes R^4 y R^5 pueden variarse eligiendo el reactivo.

Esquema 3



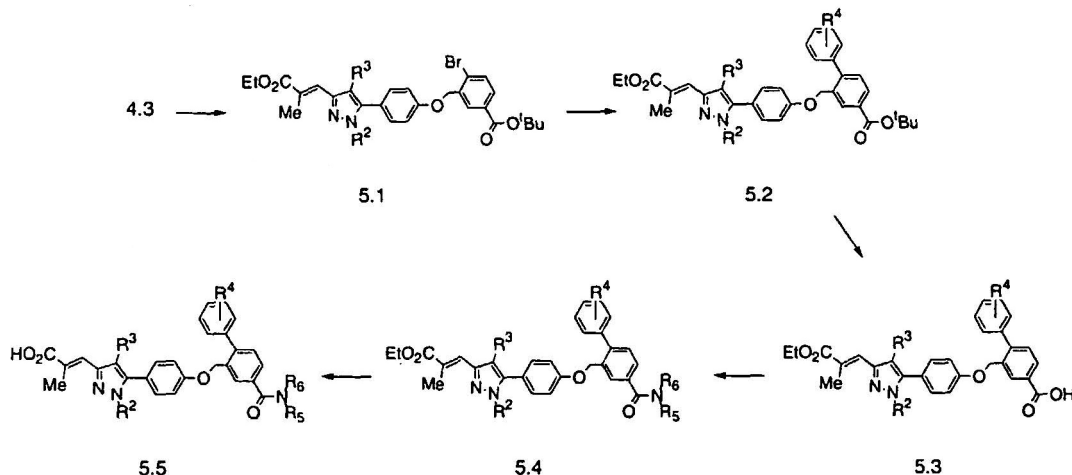
En el Esquema 4, la reacción de los análogos aldehído **2.2** con un reactivo de tipo Wittig puede dar análogos sustituidos con metilo de estructura **4.1**, y la hidrólisis de **4.1** puede dar los ácidos carboxílicos **4.2**. Como alternativa, la desprotección (eliminación de R^1 de **4.1**) puede dar los fenoles **4.3**, y la alquilación de los fenoles puede proporcionar análogos bifenilo **4.4** que pueden someterse posteriormente a saponificación de ésteres para obtener los ácidos carboxílicos **4.5** que poseen actividad inhibidora del VHC.

Esquema 4



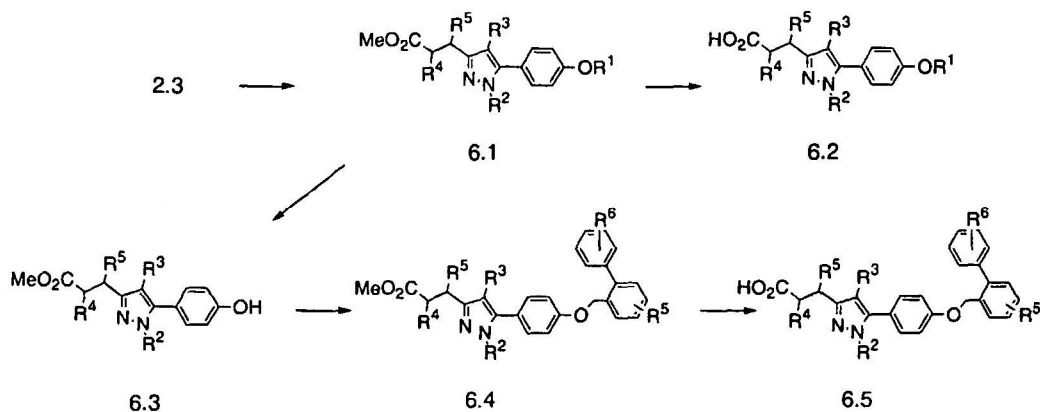
Como se resume en el Esquema 5, los compuestos de estructura **4.3** pueden alquilarse para dar análogos con bromo **5.1**. Estos análogos pueden derivarse a través de acoplamiento químico a estructuras bifenilo **5.2**. La escisión del éster de terc-butilo puede dar los carboxilatos **5.3** que pueden acoplarse con aminas para formar amidas **5.4**. La saponificación del etiléster puede dar los carboxilatos **5.5**.

Esquema 5



El doble enlace olefínico puede reducirse para dar los compuestos saturados del esquema 6. La hidrogenación de metilésteres **2.3** puede proporcionar los propanoatos **6.1** y ácidos propanoicos **6.2** tras la saponificación. Siguiendo la secuencia del Esquema 3, pueden obtenerse los fenoles **6.3** tras la desprotección de **6.1**, y la alquilación de **6.3** como anteriormente puede dar análogos bifenilo **6.4**. Otra etapa de hidrólisis puede dar los compuestos de ácido carboxílico **6.5**.

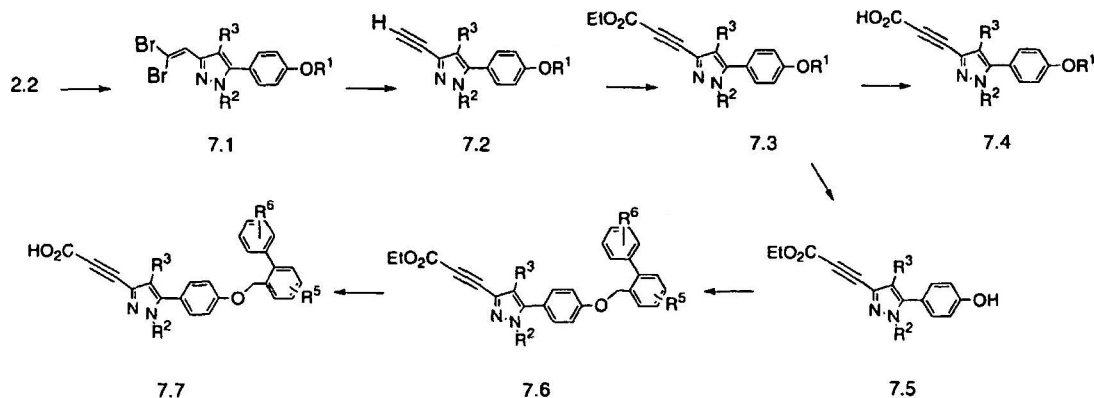
Esquema 6



El Esquema 7 representa la entrada para la síntesis de una serie de análogos bifenilo con alquínilo. La reacción de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfeno en el aldehído **2.2** puede dar los dibromuros de vinilo **7.1**, que tras someterse a tratamiento con butil litio pueden dar acetilénos **7.2**. La desprotonación y la extinción con cloroformato

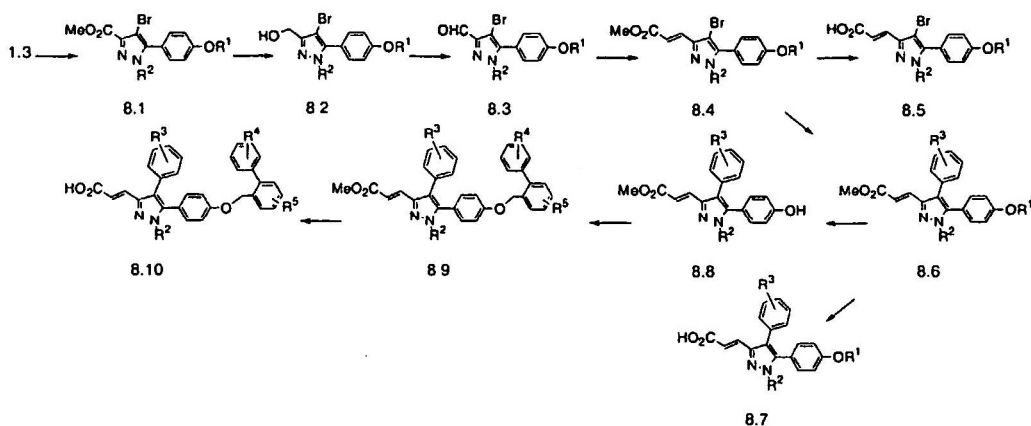
puede dar los etilésteres **7.3** que pueden ser hidrolizados a **7.4**. Como alternativa, la desprotección de **7.3** da los fenoles **7.5** que pueden someterse posteriormente a alquilación y los análogos bifenilo **7.6** resultantes pueden saponificarse para dar los compuestos de ácido carboxílico **7.7**.

Esquema 7



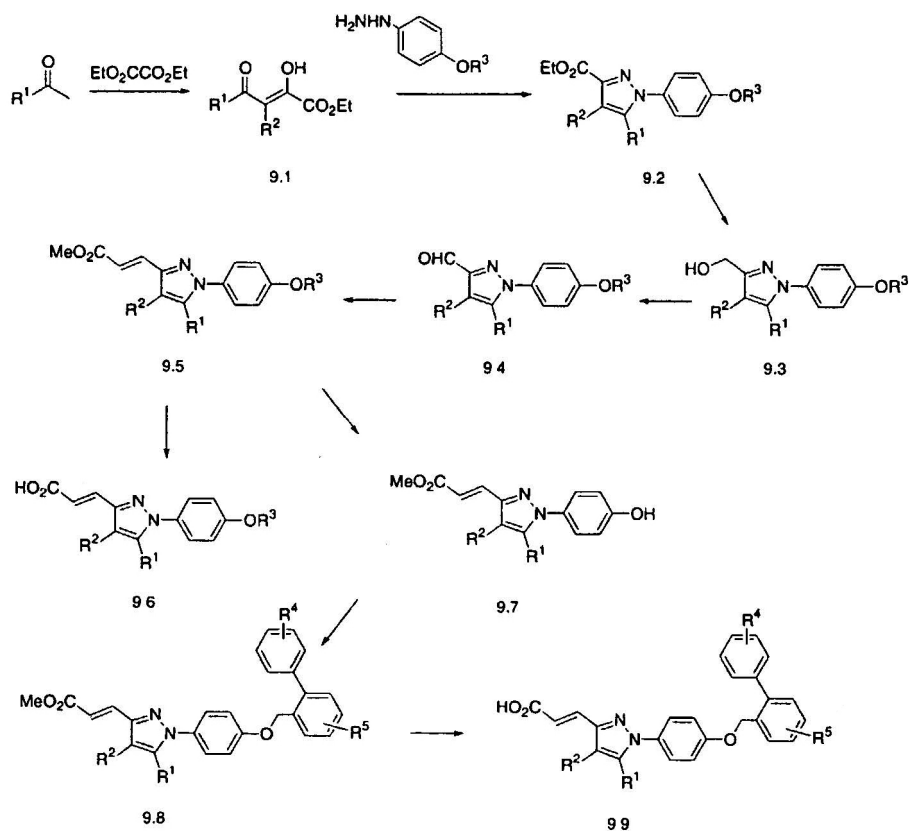
El Esquema 8 resume la bromación de los pirazoles **1.3** para dar bromuros **8.1** que pueden usarse para obtener pirazoles sustituidos en la posición 4. Por consiguiente, **8.1** se puede reducir para dar los alcoholes **8.2**, oxidar a aldehídos **8.3** y tratar con reactivo de Wittig para dar propenoatos **8.4**, y se puede saponificar a **8.5** según los procedimientos anteriores. Los bromuros **8.4** pueden acoplarse con ácidos fenil borónicos para dar lugar a análogos 4-fenilo **8.6**, cuya saponificación da lugar a los ácidos **8.7**, o la eliminación de R^1 puede dar los fenoles **8.8**. Como anteriormente, la alquilación del fenol puede dar los bifenilos **8.9**, y la saponificación puede proporcionar los carboxilatos **8.10**.

Esquema 8



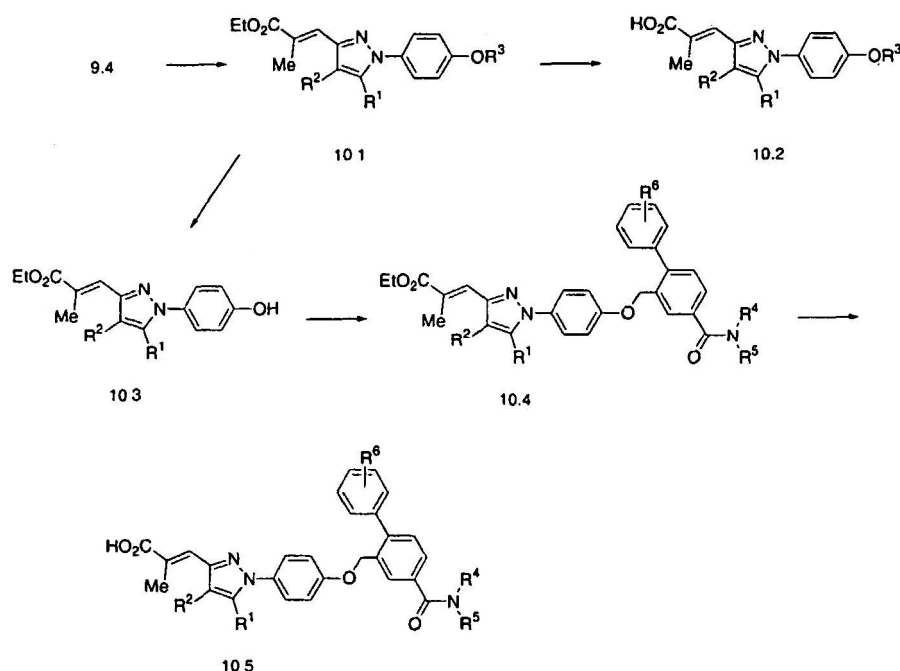
El Esquema 9 representa la preparación de otro tipo de compuesto, derivados de 5-cicloalquilpirazol. Los dicetoésteres **9.1** pueden obtenerse tras el tratamiento de cicloalquil metil cetonas con oxalato de etilo, y pueden posteriormente condensarse con fenilhidrazinas sustituidas para dar 5-cicloalquilpirazoles **9.2**. Los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 pueden variarse por medio de la elección de los materiales de partida. Si el sustituyente R^2 es H, entonces puede introducirse bromo por medio de bromación con Br_2 en acético ácido, seguida por otra modificación del sustituyente bromo por medio de acoplamiento con Pd^0 u otra derivación conocida por los expertos en la técnica. Como anteriormente, la reducción de **9.2** a alcoholes **9.3**, la oxidación de **9.3** a aldehídos **9.4**, y la reacción de Wittig a **9.5** puede dar compuestos adecuados para posterior elaboración de derivados bifenilo. Mientras que la saponificación de los ésteres **9.5** puede dar ácidos **9.6**, la desprotección de **9.5** (eliminación de R^3) puede proporcionar **9.7** que puede alquilarse a bifenilos **9.8**, y la posterior saponificación puede dar los carboxilatos **9.9**.

Esquema 9



En una secuencia similar a los Esquemas 4 y 5, los aldehídos **9.4** pueden someterse a tratamiento (Esquema 10) para dar bifenilamidas. Por consiguiente, la exposición a las condiciones de Wittig puede dar 2-metilpropenoatos **10.1** que pueden saponificarse para dar los ácidos **10.2**. Como alternativa, **10.1** puede desprotegerse (eliminación de R^3) para generar los fenoles **10.3** que pueden alquilarse para dar las bifenil amidas **10.4**, y la posterior saponificación proporciona los ácidos carboxílicos **10.5**.

