

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 524 400**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11765738 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2562160**

(54) Título: **Agente terapéutico o agente preventivo para trastornos de recogida de orina**

(30) Prioridad:

31.03.2010 JP 2010083723

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2014

(73) Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo, 103-8666, JP

(72) Inventor/es:

HAREYAMA, NANA;
YOSHIKAWA, SATORU y
NAKAO, KAORU

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 524 400 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

Agente terapéutico o agente preventivo para trastornos de recogida de orina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o un agente preventivo para un trastorno(s) de almacenamiento de orina.

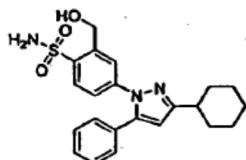
10 **Antecedentes técnicos**

El trastorno de almacenamiento de orina es un estado en el que la vejiga urinaria no es capaz de almacenar una cantidad suficiente de orina en almacenamiento de orina, y los síntomas principales del mismo incluyen polaquiuria, incontinencia urinaria y urgencia urinaria. La polaquiuria es un estado en el que el número de episodios de micción es más que el normal; la incontinencia urinaria es un estado en el que se produce la pérdida involuntaria o inconsciente de orina y se convierte en un problema higiénico y social; y la urgencia urinaria es un estado en el que la persona siente una necesidad fuerte, apremiante de orinar que se produce repentinamente. Actualmente, como un agente terapéutico para un trastorno(s) de almacenamiento de orina tal como polaquiuria, incontinencia urinaria, urgencia urinaria y/o similares, se han usado principalmente agentes anticolinérgicos. Los agentes anticolinérgicos son agentes que se unen a receptores muscarínicos y ejercen una acción antagonista del receptor (una acción anticolinérgica).

20 Los pacientes que presentan un trastorno(s) de almacenamiento de orina tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y/o urgencia urinaria también pueden presentar un síntoma de dolor. Por ejemplo, en casos donde la causa es cistitis intersticial, se sabe que los pacientes también tienen dolor abdominal inferior durante el almacenamiento de orina y/o dolor y/o molestias en la parte vesico-uretral al orinar además de un trastorno(s) de almacenamiento de orina tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y/o urgencia urinaria.

25 Se ha demostrado que algunos fármacos que se han usado como un analgésico hasta ahora han sido eficaces contra los trastornos de almacenamiento de orina incluyendo polaquiuria e incontinencia urinaria. Por ejemplo, se ha descrito que loxoprofeno, que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, mejora la nocturia (documento no de patente 1); y que el tramadol, que es un analgésico no narcótico opioide, es eficaz contra la polaquiuria o incontinencia urinaria (documento de patente 1).

30 35 Por otra parte, respecto a los derivados de pirazol (documento de patente 2) o derivados de ciclohexano de la siguiente fórmula que tiene un grupo sulfonilo en el anillo aromático unido al anillo de pirazol (documento de patente 3), se ha descrito un compuesto que tiene un efecto analgésico, pero no hay descripción que sugiera que tal derivado sea eficaz contra un trastorno(s) de almacenamiento de orina.



40

Documentos del estado de la técnica

Documentos de patente

45

Documento de patente 1: WO 98/046216
Documento de patente 2: WO 08/105383
Documento de patente 3: WO 00/066562

50 **Documento de no patente**

Documento de no patente 1: Saito M et al., Int J Urol., 2005, vol.12, p.779

Divulgación de la invención

55

Problemas que se van a resolver por la invención

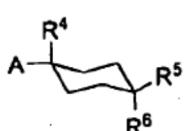
60 Sin embargo, los agentes anticolinérgicos que se han usado para trastornos de almacenamiento de orina tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y/o urgencia urinaria tienen efectos secundarios debido a su acción farmacológica tal como boca seca; síntomas del sistema digestivo tal como estreñimiento; síntomas cardiovasculares tal como

5 hipotensión ortostática; y disfunción urinaria tal como retención urinaria y orina residual, y por tanto el uso de agentes anticolinérgicos está limitado. Además, loxoprofeno tiene efectos adversos gastrointestinales, y tramadol tiene efectos adversos gastrointestinales y en el sistema nervioso central que los fármacos opioides específicamente tienen tal como nauseas, vómitos, mareo y sensación de mareo. Por tanto, el uso de estos fármacos también está limitado.