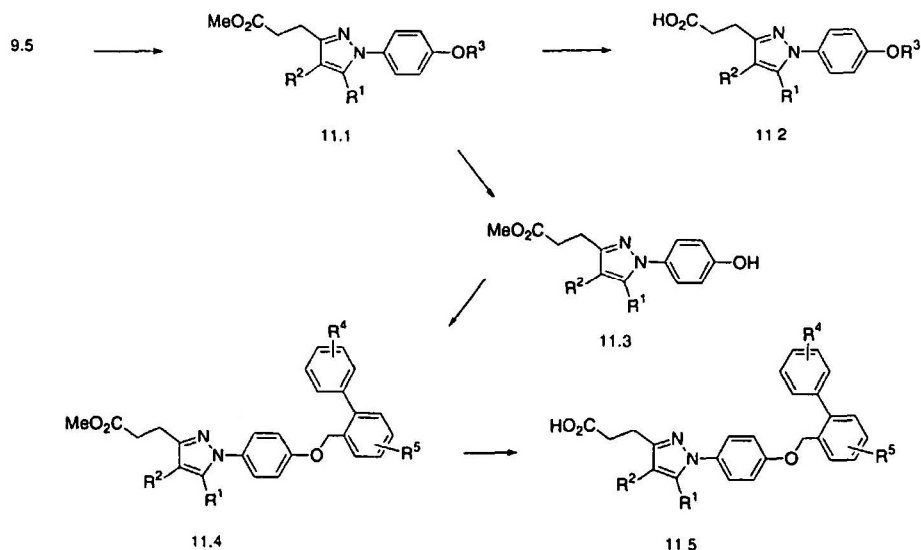
Esquema 10



De manera similar al Esquema 6, los propenoatos **9.5** pueden reducirse para dar los compuestos saturados **11.1** que se muestran en el Esquema 11. La saponificación puede proporcionar los ácidos carboxílicos **11.2**, y la eliminación

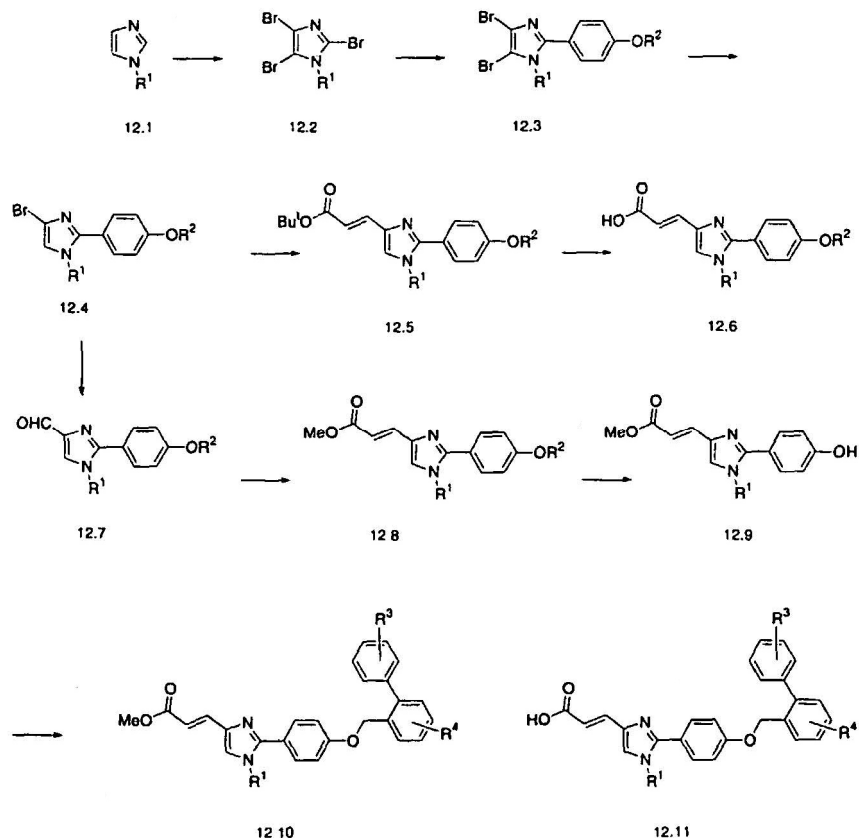
de R^3 da los fenoles **11.3**. La alquilación a los derivados bifenilo **11.4** y la hidrólisis de **11.4** proporciona análogos de ácidos propanoicos **11.5**.

Esquema 11



Los derivados cicloalquilimidazol se representan en el esquema **12**. Los cicloalquilimidazoles **12.1** pueden someterse a bromación para dar el tribromuro **12.2**. El acoplamiento en la posición 2 puede dar **12.3** que puede desbromarse selectivamente a **12.4**, y acoplarse en la posición 4 para dar **12.5** que puede saponificarse para generar los carboxilatos **12.6**. Como alternativa, la transmetalación de **12.4** y la extinción con DMF puede dar aldehídos **12.7**. La olefinación de Wittig de **12.7** puede dar los ésteres α,β -insaturados **12.8** que pueden desprotegerse (eliminación de R^2) para dar los fenoles **12.9**. La alquilación de **12.9** y la saponificación de los análogos bifenilo resultantes puede dar **12.10** y **12.11**, respectivamente.

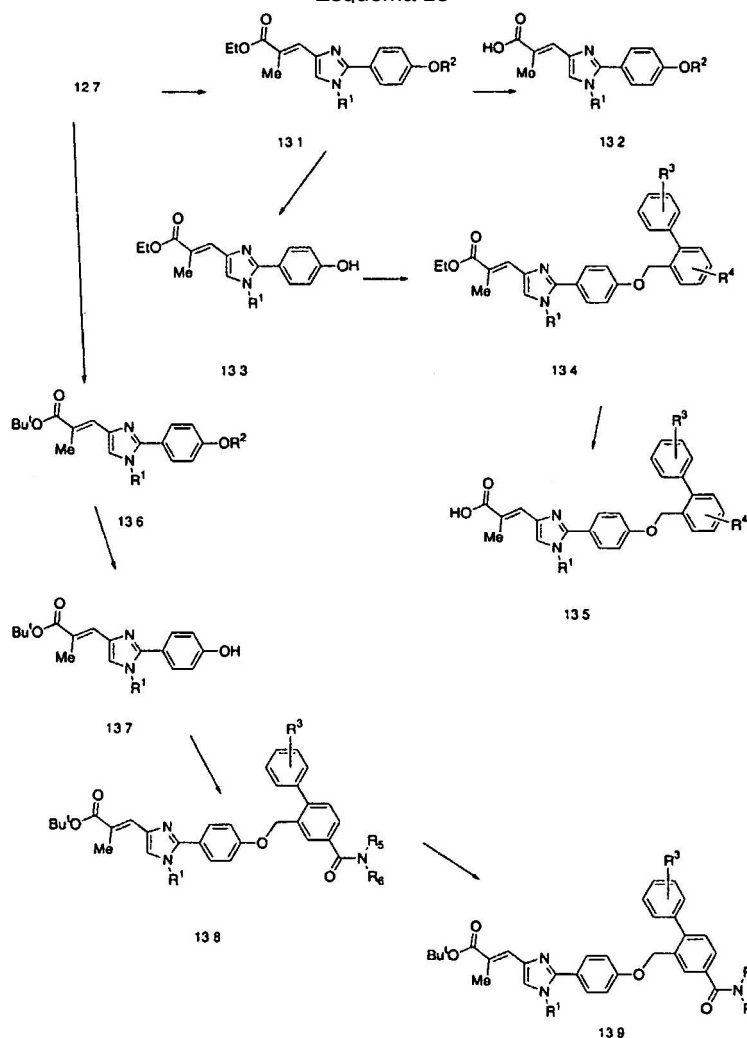
Esquema 12



Como se representó anteriormente en los esquemas 4 y 10, una secuencia similar se define en el esquema 13 para

la sustitución con 2-metilo en la cadena lateral del propenoato. Por consiguiente, los aldehídos **12.7** pueden tratarse con los reactivos de tipo Wittig para proporcionar los derivados **13.1**, que pueden saponificarse a **13.2**, o desprotegerse a fenoles **13.3**. La alquilación de fenoles puede dar los bifénilos **13.4**, y la saponificación puede dar los carboxilatos **13.5**.

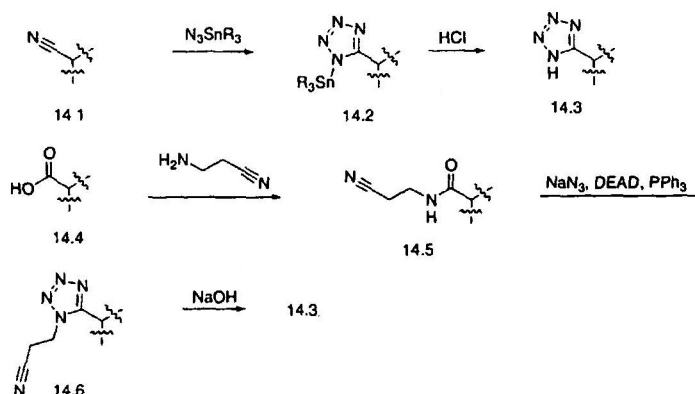
Esquema 13



Los grupos isómeros de carboxilato pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención. Los heterociclos preparados en los esquemas 1-13 llevan cada uno un ácido carboxílico liberado a través de la hidrólisis en la etapa final de la síntesis. El ácido carboxílico puede ser sustituido con un grupo equivalente o isómero introducido en la etapa final de la síntesis, o durante la síntesis de precursores del compuesto final. En los esquemas 14-19, solo el isómero de carboxilato y su átomo de carbono unido se muestran de manera explícita, sin embargo, pueden ser incorporados en los heterociclos de la presente invención por procedimientos conocidos en la técnica de química orgánica sintética.

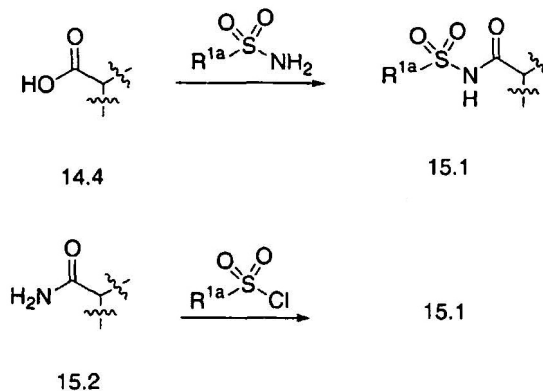
El Esquema 14 ilustra la síntesis de derivados tetrazol. Para una referencia principal, véase: Duncia, J. V., y col. J. Org. Chem. (1991), 56, 2395-2400; Herr, J. R. Bioorg. & Med. Chem. (2002), 10, 3379-3393. El nitrilo **14.1** puede hacerse reaccionar con una azida de trialquilestaño, preparada opcionalmente in situ a partir de un cloruro de trialquilestaño y azida metálica, en un disolvente tal como tolueno a temperatura elevada para dar tetrazol **14.2**. El resto trialquilestaño puede eliminarse por medio del tratamiento con ácido clorhídrico para dar el tetrazol desprotegido **14.3**. Como alternativa, el nitrilo **14.1** puede convertirse directamente en el tetrazol **14.3** por tratamiento con azida de sodio y cloruro de amonio (o clorhidrato de trialquilamonio, en un disolvente aromático: Koguro, K. y col. Síntesis (1998), 910-914) en un disolvente tal como DMF a temperatura elevada. En otro enfoque, en el que R¹ es un ácido carboxílico, el ácido **14.4** puede acoplarse a 3-aminopropionitrilo usando DCC en diclorometano. El tratamiento de la amida **14.5** resultante con azida de sodio bajo las condiciones de Mitsunobu puede dar el tetrazol **14.6**, que puede desprotegerse por medio de una diversidad de reactivos alcalinos para proporcionar el tetrazol desprotegido **14.3**.

Esquema 14



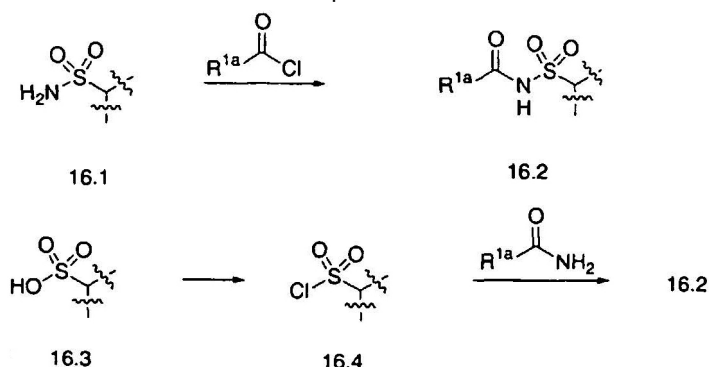
El Esquema 15 representa la síntesis de derivados acilsulfonamida a partir de ácidos carboxílicos y carboxamidas primarias. El ácido carboxílico **14.4** puede tratarse con una sulfonamida y un agente de acoplamiento, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), y DMAP (Sturino, C. F., y col. *Tetrahedron Lett.* (1998), 39, 5891-5894) para generar la acilsulfonamida **15.1**. Otras condiciones incluyen la formación de una carbonilimidazolido por medio del tratamiento de **14.4** con carbonilimidazol (CDI), seguido por una sulfonamida y DBU (Drummond, J. T.; Johnson, G. *Tetrahedron Lett.* (1988), 27, 1653-1656), o la formación de un cloruro ácido por el tratamiento de **14.4** con cloruro de tionilo, seguido por la reacción con la sal sódica de una sulfonamida en DMF/diclorometano. Como alternativa, el compuesto **15.1** puede prepararse por medio de la reacción de la amida primaria **15.2** con un cloruro de sulfonilo adecuado en un disolvente tal como piridina a temperatura elevada (Cossu, S.; Giacomelli, G.; Conti, S.; Falorni, M.; *Tetrahedron* (1994), 50, 5083-5090).

Esquema 15



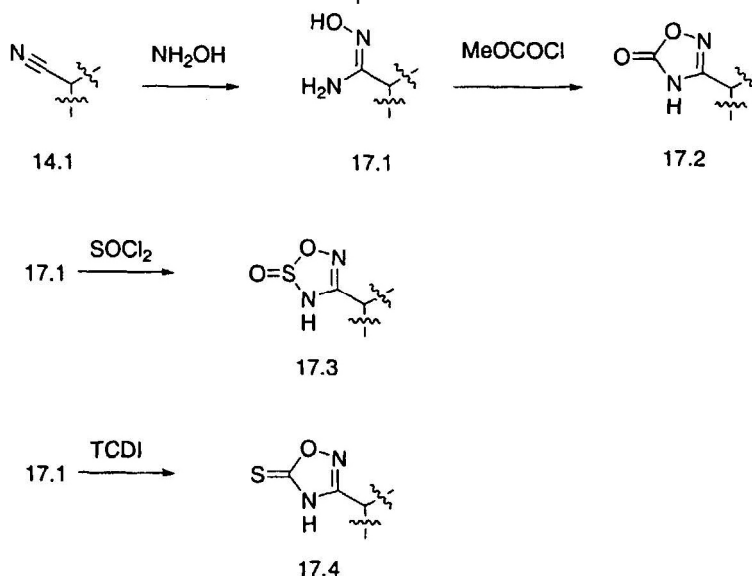
La síntesis de compuestos acilsulfonamida a partir de sulfonamidas primarias o ácidos sulfónicos se muestra en el esquema 16 en el que el compuesto **16.1** puede convertirse en una acilsulfonamida **16.2** tras la reacción con un cloruro ácido y DMAP en piridina o con un isocianato (Mantlo, N. B. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1994), 4, 17-22). Además, el ácido sulfónico **16.3** puede convertirse en el cloruro de sulfonilo **16.4** por tratamiento con oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, o una mezcla de ambos, o con cloruro de tionilo, en un disolvente tal como benceno, tolueno, o DMF. La adición de una amida primaria al cloruro **16.4** es facilitada por DMAP en piridina a temperatura elevada para proporcionar otra entrada en la obtención de las acilsulfonamidas **16.2**.

Esquema 16



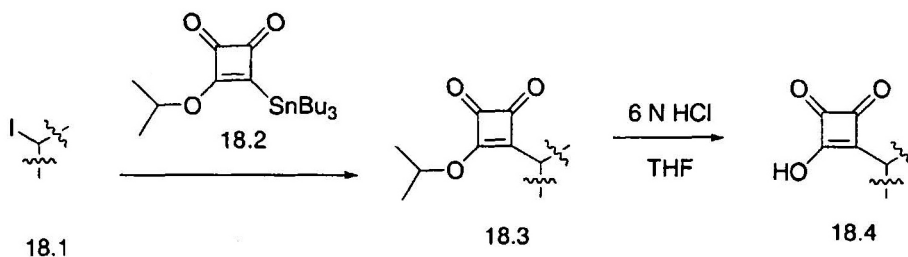
Puede añadirse hidroxilamina al nitrilo **14.1** para formar amidoxima **17.1** en disolventes tales como EtOH, DMF, o DMSO a temperatura elevada como se resume en el esquema 17. La amidoxima **17.1** puede ciclizarse además a 5-oxo-1,2,4-oxadiazol **17.2** por medio del tratamiento con metilcloroformato y un reactivo alcalino tal como piridina, seguido por el reflujo en tolueno (Kohara, Y. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1995), 5, 1903-1908). Como alternativa, **17.1** puede formar el oxatiadiazol **17.3** en presencia de SOCl_2 en piridina (Kim, D. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1994), 4, 41-44). También, de manera similar la amidoxima **17.1** puede convertirse en oxadiazol **17.4** por medio de la reacción con tiocarbonildiimidazol y DBU en acetonitrilo (Gezginci, y col. *J. Med. Chem.* (2001), 44, 1560-1563).

Esquema 17



El Esquema 18 representa la síntesis de compuestos 3-hidroxi-3-ciclobuteno-1,2-diona a partir del yoduro **18.1** que puede acoplarse al estannil ciclobuteno **18.2** (Soll, R. M. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1993), 3, 757-760) usando el catalizador trans-bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio(II) y yoduro de cobre(I) en acetonitrilo a temperatura elevada (Liebskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* (1990), 55, 5359) para dar el compuesto **18.3**, y la hidrólisis ácida puede proporcionar la 3-hidroxi-3-ciclobuteno-1,2-diona **18.4**.

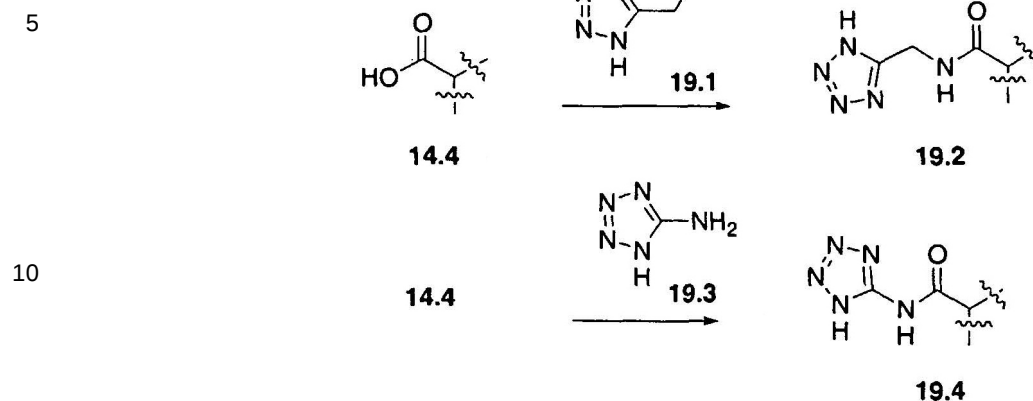
Esquema 18



El ácido carboxílico **14.4** puede acoplarse con 5-aminometiltetrazol **19.1** (disponible en el comercio de Dynamit Nobel GmbH, Leverkusen, Alemania) usando uno de una diversidad de reactivos de acoplamiento de péptidos, incluidos EDC y 1-hidroxibenzotriazol en diclorometano o DMF, para dar la carboxamida de 1H-tetrazol-5-ilmetilo

19.2. Bajo condiciones de reacción similares, **14.4** puede acoplarse con 5-aminotetrazol **19.3** para dar la carboxamida de 1H-tetrazol-5-ilo **19.4**.

Esquema 19



Otros isómeros de carboxilato reivindicados en la presente invención pueden sintetizarse por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Por ejemplo, la preparación de análogos de ácido fosfínico y fosfónico (Kehler, J. y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10, 2547-2548), ácidos hidroxámicos (Golebiowski Tet. Lett. (1998), 39, 3397), etc.

Actividad biológica

Los compuestos de Fórmula I inhiben la actividad de la RdRp de NS5B del virus de la Hepatitis C, como se demuestra usando ensayos de medición de la actividad de RdRp de NS5B.

Clonación, expresión y purificación de RdRp de NS5B de VHC. Se clonó el ADNc que codifica la proteína NS5B de VHC, genotipo 1b, en el vector de expresión pET21a. La proteína se expresó con un truncamiento C-terminal de 18 aminoácidos para potenciar la solubilidad. Se usó la línea celular competente de E. coli BL21 (DE3) para la expresión de la proteína. Los cultivos se hicieron crecer a 37 °C durante aproximadamente 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron hasta 20 °C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina fresca a una concentración final de 50 ug/ml y las células se cultivaron durante la noche a 20 °C.

Se lisaron los sedimentos celulares (3 l) para la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, Triton X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl₂ 10 mM, desoxirribonucleasa I 15 ug/ml y comprimidos de inhibidor de proteasas Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron utilizando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra se sometieron a ultrasonido alícuotas del lisado en hielo utilizando una micropunta unida a un sonicador Branson. Los lisados sometidos a ultrasonido se centrifugaron a 100.000 x g durante 1 hora a 4 °C y se filtraron a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

La proteína se purificó utilizando tres etapas de cromatografía secuencial: heparina Sepharose CL-6B, poliU Sepharose 4B e Hitrap SP Sepharose (Pharmacia). Los tampones de cromatografía eran idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl₂ ni inhibidor de proteasas, y la concentración de NaCl del tampón se ajustó según los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5 a 50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima era >90%, basándose en un análisis SDS-PAGE. La enzima se separó en alícuotas y se conservó a -80 °C.

Ensayo enzimático de RdRp de NS5B de VHC. Los ensayos de RdRp de VHC de genotipo 1b se realizaron en un tampón de ensayo compuesto de Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de ARNasa 1,6 U (Promega N2515), en placas de 96 pocillos (Falcon 3918). Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y se volvieron a diluir en tampón de ensayo de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. Los compuestos se diluyeron en serie (3 veces cada vez) para un análisis de inhibición de 7 puntos. Se usó la enzima RdRp de VHC de genotipo 1b a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de poliA a 28 nM, y se usó un cebador oligo-dT₁₂₋₁₈ a una concentración final de 840 nM. El cebador preapareado y el molde se obtuvieron en el mercado (Amersham 27-787802). Se usó 3H-UTP a 0,125 µCi (UTP total 1 µM). La reacción se inició mediante la adición de la enzima. Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 45 min, y se detuvieron mediante la adición de 30 ul de TCA helado al 20%. Las placas se enfriaron durante 30 minutos y se recogieron en placas GF/B Unifilter-96 (Packard, 6005177) usando un Packard FilterMate Cell Harvester. Las placas

de recogida se lavaron previamente 3 veces, con 200 ul/pocillo de NaPPi 100 mM. Los filtros recogidos se lavaron 30 veces, con 200 ul/pocillo de agua destilada y posteriormente con etanol. Las placas de filtros se secaron y se añadieron 30 ul/pocillo de microscint-20. Las placas se leyeron en un contador Packard Top Count NXT.

Se determinaron los valores de CI_{50} para los compuestos utilizando seis [I] diferentes, combinadas con enzima 7nM, 800 ng de molde-cebador polyC/oligoG12 (relación molar 1:5) y 0,7 uM de 3H GTP que contenía 1 uCi. La actividad fraccionada observada ($af = vi/vo$) se usó en la ecuación $CI_{50} = [I]/(1/af-1)$ para determinar un valor de CI_{50} de un punto único. Típicamente, los valores de CI_{50} de punto único que se obtuvieron a partir de la [I] que producía actividades fraccionadas en el intervalo de 0,1 a 0,8 con respecto al control sin inhibidor se promediaron para calcular el valor de CI_{50} para cada compuesto.

Preparación del ensayo FRET. Para realizar el ensayo de selección de VHC FRET se utilizaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem., 240, 60-67, (1996)) contiene un donador de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido, y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido es extinguida por la transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donador y el aceptor, pero como la NS3 proteasa escinde el péptido, los productos se liberan de la extinción por RET y la fluorescencia del donador se hace evidente.

El reactivo de ensayo se preparó de la siguiente manera: 5X células de reactivo de lisis de cultivos celulares de luciferasa de Promega (Nº E153A) diluidas hasta 1X con dH₂O, se añadió NaCl hasta 150 mM final, y el péptido FRET se diluyó hasta 20 uM final a partir de una disolución madre de concentración 2 mM. Las células se trataron con tripsina, y se colocaron en cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos y se dejaron adherir durante la noche. Al día siguiente, se añadieron los compuestos de prueba a las columnas 1 a 10; la columna 11 sólo tenía medio y la columna 12 contenía una valoración de interferón como control (1000 unidades para A12, B12, 100 unidades para C12, D12, 10 unidades para E12, F12 y 1 unidad para G12, H12). A continuación las placas se colocaron nuevamente en la incubadora.

Ensayo FRET y ensayo de citotoxicidad. Después de la adición de los compuestos de prueba descritos anteriormente ("Preparación del ensayo FRET") en diversos momentos, se retiró la placa y se añadió una disolución de azul Alamar (Trek Diagnostics, Nº 00-100) por pocillo como medida de la toxicidad celular. Después de realizar una lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y posteriormente se utilizaron para el ensayo FRET mediante la adición de 30 ul del reactivo de ensayo del péptido FRET descrito anteriormente ("Preparación del ensayo FRET") por pocillo. La placa se colocó a continuación en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a 340 de excitación/490 de emisión, en el modo automático durante 20 ciclos y se realizó la lectura de las placas en modo cinético. De forma típica, la señal frente al ruido utilizando un análisis de criterio de valoración después de las lecturas fue de al menos tres veces.

El análisis de los compuestos se determinó mediante la cuantificación de la inhibición relativa del replicón de VHC y de los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, se ajustaron las señales medias de fluorescencia de azul Alamar de los pocillos de control en la fila 11 como 100% no tóxico. Las señales individuales en cada pocillo de prueba del compuesto se dividieron a continuación por la media de la señal de control y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de citotoxicidad. Para calcular los valores de inhibición del replicón de VHC se obtuvo un valor medio de fondo FRET a partir de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad de interferón al final del periodo de ensayo. Estos números fueron similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin estimular.

Los números del fondo se restaron posteriormente de la señal media FRET obtenida a partir de los pocillos control en la fila 11 y este número se usó como 100% de actividad. Las señales individuales en cada pocillo de prueba del compuesto se dividieron a continuación por la media de los valores de control después de restar el fondo y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Se calcularon los valores de CE_{50} para una valoración de interferón como la concentración que provocó una reducción del 50% en ARN de VHC, cantidad de proteína de VHC o actividad FRET. Los dos números generados para la placa del compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad se utilizaron para determinar los compuestos de interés para su posterior análisis.

Los resultados de los ensayos de inhibición de la enzima RdRp de NS5B de VHC se indican en la Tabla 1

Tabla 1.

Ejemplo	CI_{50} inhibición de RdRp (uM)
1	> 25
2	> 25
3	15
4	> 25
5	0,45
6	> 25

(continuación)

	Ejemplo	Cl ₅₀ inhibición de RdRp (μM)
5	7	10
	8	> 25
	9	0,27
	10	> 25
	11	> 25
10	12	> 25
	13	0,38
	14	> 25
	15	> 25
	16	> 25
15	17	1,8
	18	> 25
	19	4,9
	20	> 25
	21	2,3
20	22	> 25
	23	>25
	24	3,1
	25	> 25
	27	> 25
25	28	1,3
	29	> 25
	30	> 25
	31	4,5
	32	> 25
30	33	2,4
	34	> 25
	35	> 25
	36	> 25
	38	> 25
	39	4,0
	40	> 25
	41	10
	42	> 25
	43	0,31
	44	> 25
	45	6,6
	46	> 25
	47	> 25
	48	5,3
	49	> 25
	50	15
	51	> 25
	52	2,5
	53	> 25
	54	1,6

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso

- 35 Los compuestos de la presente invención inhiben la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de NS5B de VHC. Esta polimerasa es una de una pequeña cantidad de enzimas funcionales codificadas por el ARN viral y se sabe que es esencial para la infectividad en los chimpancés. Al inhibir esta enzima, los compuestos de la presente invención son útiles para impedir o prevenir la infección por VHC y para tratar la hepatitis C. Al menos otro compuesto que

actúa sobre esta enzima está actualmente siendo sometido a evaluación clínica para la hepatitis C (Tan, S.-L.; Pause, A.; Shi, Y.; Sonenberg, N. Nature Reviews/Drug Discovery 2002, 1, 867-881).

- Los compuestos de la presente invención se administran por lo general como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos conocidos habitualmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas líquidas y sólidas habituales, incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y disoluciones. Las composiciones se preparan utilizando técnicas de formulación habituales y por lo general se usan excipientes convencionales (tales como agentes ligantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) para las composiciones. Las composiciones normalmente se formulan en unidades de dosificación y resultan de preferencia las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 hasta 1000 mg del ingrediente activo por dosis.
- Los procedimientos de tratamiento implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable a un paciente que presente afecciones sensibles a la inhibición de la RdRp de NS5B de VHC. Los procedimientos incluyen todos los modos de administración convencionales. Los modos típicos son la administración oral, tópica, rectal, nasal y parenteral. Por lo general, la dosis diaria será de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg del compuesto de Fórmula I por kilogramo de peso corporal cuando se usa para la hepatitis C. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por el médico utilizando un criterio médico sólido.
- Los compuestos de la presente invención pueden usarse con otros agentes que inhiben la replicación viral del VHC incluidos inhibidores de replicasa, inhibidores de metaloproteasa, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de helicasa NS3, interferones (IFN) que incluyen inhibidores de NS5A, interferones PEGilados y ribavirina e inhibidores de NS5B polimerasa.
- Además los compuestos pueden usarse en combinación con otros compuestos para la Hepatitis C incluidos inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), inmunomoduladores, inhibidores de de serinas proteasas, inmunoglobulinas inmunosupresoras, antivirales, antifibróticos, inhibidores de caspasas e inhibidores de tubulina, así como anticuerpos monoclonales, ribozimas y agentes antisentido.
- La siguiente tabla presenta algunas composiciones que pueden administrarse con los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con estas composiciones en terapias de combinación, ya sea juntos o de manera separada, o combinando los compuestos con una o más de las composiciones para formar una nueva composición.

Tabla 2.

Nombre del compuesto	Categoría	Empresa
Omega IFN Omega IFN	IFN- ω	BioMedicines Inc., Emeryville, CA
BILN-2061	inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirin	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- α n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Albuferon - α	albúmina IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
IDN-6556 caspase inhibitor		Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

(continuación)

Nombre del compuesto	Categoría	Empresa
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- α 2a PEGilado/ inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxin	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ Inc. SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirina IMPDH	inhibidor	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidina	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima ribozima	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- β y EMZ701	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
T67	inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
VX-497	inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
VX-950/LY-570310	inhibidor de serina proteasa	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-002	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

DESCRIPCIÓN DE FORMAS DE REALIZACIÓN ESPECÍFICAS

Abreviaturas

- 5 Las proporciones en disolución expresan una relación de volúmenes, a menos que se indique de otra manera. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se registraron en partes por millón. La cromatografía de resolución rápida se llevó a cabo sobre gel de sílice según el procedimiento de Still (Still, W. C. y col. J. Org. Chem. (1978), 43, 2923). Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos se definen de la siguiente manera: "°C" para los grados Celsius, "EM" para la espectrometría de masas, "IEV" para la espectroscopía de masas con ionización por electrovaporización,
- 10 "AR" para alta resolución, "CL-EM" para la cromatografía líquida con espectrometría de masas, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "h" para hora u horas, "mg" para miligramo o miligramos, "ml" para mililitro o mililitros, "mmol" para milimolar, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "ta" para temperatura ambiente, "RMN" para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, "ccf" para cromatografía en capa fina, "atm" para atmósfera y " α ", " β ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para el experto en la técnica.
- 15

Según se utilizaron a lo largo de la memoria descriptiva, se aplican las siguientes abreviaturas para los reactivos químicos:

Boc es terc-butiloxycarbonilo,

BuLi es n-butil litio

5 Cbz es carbonilbenciloxi,

DCE es 1,2-dicloroetano,

DIEA es dietilpropilamina,

DMAP es dimetilaminopiridina,

DME es dimetiletileneglicol

10 DMF es dimetilformamida,

EDCI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,

HOAt es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol,

LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida,

NBS es N-bromosuccinamida,

15 NCS es N-clorosuccinamida,

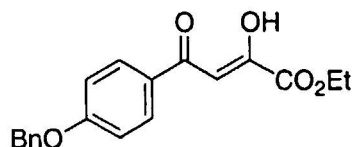
TBAI es yoduro de tetrabutilamonio,

TEA es trietilamina,

TFA es ácido trifluoroacético,

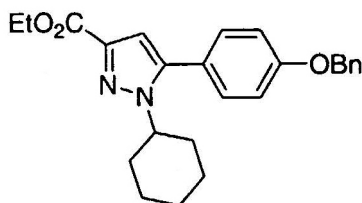
THF es tetrahidrofurano.