10 Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o un agente profiláctico eficaz para la terapia de trastornos de almacenamiento de orina, agente mediante el cual se obtiene una mejora de los efectos secundarios debidos a la acción anticolinérgica así como agente que también tiene un efecto analgésico.

15 Los presentes inventores han estudiado intensamente para encontrar que nuevos derivados de ciclohexano que tienen un efecto analgésico excelente tienen efectos terapéuticos y profilácticos excelentes contra trastornos de almacenamiento de orina y es muy poco probable que produzcan efectos secundarios debido a una acción anticolinérgica, completando de esta manera la presente invención.

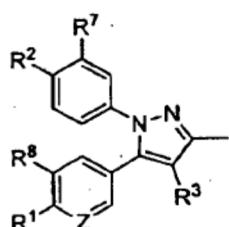
20 Es decir, la presente invención proporciona un agente terapéutico o un agente profiláctico para su uso en el tratamiento de un trastorno(s) de almacenamiento de orina, dicho agente comprende como un principio activo un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):



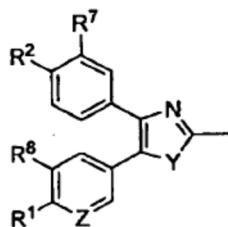
(I)

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[en donde A es un sustituyente representado por la fórmula (IIa) o (IIb):



(IIa)



(IIb)

25 R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo de C₁-C₃, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo alcoxi de C₁-C₄; R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R⁴ es un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo de C₁-C₃, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo hidroxilo o un grupo alquilcarboniloxi de C₂-C₅, u opcionalmente juntos forman un grupo oxo; R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino].

30 En el derivado de ciclohexano descrito anteriormente, se prefiere que R¹ y R² sean cada uno independientemente un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y es más preferido que R³ sea un átomo de hidrógeno; R⁴ sea un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R⁵ y R⁶ sean cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo o un grupo acetiloxi (o pueden opcionalmente juntos formar un grupo oxo).

35 Ademáis, es más preferido que el agente terapéutico o agente profiláctico descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno(s) de almacenamiento de orina sea un agente terapéutico o un agente profiláctico para uso en el tratamiento de polaquiuria, incontinencia urinaria y/o urgencia urinaria.

40

45 Efectos de la invención

El agente terapéutico o agente profiláctico para uso en el tratamiento de un trastorno(s) de almacenamiento de orina según la presente invención tiene un efecto terapéutico notable en un trastorno(s) de almacenamiento de orina mientras que asegura la seguridad gracias al hecho de que es poco probable que el agente produzca efectos

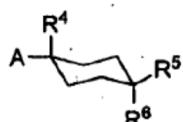
secundarios debido a una acción anticolinérgica. Además, puesto que el agente también tiene un efecto analgésico, se espera que el dolor se trate si el trastorno(s) de almacenamiento de orina está(n) acompañado(s) por dolor.

Breve descripción de las figuras

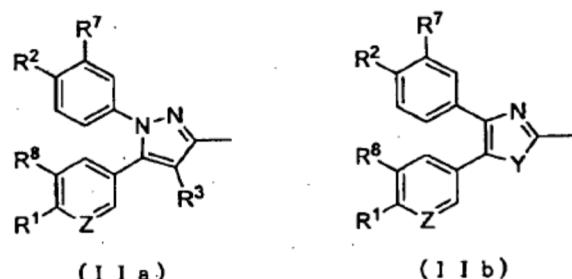
La figura 1 muestra el efecto de la administración intravenosa del derivado de ciclohexano de la presente invención en ratas del modelo de polaquiuria inducida por ciclofosfamida monohidrato (de aquí en adelante "ciclofosfamida").