20 Intermedio 1.2



25 **(2Z)-2-Hidroxi-4-oxo-4-(4-benciloxifenil)-2-butenato de etilo (1.2).** A una disolución de 4-benciloxiacetofenona **1.1** (20,0 g, 88,4 mmol) en DMF (100 ml) a ta, se le añadió NaH (en aceite al 60%, 4,26 g, 106 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 45 min, se enfrió hasta 0 °C, se añadió gota a gota oxalato de dietilo (14,4 ml, 106 mmol) y la suspensión se calentó hasta ta y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y HCl 1 N y la suspensión se agitó durante 30 min, se filtró y el sólido se aclaró con agua y se secó dando 28,9 g del butenoato **1.2**. EM (IEV) 325,2 (MH⁺).

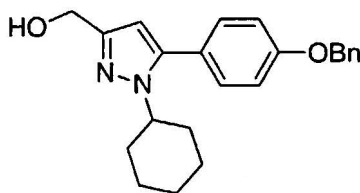
30 **Ejemplo 1**



35 **1-Ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.3).** El butenoato **1.2** (5,00 g, 15,3 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (2,77 g, 18,4 mmol) se calentaron a reflujo en EtOH (60 ml) durante 2 h. La concentración en vacío dio como resultado la formación de un sólido que se suspendió en EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ de 2,54 cm (1"), la elución se realizó con acetato de etilo. El filtrado se concentró dando 6,10 g (98%) del éster de pirazol **1.3** deseado. EM (IEV) 405,4 (M + H⁺).

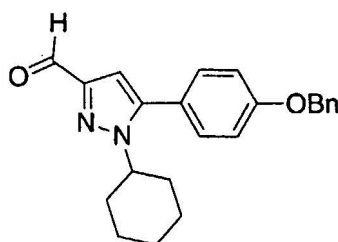
40

Intermedio 2.1

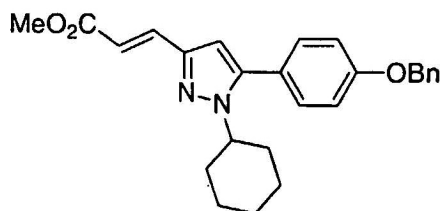


[1-Ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol (2.1). A una suspensión de LAH (52 mg, 1,36 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una disolución del éster de pirazol **1.3** (500 mg, 1,24 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se extinguió con H₂O, se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3X). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La filtración a través de una almohadilla de SiO₂ de 2,54 cm (1"), la elución se realizó con acetato de etilo y la concentración del filtrado dio 448 mg (100%) del alcohol **2.1**. EMAR (IEV) calculado para C₂₃H₂₇N₂O₂ 363,1994; hallado 363,2083 (MH⁺).

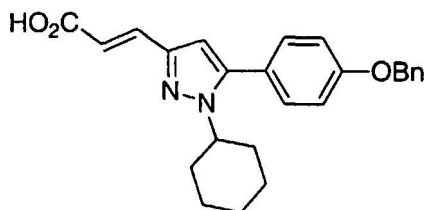
Intermedio 2.2



1-Ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído (2.2). A una disolución de alcohol **2.1** (400 mg, 1,10 mmol) en DME (10 ml) a reflujo, se le añadió MnO₂ (880 mg), en porciones durante 4 h. Tras enfriar hasta ta, la disolución se concentró y el producto bruto se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ de 2,54 cm (1"), la elución se realizó con acetato de etilo. El filtrado se concentró dando 260 mg (91%) del aldehído **2.2**. EMAR (IEV) calculado para C₂₃H₂₅N₂O₂ 361,1838; hallado 361,1926 (MH⁺).

Ejemplo 2

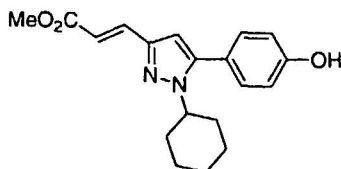
(2E)-3-[5-(4-Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]-2-propenoato de metilo (2.3). Se calentó una mezcla del aldehído **2.2** (311 mg, 0,863 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (317 mg, 0,949 mmol) en benceno (5 ml) a reflujo durante 6 h. Se añadió más (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (100 mg) a la mezcla y tras otras 18 h a reflujo, la mezcla de reacción se concentró dando un residuo que se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas, EtOAc al 10 a 15%/hexanos) dando **2.3**, 300 mg (83%). EM (IEV) 417,4 (M+H⁺).

Ejemplo 3

Ácido (2E)-3-[1-ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propenoico (2.4). A una disolución del éster **2.3** (55 mg, 0,132 mmol) en 4,5 ml de THF/MeOH (8:1) se le añadió LiOH 1 N (2 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h a ta. La concentración para eliminar el disolvente dio un residuo que retomó con Et₂O y se extrajo con NaOH 0,1 N y H₂O (2X). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl concentrado y se extrajeron con EtOAc (3X).

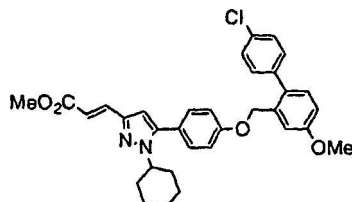
Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron (Na₂SO₄). El producto bruto se trituró con hexanos dando 45,8 mg (86%) del ácido **2.4**. EMAR (IEV) calculado para C₂₅H₂₇N₂O₃ 403,1943; hallado 403,2019 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 16,1, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,8, 2H), 7,07 (d, J = 8,8, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,38 (d, J = 15,7, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,14-4,04 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 6H), 1,28-1,24 (m, 4H).

Intermedio 3.1



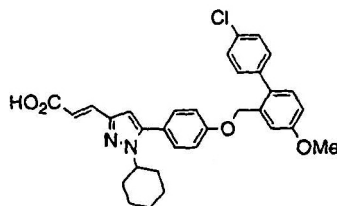
(2E)-3-[1-Ciclohexil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propenoato de metilo (3.1). A una disolución del éster **2.3** (50 mg, 0,120 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -50 °C se le añadió una disolución 1M de BCl₃ en CH₂Cl₂ (600 µl 0,60 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a esa temperatura antes de la extinción con MeOH, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado (2X), salmuera y se secó (Na₂SO₄). Tras la concentración, el residuo se combinó con otro lote de 0,024 mmol para su purificación por medio de cromatografía en SiO₂ (EtOAc al 30%/hexanos) dando 48 mg (100%) del fenol **3.1**. EM (IEV) 327,3 (MH⁺), 325,3 (MH⁺).

Ejemplo 4



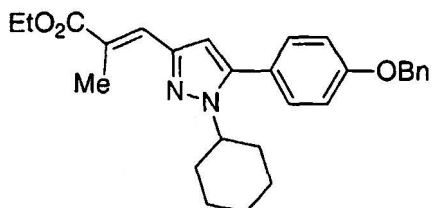
(2E)-3-(5-{4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxilfenil]}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo (3.2). Una mezcla de fenol **3.1** (34 mg, 0,104 mmol), bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (39,0 mg, 0,125 mmol) y K₂CO₃ en polvo (28,7 mg, 0,208 mmol) se calentó a reflujo durante 1,5 h en CH₃CN (3 ml). La mezcla se vertió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La purificación por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 15 hasta 20%/hexanos) dio **3.2**, 52 mg (93%). EM (IEV) 557,3 (MH⁺).

Ejemplo 5



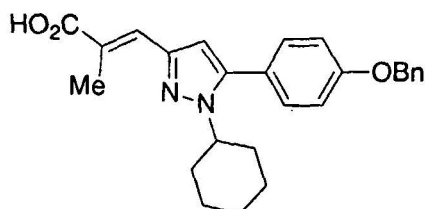
Ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxilfenil]}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico (3.3). Se agitó el metiléster **3.2** (40 mg) y LiOH 1 N (1 ml) en 3 ml de MeOH/THF (1:2) a ta 18 h antes de concentrar y repartir entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La concentración dio **3.3**, 39 mg (100%). EMAR (IEV) calculado para C₃₂H₃₂ClN₂O₄ 542,1972; hallado 543,2050 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 15,8, 1H), 7,39-7,23 (m, 7H), 7,18 (d, J = 2,6, 1H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,38 (d, J = 6,1, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,04-1,83 (m, 6H), 1,32-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 6



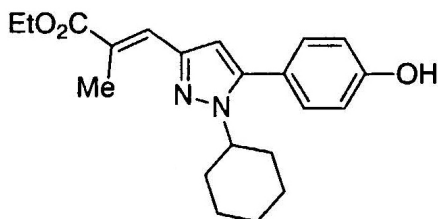
(2E)-3-{5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoato de etilo (4.1). Se añadió gota a gota BuLi (en hexanos 1,6 M, 956 µl, 1,53 mmol) a bromuro de (1-etoxicarbonil-etil)trifenilfosfonio (738 mg, 1,66 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C, seguido por la adición del aldehído **2.2** (500 mg, 1,39 mmol como disolución en 3 ml de THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó hasta ta, y tras 1,5 h se añadió H₂O. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Tras concentrar, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente de elución: EtOAc al 10 hasta 15%/hexanos) dando 530 mg (86%) de **4.1**. EM (IEV) 445,4 (MH⁺).

Ejemplo 7



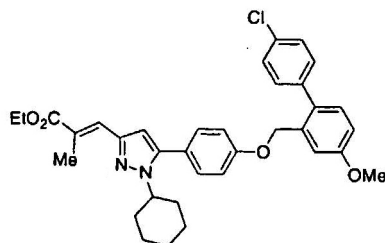
Ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoico (4.2). Se agitó una mezcla del metiléster **4.1** (50 mg, 0,112 mmol) y LiOH 1 N (2 ml) en 3 ml de MeOH/THF (1:2) a ta durante 18 h, se concentró y repartió entre Et₂O y H₂O. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,1 N (2X), los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄) antes de concentrar para dar 47 mg (100%) de **4.2**. EMAR (IEV) calculado para C₂₆H₂₉N₂O₃ 417,2178, hallado 417,2174 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 1,1, 1H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,30 (d, J = 8,7, 2H), 7,07 (d, J = 8,7, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,14-4,07 (m, 1H), 2,26 (d, J = 1,5, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 4H).

Intermedio 4.3

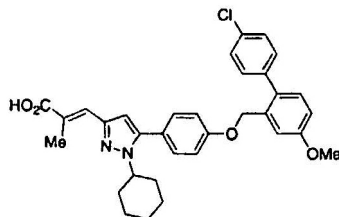


(2E)-3-[1-Ciclohexil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-propenoato de etilo (4.3). A una disolución de **4.1** (83 mg, 0,187 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -50 °C se le añadió una disolución 1M de BCl₃ en CH₂Cl₂ (933 µl, 0,933 mmol) seguida por la agitación a -50 °C durante 15 min, y se extinguió con MeOH. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, NaHCO₃ sat., salmuera y se secó (Na₂SO₄). La filtración a través de una almohadilla de SiO₂ de 2,54 cm (1") y la concentración dio **4.3**, 67 mg (100%). EM (IEV) 355,3 (MH⁺), 353,3 (MH).

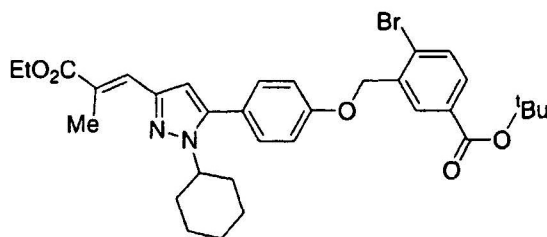
Ejemplo 8



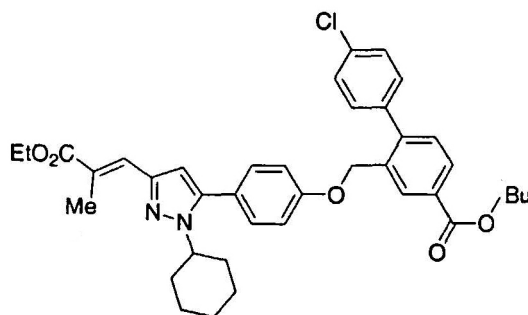
(2E)-3-{5-[4-(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoato de etilo (4.4). Una mezcla del etiléster **4.3** (40,8 mg, 0,114 mmol), bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (42,7 mg, 0,137 mmol) y K₂CO₃ en polvo (31,5 mg, 0,228 mmol) se retomó en CH₃CN (2 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h antes de verterla en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La concentración y la purificación por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 5 hasta 7,5 hasta 10 hasta 12,5%/hexanos) dio 67 mg (100 %) de **4.4**. EM (IEV) 585,4 (MH⁺).

Ejemplo 9

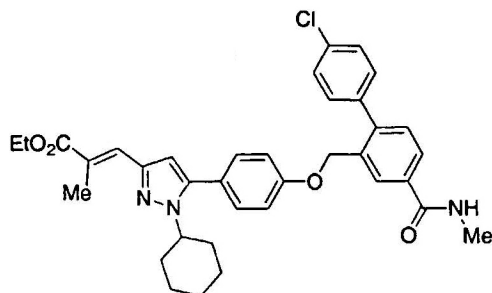
Ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxil]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico (4.5). Se agitó el etiléster **4.4** (55 mg, 0,094 mmol) con LiOH 1 N (1 ml) en 4 ml de MeOH/THF (1:3) a ta durante 24 h, se concentró y se repartió entre Et₂O y H₂O. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,1 N (2X) y los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl conc. y se extrajeron con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O salmuera y se secó (Na₂SO₄). La concentración dio un producto bruto que se purificó por medio de HPLC semi preparativa (gradiente de elución: CH₃CN al 70 hasta 100% / H₂O + 0,1 % TFA) dando **4.5**, 47 mg (90%). EMAR (IEV) calculado para C₃₃H₃₄ClN₂O₄ 577,2207, hallado 557,2218 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 1,1, 1H), 7,39-7,25 (m, 7H), 7,19 (d, J = 2,5, 1H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 10

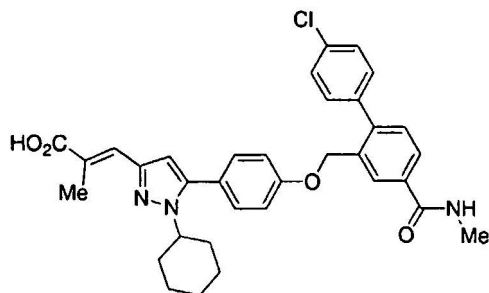
(2E)-3-(5-{4-[(t-Butil-2-bromo-5-fenilcarboxilato)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo (5.1). Se disolvió el fenol **4.3** (116 mg, 0,33 mmol) en DMF (3,2 ml), se añadió carbonato de cesio (341 mg, 1,05 mmol) y bromuro (120 mg, 0,34 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a ta bajo N₂. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente por etapas; EtOAc al 7% hasta 25%/ Hexanos) dio 124 mg (60%) de **5.1** como un sólido amorfo incoloro. EM (IEV) 625,3 (MH⁺).

Ejemplo 11

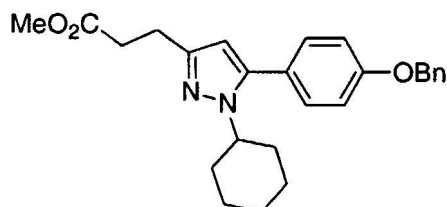
(2E)-3-(5-{4-[(4'-Cloro-4-t-butoxicarbonil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo (5.2). Se mezcló el bromuro **5.1** (120mg, 0,19 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (33 mg, 0,21 mmol) en un vial de 2 copas que contenía THF anhidro (1,9 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1,1 ml) y la disolución se hizo burbujear con N₂ previo a la adición de tetrakis(trifenilfosfina) paladio 0 (24 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 h, se enfrió, se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente por etapas: EtOAc al 5% hasta 25%/Hexanos) dio 103 mg (82%) de **5.2**. EM (IEV) 655,3 (MH⁺).

Ejemplo 12

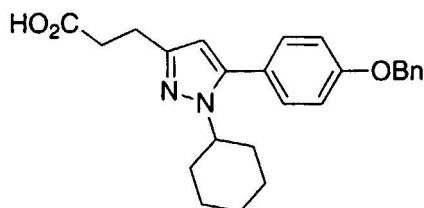
(2E)-3-(5-{4-[(4'-Cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo (5.3). Se disolvió el éster **5.2** (103 mg, 0,157 mmol) en diclorometano (5 ml) y tras añadir ácido trifluoroacético (5 ml) bajo N₂ la reacción se tapó y se agitó durante 2 h. Se eliminaron los volátiles en vacío (se evaporaron conjuntamente con tolueno) y el residuo se colocó en alto vacío 1 h para eliminar trazas de humedad [EM (IEV) 599,2 (MH⁺)], el residuo seco se disolvió en DMF (2,5 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,186 ml), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (85 mg, 0,26 mmol) y la disolución se agitó durante 10 min. Se repartió una alícuota (0,675 ml, 0,043 mmol) de la disolución en un vial de 2 copas y se añadió N-metilamina (0,3 mmol, 7 eq., gas). La reacción se agitó bajo N₂ durante 16 h, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía (sistema Optix 10 de ISCO equipado con 4,2 g de gel de sílice de cartuchos redi-sep) dando 17,4 mg (66%) de **5.3**. EM (IEV) 626,2 (MH⁺).

Ejemplo 13

Ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico (5.4). Se disolvió el éster **5.3** (12,1 mg, 0,02 mmol) en THF (0,25 ml), se añadió hidróxido de sodio 1 N (0,04 ml, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5,5 h. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró dando 11 mg (95%) de **5.4**. EMAR (IEV) calculado para C₃₄H₃₅ClN₃O₄ 584,2316, hallado 584,2303 (MH⁺); 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 2,5, 1H), 7,80 (dd, J = 3,0, 9,1, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 7H), 6,95 (d, J = 9,0, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,05 (d, J = 6,0, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-1,65 (m, 6H), 1,29-1,21 (m, 5H).

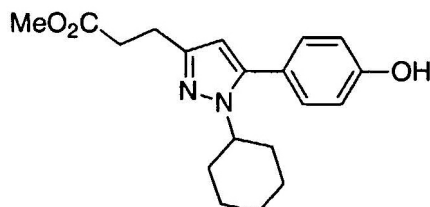
Ejemplo 14

3-{5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoato de metilo (6.1). A una disolución del metiléster **2.3** (52 mg, 0,125 mmol) en benceno (5 ml), se le añadieron 10 mg de Pd al 10%-C. Se evacuó la atmósfera y se sometió a reflujo con gas H₂ (3X) y la disolución se agitó durante 1,5 h. La mezcla se filtró y se concentró dando 52 mg (100%) de **6.1**. EM (IEV) 419,4 (M + H⁺).

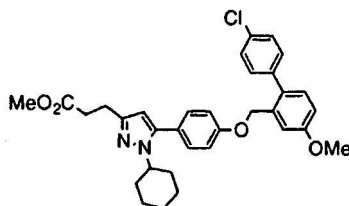
Ejemplo 15

Ácido 3-[5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]propanoico (6.2). Se agitó el metiléster **6.1** (53 mg) con LiOH 1 N (2 ml) en 5 ml de MeOH/THF (4:1) durante 18 h, se concentró y se repartió entre Et₂O y H₂O. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,1 N (2X) y los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl conc. y se extrajeron con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Tras la concentración el residuo se trituró con hexanos/Et₂O (10:1) dando el ácido **6.2**, 39 mg (100%). EMAR (IEV) calculado para C₂₅H₂₉N₂O₃ 405,2100, hallado 405,2198 (MH⁺); MS (ESI); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,34 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,0, 2H), 7,06 (d, J = 8,7, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 6H), 1,26 (s a, 4H).

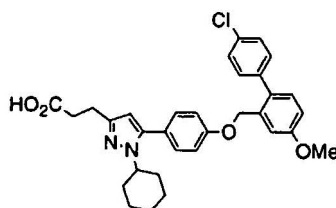
Intermedio 6.3



3-[1-Ciclohexil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]propanoato de metilo (6.3). A una disolución del metiléster **6.1** (71,5 mg, 0,172 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadieron 20 mg de Pd al 10%-C antes de evacuar a la atmósfera y limpiar con H₂ (3X). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ durante 2 h, se filtró y se concentró dando 54 mg (96%) de **6.3**. EM (IEV) 329,3 (MH⁺), 327,3 (MH⁻).

Ejemplo 16

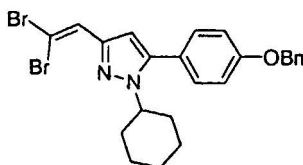
3-(5-[4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]propanoato de metilo (6.4). Una mezcla de **6.3** (39 mg, 0,119 mmol), bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (44,4 mg, 0,143 mmol) y K₂CO₃ en polvo (32,9 mg, 0,238 mmol) en CH₃CN (2 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró, se vertió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La concentración y la purificación por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 20 hasta 25%/hexanos) dio **6.4**, 66 mg (100%). EM (IEV) 559,5 (MH⁺).

Ejemplo 17

Ácido 3-(5-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]propanoico (6.5). Se agitó el metiléster **6.4** (50 mg, 0,092) con LiOH 1 N (2 ml) en 3 ml de MeOH/THF (2:1) a ta durante 15 h, se concentró y se repartió entre Et₂O y H₂O. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,1 N (2X) y los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl conc. y se extrajeron con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se

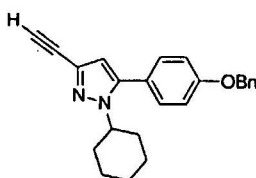
lavarón con H₂O, salmuera, se secó (Na₂SO₄). El residuo de la concentración se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 50 a 60 a 70%/hexanos) dando **6.5**, 31,6 mg (65%). EMAR (IEV) calculado para C₃₂H₃₄ClN₂O₄ 545,2129, hallado 545,2204 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,17 (m, 8H), 6,99-6,93 (m, 3H), 6,00 (2, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 6H), 1,25 (s a, 4H).

Intermedio 7.1



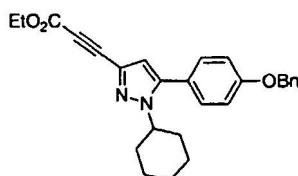
5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-3-(2,2-dibromovinil)-1H-pirazol (7.1). A una disolución de CBr₄ (916 mg, 2,76 mmol) en 7 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C, se le añadió PPh₃ (1,45 g, 5,52 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min antes de añadir el aldehído **2.2** (500 mg, 1,38 mmol como una disolución en 2 ml de CH₂Cl₂). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se diluyó con hexanos, se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ de 2,54 cm (1") eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (EtOAc al 5%/hexanos) dando **7.1**, 648 mg (91%). EM (IEV) 515,1 (MH⁺).

Intermedio 7.2



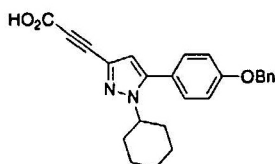
5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-3-etinil-1H-pirazol (7.2). Se añadió n-butilitio (BuLi 1,6 M en hexanos, 1,65 ml, 2,64 mmol) gota a gota a una disolución de **7.1** (620 mg, 1,20 mmol) en THF (6 ml) a -50°. La mezcla se agitó a -50 °C durante 30 min, se extinguió con H₂O, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ dando 261 mg (61 %) de **7.2**. EM (IEV) 357,3 (MH⁺).

Ejemplo 18



3-{5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propinoato de etilo (7.3). A una disolución de **7.2** (181 mg, 0,508 mmol) en 4 ml de THF a -78 °C se le añadió BuLi (1,6 M en hexanos, 349 µl, 0,559 mmol) y la disolución se agitó a -78 °C durante 15 min, seguido por la adición de cloroformato de etilo (73 µl, 0,762 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C durante 30 min, se extinguió con H₂O, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O salmuera y se secó (Na₂SO₄). La mezcla se combinó con otro lote de 0,141 mmol para la purificación por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 5 hasta 7,5 hasta 10 hasta 12,5%/hexanos) dando **7.3**, 214 mg (77%). EM (IEV) 429,4 (MH⁺).

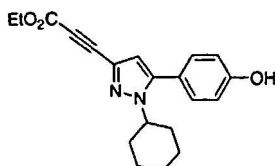
Ejemplo 19



Ácido 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propinoico (7.4). Una mezcla del éster **7.3** (68 mg, 0,157 mmol) y LiOH 1 N (2 ml) en 6 ml MeOH/THF (1:2) se agitó a ta durante 24 h, se concentró y se repartió entre Et₂O y H₂O. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,1 N (2X) y los extractos acuosos combinados se acidificaron

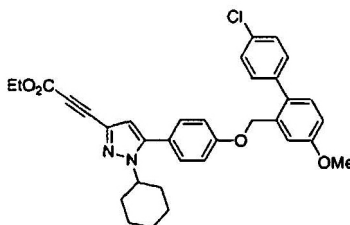
con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O salmuera y se secó (Na₂SO₄) dando 64 mg (100%) del ácido **7.4**. EMAR (IEV) calculado para C₂₅H₂₅N₂O₃ 401,1865, hallado 401,1855 (M + H⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,37 (m, 5H), 7,26 (d, J = 8,8, 2H), 7,08 (d, J = 8,8, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 4H).

5 Intermedio 7.5



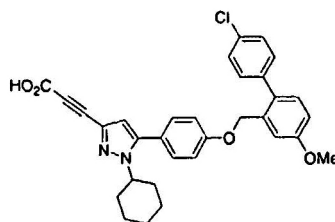
10 **3-[1-Ciclohexil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propinoato de etilo (7.5)**. Se añadió una disolución 1M de BCl₃ en CH₂Cl₂ (1 ml, 1,00 mmol) a una disolución del intermedio **7.3** (86 mg, 0,207 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ a -50 °C y, tras agitar a -50 °C durante 15 min, la disolución se extinguió con MeOH, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, NaHCO₃ sat., salmuera y se secó (Na₂SO₄). La filtración a través de una almohadilla de SiO₂ de 2,54 cm (1") y la concentración dio 69 mg (100%) de **7.5**. EM (IEV) 339,3 (MH⁺), 337,3 (MH).

15 Ejemplo 20



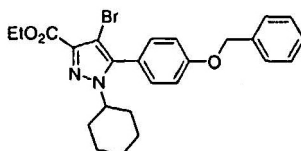
20 **3-(5-{4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propinoato de etilo (7.6)**. Una mezcla de **7.5** (40,9 mg, 0,120 mmol), bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metil (44,8 mg, 0,144 mmol) y K₂CO₃ en polvo (33,2 mg, 0,240 mmol) en 2 ml de CH₃CN se calentó a reflujo durante 2 h, se vertió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El producto se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 5 hasta 7,5 hasta 10 hasta 12,5%/hexanos) dando 67 mg (98 %) de **7.6**. EM (IEV) 569,3 (MH⁺).

25 Ejemplo 21



30 **Ácido 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propinoico (7.7)**. Se agitó el éster **7.6** (55 mg, 0,097 mmol) con LiOH 1 N (1 ml) en 4 ml de MeOH/THF (1:3) a ta durante 24 h, se concentró y se repartió entre Et₂O y H₂O. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,1 N (2X) y los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl conc. y se extrajeron con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La mezcla bruta se purificó por medio de HPLC semi preparativa (gradiente de elución: CH₃CN al 70 hasta 100%/ H₂O + TFA al 0,1%) dando **7.7**, 52 mg (100%). EMAR (IEV) calculado para C₃₂H₃₀ClN₂O₄ 514,1894, hallado 541,1913 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,17 (m, 8H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 4H), 1,26 (s a, 4H).

40 Ejemplo 22



45

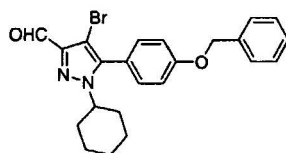
5-[4-(Benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (8.1). Se añadió bromo (82 μ l, 1,61 mmol) al pirazol **1.3** (500 mg, 1,24 mmol) en AcOH (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (gradiente por etapas: EtOAc al 20 hasta 25%/ hexanos) dando 368 mg (62%) del bromuro **8.1**. EM (IEV) 483,4 (MH⁺).

5 Intermedio 8.2



10 **{5-[4-(Benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}metanol (8.2).** El alcohol **8.2** se preparó a partir de **8.1** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del alcohol **2.1**. La reducción con LAH dio **8.2**, 310 mg (98%). EM (IEV) 441,4 (MH⁺).

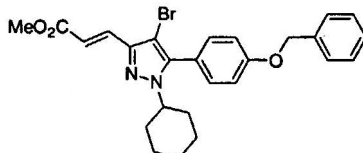
Intermedio 8.3



15

5-[4-(Benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-carbaldehído (8.3). El aldehído **8.3** se preparó a partir de **8.2** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del aldehído **2.2**. En este ejemplo, **8.2** (295 mg, 0,668 mmol) se oxidó dando 242 mg (82%) de **8.3**. EM (IEV) 439,3 (MH⁺).

20 **Ejemplo 23**



25 **(2E)-3-{5-[4-(Benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoato de metilo (8.4).** El metiléster **8.4** se preparó a partir de **8.3** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del éster **2.3**. Por consiguiente, **8.3** (227 mg, 0,517 mmol) dio 244 mg (95%) del éster **8.4**. EM (IEV) 495,4 (MH⁺).

Ejemplo 24

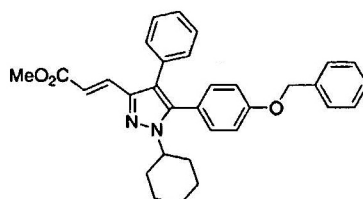
30



35 **Ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico (8.5).** El ácido **8.5** se preparó a partir de **8.4** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del ácido **2.4**. Por consiguiente, **8.4** (47 mg, 0,095 mmol) se saponificó dando 45 mg (99%) de **8.5**. EMAR (IEV) calculado para C₂₅H₂₆BrN₂O₃ 481,1127, hallado 481,1105 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 16,1,1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,27 (d, J = 8,8, 2H), 7,12 (d, J = 8,8, 2H), 6,88 (d, J = 16,1, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 6H), 1,26-1,24 (m, 4H).

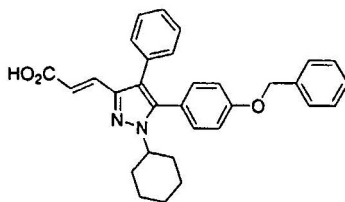
Ejemplo 25

40



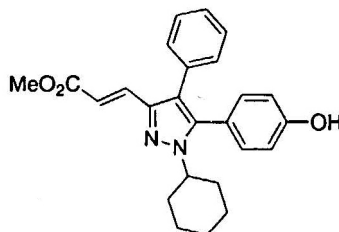
(2E)-3-{5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-4-fenil-1H-pirazol-3-il}-2-propenato de metilo (8.6). A una mezcla desgaseada de bromuro **8.4** (150 mg, 0,303 mmol), fenil borónico (44 mg, 0,36 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (9,3 mg, 0,03 mmol) y NaHCO₃ (105 mg, 1,25 mmol) en DME/ H₂O (3:1) se le añadió Pd(OAc)₂ (cat.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 45 min, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente por etapas: EtOAc al 10 hasta 15%/hex) dio 115 mg (77%) de **8.6**. EM (IEV) 493,5 (MH⁺).

Ejemplo 26



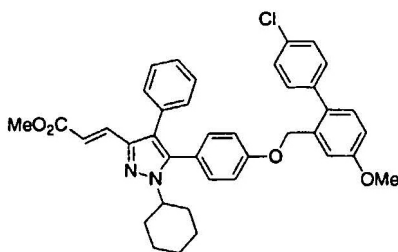
Ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-4-fenil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico (8.7). El ácido **8.7** se preparó a partir del éster **8.6** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del ácido **2.4**. Por consiguiente, **8.6** (50 mg, 0,11 mmol) se saponificó dando 46 mg (95%) de **8.7**. EMAR (IEV) calculado para C₃₁H₃₁N₂O₃, 479,2335, hallado 479,2343 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 15,7, 1H), 7,46-7,21 (m, 8H), 7,12-7,08 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,7, 2H), 6,60 (d, J = 15,7, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 5H), 1,65 (s a, 1H), 1,33-1,22 (m, 4H).

Intermedio 8.8

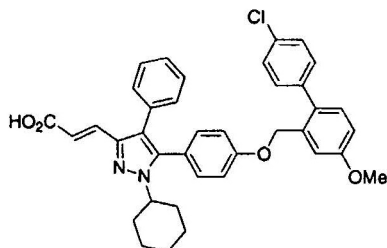


(2E)-3-[1-Ciclohexil-4-fenil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propenoato de metilo (8.8). El fenol **8.8** se preparó a partir de **8.6** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del fenol **3.1**. Por consiguiente, se debenciló **8.6** (60 mg, 0,12 mmol) dando 49 mg (100%) de **8.8**. EM (IEV) 403,3 (MH⁺), 401,3 (MH⁻).

Ejemplo 27

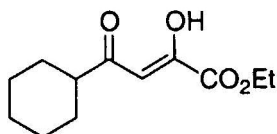


(2E)-3-(5-{4-[4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil]metoxi}fenil)-1-ciclohexil-4-fenil-5-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo (8.9). El éster **8.9** se preparó a partir de **8.8** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **3.2**. Por consiguiente, se alquiló **8.8** (49 mg, 0,12 mmol) con bromuro de (4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo dando 69,5 mg (90%) de **8.9**. EM (IEV) 633,4 (MH⁺).

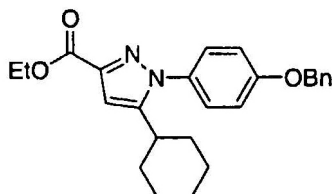
Ejemplo 28

Ácido (2E)-3-(5-{4-[4'-cloro-4-metoxi-1,1-bifenil]metoxi}fenil)-1-ciclohexil-4-fenil-5H-pirazol-3-il]-2-propenoico (8.10). Se saponificó el éster **8.9** a **8.10** según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del ácido **3.3**. Por consiguiente, se hidrolizó **8.9** (64 mg, 0,10 mmol) dando 53 mg (85%) de **8.10**. EMAR (IEV) calculado para $C_{38}H_{36}ClN_2O_4$, 619,2364, hallado 619,2390 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J = 15,7, 1H), 7,37-7,22 (m, 8H), 7,16 (d, J = 2,9, 1H), 7,07 (d, J = 8,4, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 6,85 (d, J = 8,8, 2H), 6,60 (d, J = 15,7, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,09-1,85 (m, 5H), 1,66 (s a, 1H), 1,29-1,20 (m, 4H).

Intermedio 9.1

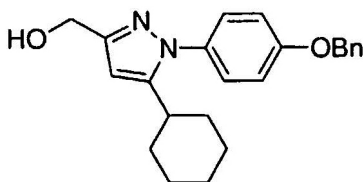


(2Z)-4-Ciclohexil-2-hidroxi-4-oxo-2-butenato de etilo (9.1). A una disolución de ciclohexil metil cetona (10,4 g, 82,4 mmol) en DMF (90 ml) a ta, se le añadió NaH al 60% (3,96 g, 98,9 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min, se enfrió hasta 0 °C, se añadió oxalato de dietilo (13,4 ml, 98,9 mmol) y se dejó calentar y permanecer a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en Et_2O , se extrajo con H_2O (3X) y la fase acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró dando 17,45 g (94%) de **9.1**. EM (IEV) 225,2 (MH^+).

Ejemplo 29

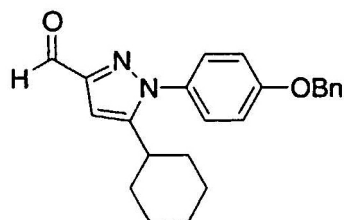
1-[4-(Benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (9.2). Según el procedimiento para la preparación de **1.3**, se combinaron butenoato **9.1** (1 g, 4,42 mmol) y clorhidrato de 4-benciloxihidrazina (1,33 g, 5,30 mmol) y se calentó a reflujo en EtOH (13 ml) durante 1h. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en SiO_2 (gradiente por etapas, EtOAc al 10 hasta 35%/hexanos) dando 845 mg (47%) de **9.2**. EM (IEV) 405,4 (MH^+).

Intermedio 9.3



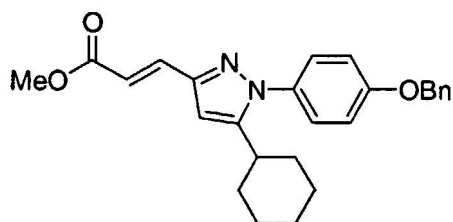
Ácido (2E)-3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]-2-propenoico (9.3). La reducción de **9.2** (1 g, 2,47 mmol) se llevó a cabo según la preparación de **2.1**. Por consiguiente, se obtuvieron 785 mg (83%) de **9.3**. EM (IEV) 363,4 (MH^+).

Intermedio 9,4



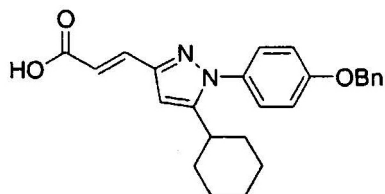
1-[4-(Benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-carbaldehído (9.4). Según el procedimiento para la preparación de **2.2**, se oxidó el alcohol **9.3** (717 mg, 1,98 mmol) dando 675 mg (95%) de **9.4**. EMAR (IEV) calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_2$ 361,1916, hallado 361,1914 (MH^+).

Ejemplo 30



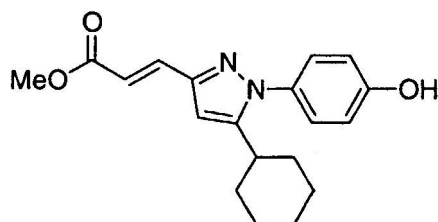
(2E)-3-{1-[4-(Benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoato de metilo (9.5). Según el procedimiento para la preparación de **2.3**, se hizo reaccionar el aldehído **9.4** (623 mg, 1,73 mmol) con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (867 mg, 2,59 mmol) dando 536 mg (74%) de **9.5**. EM (IEV) 855,8 ($2M + Na^+$).

Ejemplo 31



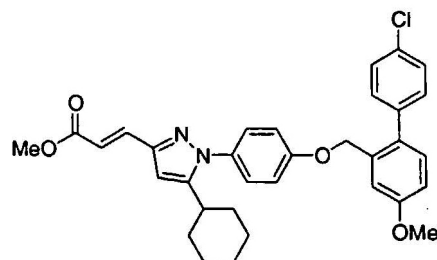
Según el procedimiento para la preparación de **2.4**, se saponificó el éster **9.5** (50 mg, 0,120 mmol) dando 42 mg (88%) de **9.6**. EMAR (IEV) calculado para $C_{25}H_{27}N_2O_3$ 403,2022, hallado 403,2026 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, $J = 16,1$, 1H), 7,47-7,31 (m, 7H), 7,07 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 16,1$, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 5H), 1,39-1,19 (m, 5H).

Intermedio 9.7



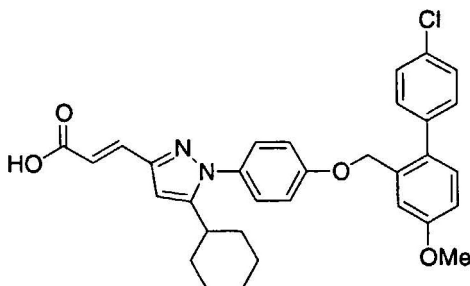
(2E)-3-[5-Ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propenoato de metilo (9.7). Según el procedimiento para la preparación de **3.1**, la desbencilación de **9.5** (100 mg, 0,240 mmol) con BCl_3 (1,20 mmol) dio 70 mg (90%) de **9.7**. EM (IEV) 653,7 ($2MH^+$); ($2M+Na^+$).

Ejemplo 32



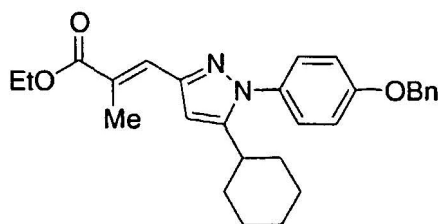
(2E)-3-(1-{4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo (9.8). Según el procedimiento para la preparación de **3.2**, se alquiló el fenol **9.7** (55 mg, 0,169 mmol) con bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (63,0 mg, 0,202 mmol) dando 87 mg (93%) de **9.8**. EM (IEV) 557,5 (MH⁺).

5 Ejemplo 33



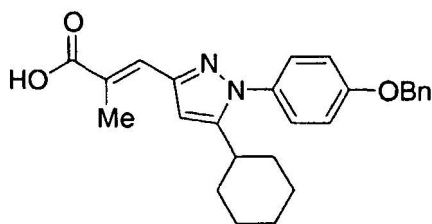
Ácido (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico (9.9). Según el procedimiento para la preparación de **3.3**, se saponificó el éster **9.8** (72 mg, 0,129 mmol) dando 50 mg (71 %) de **9.9**. EMAR (IEV) calculado para C₃₂H₃₂ClN₂O₄ 543,2051, hallado 543,2021 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 16,1, 1H), 7,38-7,24 (m, 7H), 7,17 (d, J = 2,5, 1H), 6,99-6,93 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,43 (d, J = 15,7, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 5H), 1,38-1,21 (m, 5H).

Ejemplo 34



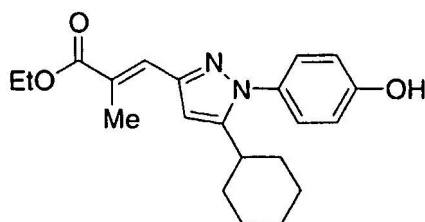
(2E)-3-(1-{4-(Benciloxi)fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo (10.1). Según el procedimiento para la preparación de **4.1**, se trató el aldehído **9.4** (500 mg, 1,39 mmol) con bromuro de (1-etiloxycarboniletil)trifenilfosfonio (739,6 mg, 1,67 mmol) dando 537 mg (87%) de **10.1**. EM (IEV) 445,2 (MH⁺).

Ejemplo 35



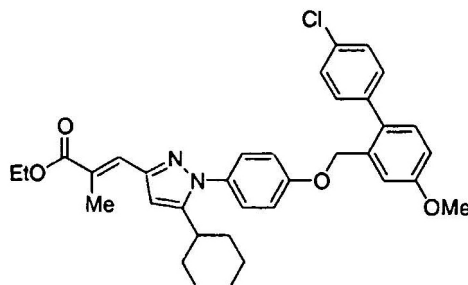
Ácido (2E)-3-(1-{4-(benciloxi)fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico (10.2). Se sometió el etiléster **10.1** a saponificación según el procedimiento para la preparación de **4.2** dando 41,9 mg (90%) de **10.2**. EMAR (IEV) calculado para C₂₆H₂₉N₂O₃ 417,2178, hallado 417,2167 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,48-7,31 (m, 7H), 7,07 (d, J = 29,1, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,88-1,67 (m, 5H), 1,41-1,22 (m, 5H).

Intermedio 10.3



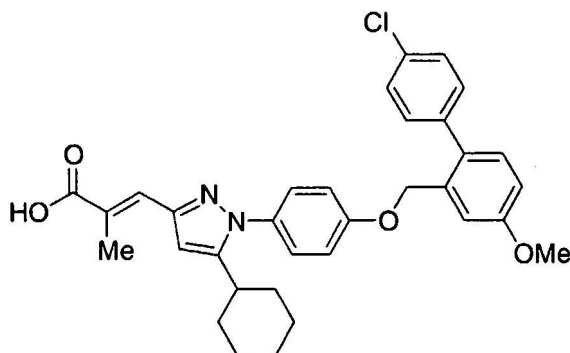
(2E)-3-[5-Ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-propenoato de etilo (**10.3**). Según el procedimiento para la preparación de **4.3**, la desbencilación de **10.1** (440 mg, 0,99 mmol) con BCl_3 1 M en diclorometano (4,95 ml, 4,95 mmol) dio 353 mg (100%) de **10.3**. EM (IEV) 355,4 (MH^+).

Ejemplo 36



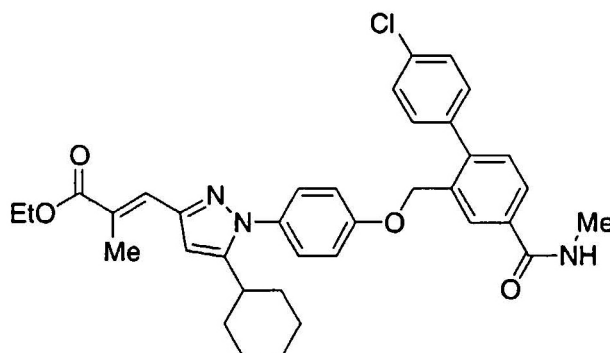
(2E)-3-(1-{4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo (**10.4**). Según el procedimiento para la preparación de **4.4**, se alquiló el fenol **10.3** (50 mg, 0,14 mmol) con bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (51 mg, 0,17 mmol) dando 78,8 mg (96%) de **10.4**. EM (IEV) 585,4 (MH^+).

Ejemplo 37

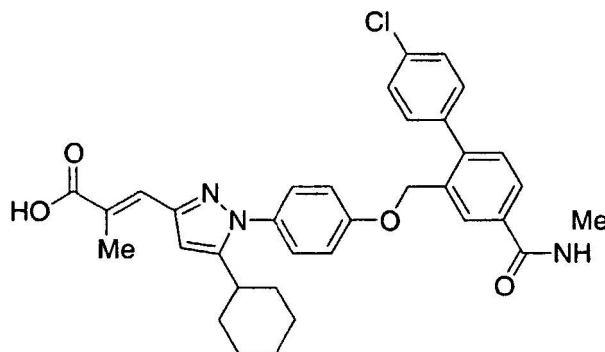


Ácido (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico (**10.5**). Según el procedimiento para la preparación de **4.5**, se saponificó el éster **10.4** (53 mg, 0,091 mmol) dando 20 mg (39%) de **10.5**. EM (IEV) 557,4 (MH^+); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 97,76 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 7,18 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,00-6,96 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,87-1,71 (m, 5H), 1,43-1,22 (m, 5H).

Ejemplo 38

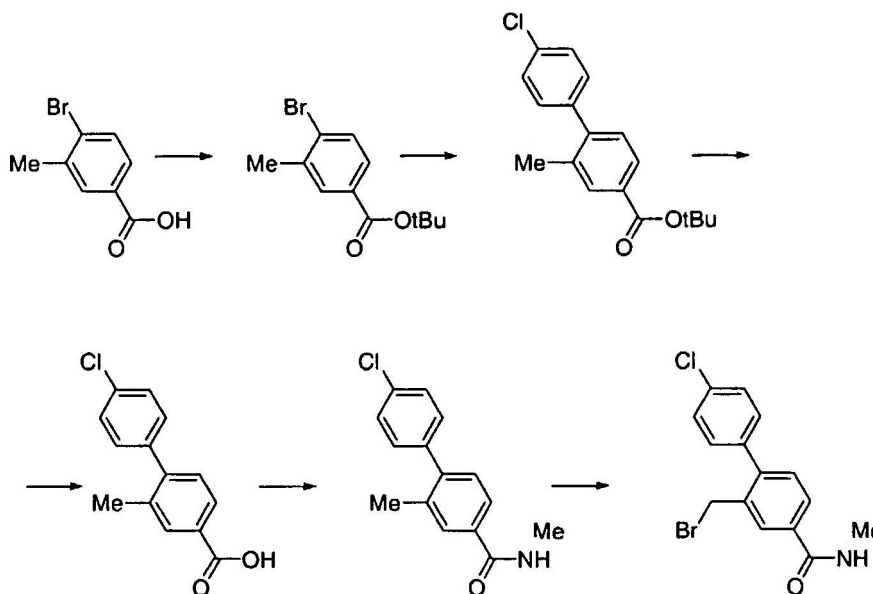


(2E)-1-[4-(4'-Cloro-4-metilcarbamaoil-bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-propenoato de etilo (**10.6**). Se alquiló el fenol **10.3** (44,3 mg, 0,125 mmol) con 2-(bromometil)-4'cloro-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida (50 mg, 0,15 mmol; véase preparación del reactivo a continuación) según la preparación de **4.4** dando 51 mg (59%) de la amida **10.6**. EM (IEV) 612,4 (MH^+).

Ejemplo 39

Ácido (2E)-1-[4-(4'-cloro-4-metilcarbamaoil-bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-propenoico (10.7). Según el procedimiento para la preparación de **4.5**, se saponificó el éster **10.6** (40 mg, 0,065 mmol) dando 30,5 mg (80%) de **10.7**. EMAR (IEV) calculado para $C_{34}H_{35}ClN_3O_4$ 584,2316, hallado 584,2324 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, J = 2,5, 1H), 7,82 (dd, J = 2,0, 7,9, 1H), 7,76 (d, J = 1,1, 1H), 7,43-7,28 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,8, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,07 (d, J = 3,7, 3H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,24 (d, J = 1,1, 3H), 1,87-1,69 (m, 5H), 1,41-1,22 (m, 5H).

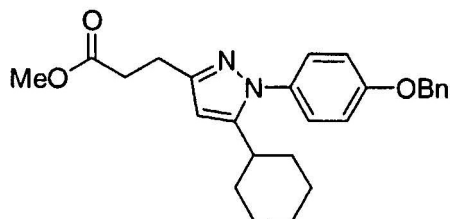
Preparación de 2-(bromometil)-4'-cloro-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida



2-(Bromometil)-4'-cloro-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida. Se calentó una suspensión de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (10 g, 46,5 mmol) hasta 80 °C y se añadió gota a gota di-terc-butil acetal de N,N-dimetilformamida (44,6 ml, 186 mmol) durante 30 min bajo atmósfera de N_2 . Tras agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La concentración dio 8,8 g (70%) de 4-bromo-3-metilbenzoato de terc-butilo como un aceite blancuzco. A una disolución de este material (3,3 g, 12,2 mmol) en dimetoxietano/agua 3:1 (55 ml) se le añadió ácido 4-clorofenil borónico (2,3 g, 14,6 mmol), tri-o-tolilfosfina (371 mg, 1,22 mmol), $NaHCO_3$ (4 g, 48,8 mmol). Tras desgasear durante 20 min por medio de una corriente de burbujas de N_2 , se añadió acetato de paladio (137 mg, 0,6 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con $MgSO_4$. La concentración dio un residuo que se suspendió en hexano y se filtró para retirar un precipitado que se lavó bien con mezcla de hexano/acetato de etilo 9:1 y los filtrados combinados se concentraron. El residuo de la concentración del filtrado se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente por etapas EtOAc al 0 -10%/hexano) dando terc-butil-4'-cloro-2-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato como un sólido blanco 3,7 g (99%). EM (IEV) 303,1 (MH^+). A una disolución de este material (3,7 g, 12,2 mmol) en diclorometano (92 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trifluoroacetato (92 ml) durante 10 min. La disolución se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h antes de la concentración (evaporación conjunta con tolueno, 2 x 50 ml) para dar 4'-cloro-2-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato como un sólido blanco, 3 g (100%). EM (IEV) 247,1 (MH^+). A una disolución de este material (1,5 g, 6,0 mmol), metil amina 2 M en tetrahidrofurano (6 ml, 12

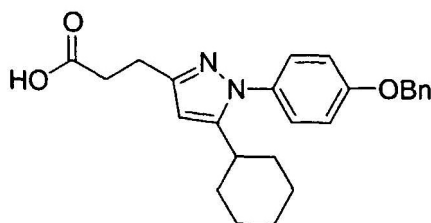
mMol) y diisopropilamina (3,2 ml, 18 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxiltris(dimetilamino)-fosfonio (3,22 g, 7,3 mmol) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 25 ml), salmuera y se secó (Na₂SO₄). La concentración y la cromatografía en gel de sílice (gradiente por etapas CH₂Cl al 50 - 100%/hexano) dio 4'-cloro-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida. Una muestra de este material se disolvió en diclorometano (30 ml) y se le añadió N-bromosuccinamida (2,14 g, 12 mmol) y la reacción se irradió con luz ultravioleta durante 4 h bajo reflujo y atmósfera de N₂. La concentración y la purificación por medio de HPLC de fase inversa (columna C18; agua/acetonitrilo/TFA al 0,05%; gradiente) dio 2-(bromometil)-4'-cloro-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida.

Ejemplo 40



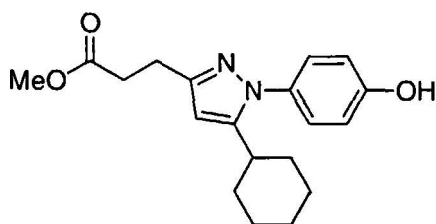
3-{1-[4-(Benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoato de metilo (11.1). Según el procedimiento para la preparación 6.1, se hidrogenó el propenoato 9.5 (149 mg, 0,358 mmol) dando 144 mg (96%) de 11.1. EM (IEV) 419,4 (MH⁺).

Ejemplo 41



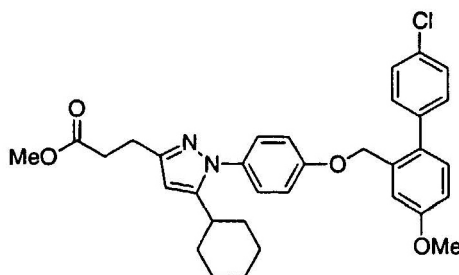
Ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propenoico (11.2). Según el procedimiento para la preparación de 6.2, se saponificó el éster 11.1 (44 mg, 0,105 mmol) dando 39 mg (92%) de 11.2. EMAR (IEV) calculado para C₂₅H₂₉N₂O₃ 405,2178, hallado 405,2192 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,33 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,1, 2H), 7,04 (d, J = 8,8, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 5H), 1,36-1,20 (m, 5H).

Intermedio 11.3



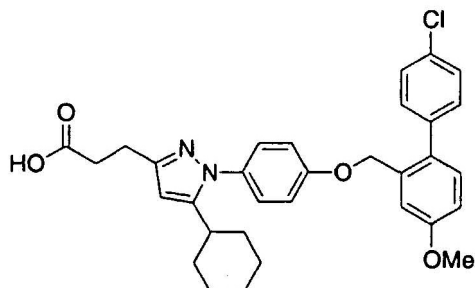
3-[5-Ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]propanoato de metilo (11.3). Según el procedimiento para la preparación de 6.3, se escindió el benciléter 11.2 (124 mg, 0,296 mmol) por medio de hidrogenación catalítica dando 95 mg (98%) de 11.3. EM (IEV) 657,7 (2MH⁺).

Ejemplo 42



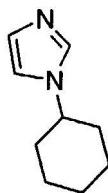
3-(1-{4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo (11.4). Según el procedimiento para la preparación de **6.4**, se alquiló el fenol **11.3** (83 mg, 0,253 mmol) con bromuro de 4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (95 mg, 0,303 mmol) dando 133 mg (94%) de **11.4**. EM (IEV) 581,5 (M + Na⁺).

5 Ejemplo 43



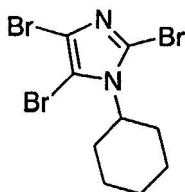
Ácido 3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoico (11.5). Según el procedimiento para la preparación de **6.5**, se saponificó el éster **11.4** (108 mg, 0,193 mmol) dando 96 mg (91%) de **11.5**. EMAR (IEV) calculado para C₃₂H₃₄ClN₂O₄ 545,2207, hallado 545,2226 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,17 (m, 8H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 5H).

Intermedio 12.1



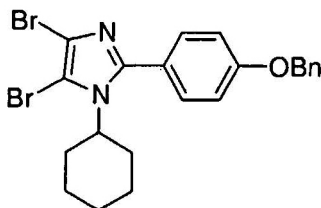
1-Ciclohexil-1H-imidazol (12,1). El compuesto **12.1** se preparó con un rendimiento del 44% por medio del procedimiento de Gridnev, A. A.; Mihaltseva, M. I. Synthesis de 1-Alkylimidazols. Syn. Comm. 1994, 24, 1547-1555.

Intermedio 12.2



2,4,5-Tribromo-1-ciclohexil-1H-imidazol (12.2). Se añadió N-bromosuccinamida (1,78 g, 9,99 mmol) disuelta en CHCl₃ (4 ml) a 0 °C a 4 ml de una disolución de **12.1** (500 mg, 3,33 mmol) en CHCl₃. La mezcla se agitó a ta durante 17 h, se filtró, se concentró y el residuo bruto se agitó en éter durante 30 min. La filtración y la concentración dio un producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ (EtOAc al 10%/hexanos) dando 267 mg (21%) **12.2**. EM (IEV) 385,0 (MH⁺).

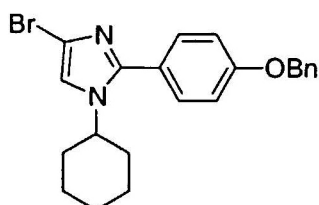
Intermedio 12.3



2-[4-(Benciloxi)fenil]-4,5-dibromo-1-ciclohexil-1H-imidazol (12.3). A una disolución de **12.2** (1,99 g, 5,14 mmol)

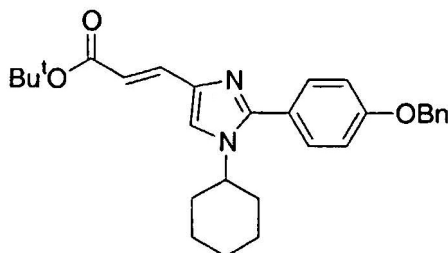
en benceno/MeOH 5:1 (24 ml) se le añadió Na_2CO_3 (2M en agua, 5,14 ml, 10,3 mmol) y ácido 4-benciloxifenilborónico (1,23 g, 5,40mmol). La mezcla se desgaseó durante 10 min sobre N_2 y se añadió tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (416 mg, 0,360 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 12 h antes de repartir entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en SiO_2 (EtOAc al 10%/hexanos) dando 1,96 g (78%) de **12.3**. EM (IEV) 489,2 (MH^+).

Intermedio 12.4



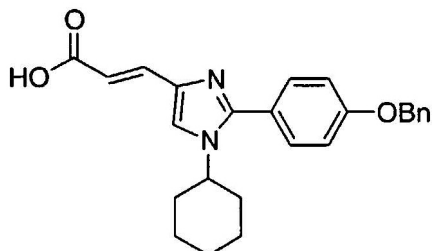
2-[4-(Benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-imidazol (12.4). A una disolución de **12.3** (1 g, 2,04 mmol) en THF (11 ml) a -78 °C se le añadió BuLi 1,6 M en hexanos (1,59 ml, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h, se extinguió con H_2O , se calentó hasta ta y se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en SiO_2 (gradiente por etapas: EtOAc al 10 hasta 15 hasta 25%/hexanos) dando 723 mg (86%) de **12.4**. EM (IEV) 411,3 (MH^+).

Ejemplo 44



(2E)-3-{2-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoato de terc-butilo (12.5). A una disolución de **12.4** (100 mg, 0,243 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió acrilato de terc-butilo (0,045 ml, 0,304 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (3,7 mg, 0,0122 mmol). Tras desgasear durante 5 min con N_2 , se añadió trietilamina (0,068 ml, 0,486 mmol) y Pd (OAc)₂ (2,7 mg, 0,0122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h. Otros reactivos (los mismos equivalentes molares excepto la trietilamina (0,034 ml, 0,243 mmol)) y la mezcla se agitaron a 100 °C durante otras 3 h. Se repitió la adición de los reactivos y la mezcla se agitó nuevamente a 100 °C durante 17 h. La disolución se repartió entre EtOAc y H_2O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en SiO_2 (gradiente por etapas: Et₂O al 30 hasta 50%/hexanos) dando 67 mg (60%) de **12.5**. EM (IEV) 459,4 (MH^+).

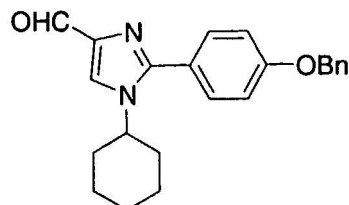
Ejemplo 45



Ácido (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoico (12.6). A una disolución de **12.5** (53 mg, 0,116 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó durante 17 h y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de HPLC semi preparativa (gradiente de elución: CH_3CN al 50 hasta 100% / H_2O + TFA al 0,1%) dando 43 mg (72%) de **12.6**. EMAR (IEV) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 403,2022, hallado 403,2026 ($\text{M} + \text{H}^+$); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,56 (m, 3H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,13 (d, J = 8,4, 2H), 6,74 (d, J = 15,7, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H).

Intermedio 12.7

5

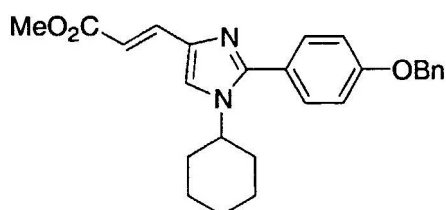


10

2-[4-(Benciloxi)fenil]-4-carboxaldehído-1-ciclohexil-1H-imidazol (12.7). A una disolución de **12.4** (683 mg, 1,66 mmol), en THF (7 ml) a -78 °C, se le añadió *tert*-BuLi (1,7 M en pentano, 2,25 ml, 3,82 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h, se extinguió con DMF (0,64 ml, 8,30 mmol) y se dejó calentar hasta t.a. Se añadió disolución saturada de NH₄Cl (1 ml) y la mezcla resultante se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 35% /hexanos) dando 387 mg (65%) de **12.7**. EM (IEV) 361,3 (MH⁺).

Ejemplo 46

15

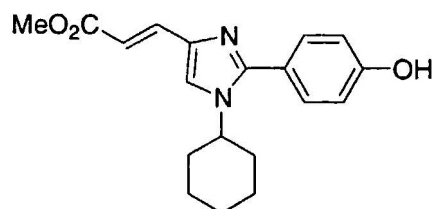


20

(2E)-3-{2-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoato de metilo (12.8). Según el procedimiento para la preparación de **4.1**, se hizo reaccionar el aldehído **12.7** (150 mg, 0,416 mmol) con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (209 mg, 0,624 mmol) dando 128 mg (74%) de **12.8**. EM (IEV) 417,3 (MH⁺).

Intermedio 12,9

25

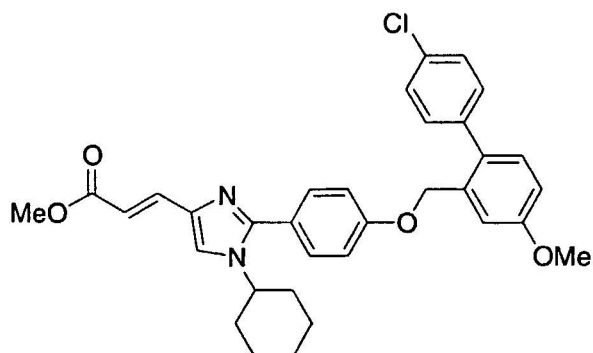


30

(2E)-3-{2-[4-(Hidroxifenil)-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoato de metilo (12,9). Según el procedimiento para la preparación de **4.3**, se hizo reaccionar el éster **12,8** (117 mg, 0,281 mmol) con BCl₃ (1,40 mmol) dando 69 mg (75%) de **12.9**. EM (IEV) 327,3 (MH⁺).

Ejemplo 47

35

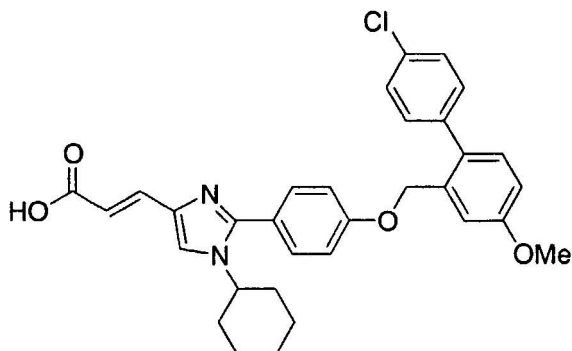


40

(2E)-3-{2-[4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-propenoato de metilo (12.10). Según el procedimiento para la preparación de **4.4**, se alquiló el fenol **12.9** (60 mg, 0,184 mmol) con

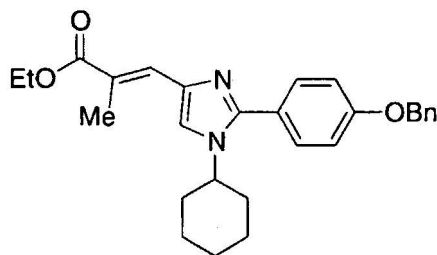
bromuro de (4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (63 mg, 0,202 mmol), dando 75 mg (73%) de **12.10**. EM (IEV) 557,4 (MH⁺).

Ejemplo 48



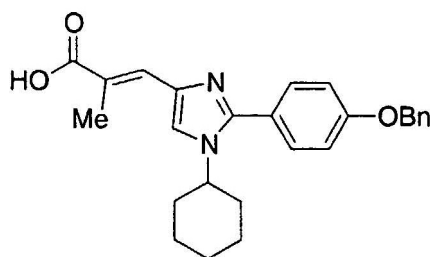
Ácido (2E)-3-(2-((4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi)fenil)-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-2-propenoico (12.11). Según el procedimiento para la preparación de **4.5**, se saponificó el éster **12.10** (60 mg, 0,108 mmol) dando 56 mg (79%) de **12.11**. EMAR (IEV) calculado para C₃₂H₃₂ClN₂O₄ 543,2051, hallado 543,2005 (M + H⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,53 (m, 3H), 7,43-7,24 (m, 6H), 7,14 (d, J = 3,0, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,74 (d, J = 16,1, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 49



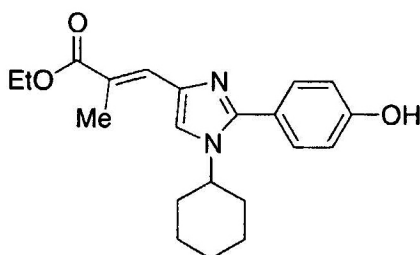
(2E)-3-{2-[4-(Benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoato de etilo (13.1). Según el procedimiento para la preparación de **4.1**, se hizo reaccionar el aldehído **12.7** (225 mg, 0,624 mmol) con bromuro de (1-etoxicarboniletil)trifenilfosfonio (346 mg, 0,780 mmol) dando 234 mg (85%) de **13.1**. EM (IEV) 445,5 (MH⁺).

Ejemplo 50



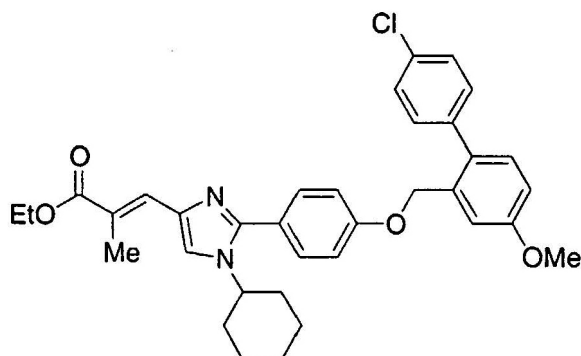
Ácido (2E)-3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoico (13.2). Según el procedimiento para la preparación de **4.2**, se saponificó el éster **13.1** (50 mg, 0,112 mmol) dando 38 mg (64%) de **13.2**. EMAR (IEV) calculado para C₂₆H₂₉N₂O₃ 417,2178, hallado 417,2180 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,57 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,14 (d, J = 8,4, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 5H), 1,91-1,74 (m, 5H), 1,31-1,29 (m, 3H).

Intermedio 13.3



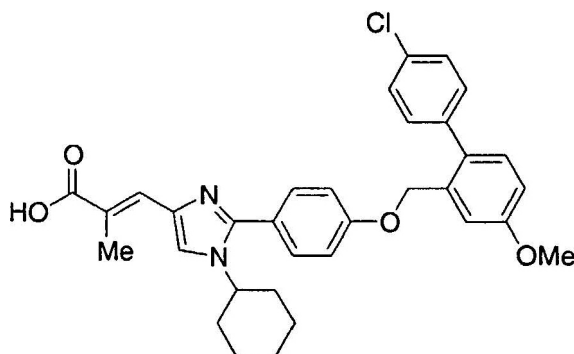
(2E)-3-{2-[4-(Hidroxifenil)-1-ciclohexil]-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoato de etilo (13.3). Según el procedimiento para la preparación de **4.3**, se trató el éster **13.1** (167 mg, 0,376 mmol) con BCl_3 (1,88 mmol) dando 80 mg (60%) de **13.3**. EM (IEV) 355,3 (MH^+).

5 **Ejemplo 51**



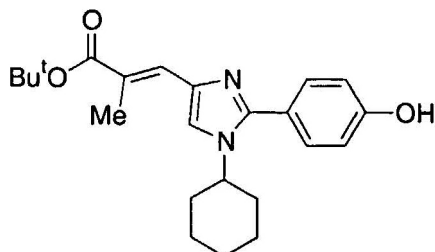
(2E)-3-(2-{4-[(4'-Cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-2-propenoato de etilo (13.4). Según el procedimiento para la preparación de **4.4**, se alquiló el fenol **13.3** (73 mg, 0,206 mmol) con bromuro de (4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metilo (71 mg, 0,227 mmol), dando 59 mg (49%) de **13.4**. EM (IEV) 585,4 (MH^+).

Ejemplo 52



Ácido (2E)-3-(2-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-2-propenoico (13.5). Según el procedimiento para la preparación de **4.5**, se saponificó el éster **13.4** (55 mg, 0,0940 mmol) dando 42 mg (67%) de **13.5**. EMAR (IEV) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 557,2207, hallado 557,2216 (MH^+); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,54 (m, 3H), 7,42-7,24 (m, 6H), 7,15 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,97 (d, $J = 8,5$, 2,6, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 5H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 3H), 1,40-1,21 (m, 3H).

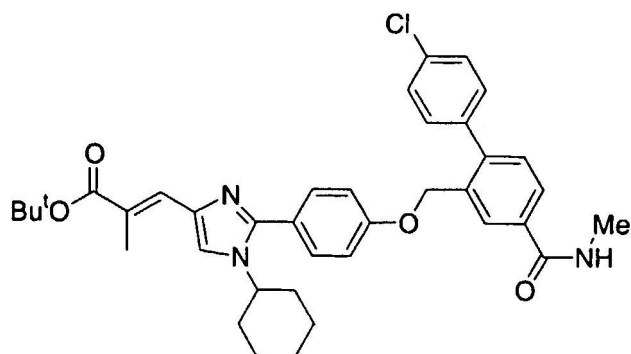
Intermedio 13.6



(2E)-3-{2-[4-(Hidroxifenil)-1-ciclohexil]-1H-imidazol-4-il}-2-metil-2-propenoato de t-butilo (13.6). Según el procedimiento para la preparación de **4.1**, se hizo reaccionar el aldehído **12.7** (300 mg, 0,83 mmol) con bromuro de (1-t-butoxicarboniletil)-trifenilfosfonio (350 mg, 0,88 mmol) y el producto resultante se disolvió en etanol (2 ml) y se

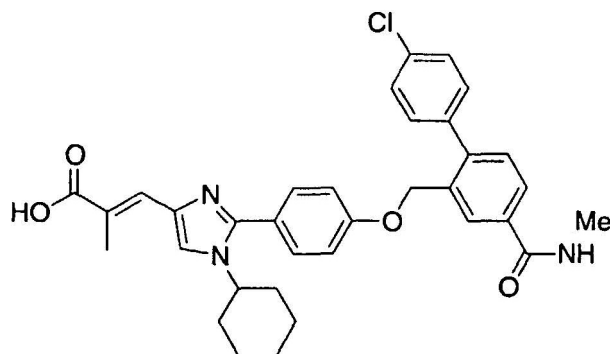
añadió Pd al 10%/C (400 mg) tras la adición de 1,4-ciclohexadieno (exceso 0,8 g). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 10 h, se filtró y se concentró dando 190 mg (60%) de **13.6**. EM (IEV) 383,27 (MH⁺).

Ejemplo 53



Butoxi^t (2E)-3-(2-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-2-propenoato. Se retomó el éster **13.6** (20 mg, 0,052 mmol), 2-(hidroximetil)-4'cloro-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida (14,4 mg, 0,52 mmol) y trifenilfosfeno (16,5 mg, 0,063 mmol) en THF (0,25 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo N₂ y se añadió gota a gota diisopropilazo-dicarboxilato (12 mg, 0,06 mmol), disuelto en un volumen igual del mismo disolvente. La reacción se dejó reposar a ta durante 18 h y se añadió otro equivalente de cada reactivo a la mezcla de reacción. Se añadió agua (3 gotas), se concentró para eliminar volátiles y se sometió a HPLC en fase inversa como anteriormente dando 26 mg (66%) de **13.7**. EM (IEV) 640,19 (MH⁺).

Ejemplo 54

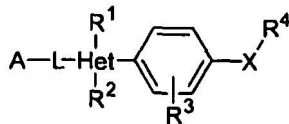


Ácido (2E)-3-(2-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-2-propenoico. Según el procedimiento para la preparación de **12.6**, se escindió el éster **13.7** (20 mg, 0,031 mmol) al ácido dando 22,5 mg (100%) de **13.8** como sal de TFA. EMAR (IEV) calculado para C₃₄H₃₄ClN₃O₄ 584,2316, hallado 584,2319 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,05-8,10 (m, 2H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,8, 2H), 7,42-7,46 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,8, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,24-4,28 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,91-2,06 (m, 6H), 1,27-1,37 (m, 4H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

5

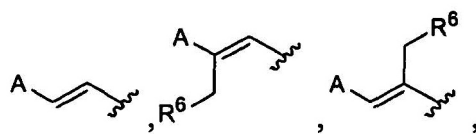


I

en la que:

A-L es $A(CH_2)_{0-6}$,

10

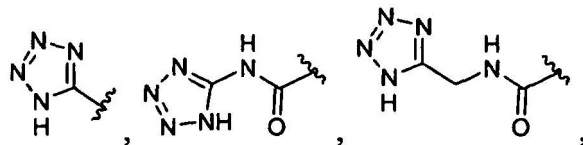


o

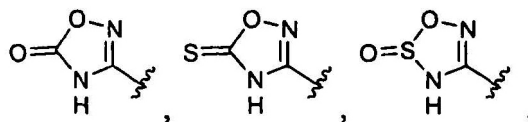


15

A es CO_2R^5 , $CONSO_2R^5$, SO_2NCOR^5 ,

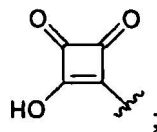


20



o

25



Het es pirazol, imidazol, oxazol o triazol;

30

X es O, S, NR^5 o CH_2 ;

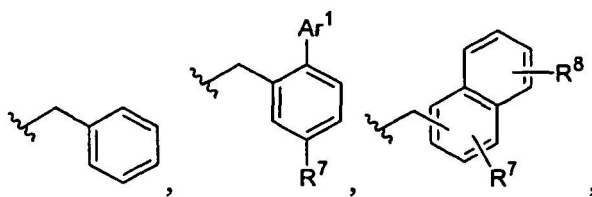
R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo o fenilo;

R^2 es cicloalquilo C_{3-7} o bicicloalquilo C_{5-12} con puente;

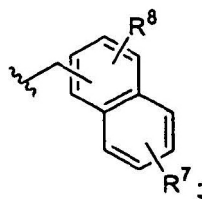
R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^4 es

35



o



R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, metilo o OR^5 ;

R^7 es alcoxi C_{1-4} , ciano, trifluorometilo, $-CO_2R^5$, $-CONR^9R^{10}$, SO_2R^5 o $SO_2NR^9R^{10}$;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, aceto, CO_2R^5 o $CONR^9R^{10}$;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2CH_2OH$; o

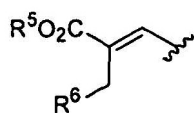
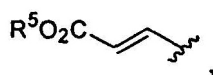
NR^9R^{10} tomados juntos forman pirrolidina, piperidina, 4-hidroxipiperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina; y

Ar^1 es tiofeno o fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, aceto, CO_2R^5 y $CONR^9R^{10}$;

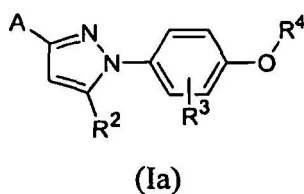
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos compuestos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es O.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que A-L es $R^5O_2CCH_2CH_2CH_2$,

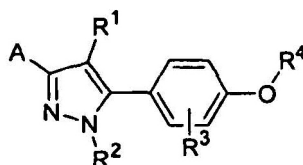


4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que la Fórmula (I) es la Fórmula (Ia).



5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que la Fórmula (I) es la Fórmula (Ib).

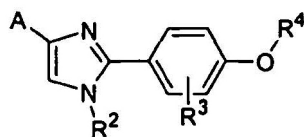
5



(Ib)

6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que la Fórmula (I) es la Fórmula (Ic).

10

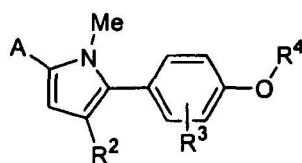


(Ic)

15

7. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que la Fórmula (I) es la Fórmula (Id).

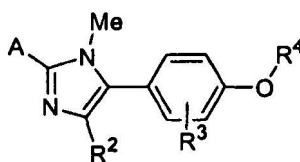
20



(Id)

8. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que la Fórmula (I) es la Fórmula (Ie).

25

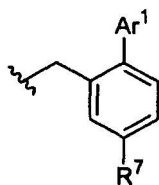


(Ie)

9. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es ciclohexilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁴ es

30



11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

35

(1) 1-ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo;

(2) (2E)-3-[5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il]-2-propenoato de metilo;

- (3) ácido (2E)-3-[1-ciclohexil-5-(4-benciloxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propenoico;
- (4) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo;
- (5) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;
- (6) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoato de etilo;
- 5 (7) ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoico;
- (8) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (9) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;
- 10 (10) (2E)-3-(5-{4-[(t-butil-2-bromo-5-fenilcarboxilato)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (11) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-t-butoxicarbonil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;
- 15 (12) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaol-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (13) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaol-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;
- (14) 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoato de metilo;
- (15) ácido 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoico;
- 20 (16) 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo;
- (17) ácido 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoico;
- (18) 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propinoato de etilo;
- (19) ácido 3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propinoico;
- (20) 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propinoato de etilo;
- 25 (21) ácido 3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propinoico;
- (22) 5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo;
- (23) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoatos de metilo;
- (24) ácido (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-4-bromo-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico;
- (25) (2E)-3-{5-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-4-fenil-1H-pirazol-3-il}-2-propenato de metilo;
- 30 (26) ácido (2E)-3-(5-{4-(benciloxi)fenil}-1-ciclohexil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;
- (27) (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-4-fenil-5-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo;
- (28) ácido (2E)-3-(5-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil)metoxi]fenil}-1-ciclohexil-4-fenil-5-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;
- (29) 1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo;
- 35 (30) (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoato de metilo;
- (31) ácido (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-propenoico;
- (32) (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoato de metilo;
- (33) ácido (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-propenoico;
- (34) (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoato de etilo;
- 40 (35) ácido (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}-2-metil-2-propenoico;

- (36) (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (37) ácido (2E)-3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;
- 5 (38) (2E)-1-[4-(4'-cloro-4-metilcarbamaoil-bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (39) ácido (2E)-1-[4-(4'-cloro-4-metilcarbamaoil-bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-propenoico;
- (40) 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propanoato de metilo;
- 10 (41) ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il}propenoico;
- (42) 3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo;
- (43) ácido 3-(1-{4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil}-5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)propanoico;
- (44) (2E)-3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-propenoato de terc-butilo;
- (45) ácido (2E)-3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-propenoico;
- 15 (46) (2E)-3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-propenoato de metilo;
- (47) (2E)-3-[2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-propenoato de metilo;
- (48) ácido (2E)-3-[2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-propenoico;
- (49) (2E)-3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (50) ácido (2E)-3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoico;
- 20 (51) (2E)-3-[2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoato de etilo;
- (52) ácido (2E)-3-[2-[4-[(4'-cloro-4-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoico;
- (53) (2E)-3-[2-[4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoato de t-butoxi; y
- 25 (54) ácido (2E)-3-[2-[4-[(4'-cloro-4-N-metilcarbamaoil-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]fenil]-1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2-propenoico.
- 12.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 **13.** La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que además comprende una cantidad terapéutica de
- (a) un inhibidor de replicasa,
- (b) un inhibidor de metaloproteasa,
- (c) un inhibidor de NS3 proteasa,
- 35 (d) un inhibidor de NS3 helicasa,
- (e) un inhibidor de NS5A,
- (f) un inhibidor de NS5B polimerasa,
- (g) o una combinación de los anteriores.
- 14.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento o la prevención de una infección viral de hepatitis C.
- 40 **15.** Un compuesto para uso según la reivindicación 14 en el que el uso además comprende la administración conjunta de una cantidad terapéutica de

- (a) un inhibidor de replicasa,
 - (b) un inhibidor de metaloproteasa,
 - (c) un inhibidor de NS3 proteasa,
 - (d) un inhibidor de NS3 helicasa,
 - 5 (e) un inhibidor de NS5A,
 - (f) un inhibidor de NS5B polimerasa,
 - (g) o una combinación de los anteriores.
- 16.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento o la prevención de la hepatitis C.
- 10 **17.** Un compuesto para uso según la reivindicación 16 en el que el uso además comprende la administración conjunta de una cantidad terapéutica de
 - (a) un inhibidor de replicasa,
 - (b) un inhibidor de metaloproteasa,
 - (c) un inhibidor de NS3 proteasa,
 - 15 (d) un inhibidor de NS3 helicasa,
 - (e) un inhibidor de NS5A,
 - (f) un inhibidor de NS5B polimerasa,
 - (g) o una combinación de los anteriores.