Modo para llevar a cabo la invención

El agente terapéutico o agente profiláctico para uso en el tratamiento de un trastorno(s) de almacenamiento de orina según la presente invención se caracteriza por comprender como principio activo un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):



(I)



(IIa)

(IIb)

;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo de C_1-C_3 , un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo alcoxi de C_1-C_4 ; R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^4 es un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R^5 y R^6 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo de C_1-C_3 , un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo hidroxilo o un grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_5 , o R^5 y R^6 pueden opcionalmente juntos formar un grupo oxo; R^7 y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino],

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "grupo alquilo de C_1-C_4 " significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopripilmetilo, un grupo *n*-butilo, un grupo sec-butilo y un grupo *tert*-butilo.

El término "grupo alcoxi de C_1-C_4 " significa un grupo alquiloxi lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo ciclopripiloxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo *tert*-butoxi.

El término "grupo haloalquilo de C_1-C_3 " significa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en donde una parte o todos los átomos de hidrógeno en el grupo se sustituyen por un átomo(s) de halógeno (el átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo) y ejemplos del mismo incluyen un grupo monoclorometilo, un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo y un grupo pentafluoroetilo.

Los ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_5 " incluyen un grupo acetiloxi, un grupo etanoiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo isopropanoiloxi, un grupo butanoiloxi y un grupo isobutanoiloxi y un grupo pivaloiloxi.

En la fórmula (I), A es preferiblemente la fórmula (IIa); Y es preferiblemente un átomo de oxígeno; y Z es preferiblemente un grupo metino.

R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi o un grupo isopropiloxi, más preferiblemente un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y aún más preferiblemente un grupo metilo.

R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi o un grupo isopropiloxi, y más preferiblemente un grupo metoxi.

R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno; y R⁴ es preferiblemente un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo, y más preferiblemente un grupo hidroxilo.

R⁵ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butanoiloxi o un grupo isobutanoiloxi, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y aún más preferiblemente un grupo hidroxilo.

R⁶ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butanoiloxi o un grupo isobutanoiloxi, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y aún más preferiblemente un átomo de hidrógeno. R⁵ y R⁶ pueden opcionalmente formar juntos un grupo oxo.

R⁷ y R⁸ son cada uno preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (de aquí en adelante denominado "compuesto (I)"), los ejemplos preferidos específicos se muestran en la tabla 1, pero la presente invención no está limitado por estos.

[Tabla 1-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
13		14	
15		16	

[Tabla 1-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

5

[Tabla 1-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
33		34	

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[Tabla 1-4]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

En casos donde el compuesto (I) tiene un carbono(s) asimétrico(s), todos los enantiómeros y mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención.

- 5 En casos donde el compuesto (I) tiene estereoisómero(s), todos los estereoisómeros y mezclas de los también están dentro del ámbito de la presente invención.

Los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" incluyen sales de ácidos inorgánicos tal como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico y sal de ácido bromhídrico; sales de ácidos orgánicos tal como sal de ácido oxálico, sal de ácido malónico, sal de ácido cítrico, sal de ácido fumárico, sal de ácido láctico, sal de ácido mágico, sal de ácido succínico, sal de ácido tartárico, sal de ácido acético, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido maleico, sal de ácido glucónico, sal de ácido benzoico, sal de ácido ascórbico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido *p*-toluenosulfónico y sal de ácido cinámico; sales de bases inorgánicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y sal de amonio; y sales de bases orgánicas, tal como sal de metilamina, sal de dietilamina, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridinio, sal de trietanolamina, sal de etilendiamina y sal de guanidina. Además, el compuesto (I) puede formar un hidrato o un solvato, y también se incluyen polimorfos cristalinos en el compuesto (I).

20 El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, según los métodos de producción descritos posteriormente. Los símbolos en cada fórmula de reacción tienen los mismos significados que se han definido anteriormente a menos que se especifique de otra manera.

25 En casos donde un compuesto materia prima tenga un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, se puede introducir en el mismo un grupo protector como se usa comúnmente, y el grupo protector se puede eliminar según se requiera después de la reacción. Los ejemplos del grupo protectores para un grupo hidroxilo incluyen un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo fenilo, un grupo trilito, un grupo aralquilo de C₁-C₄ (por ejemplo, un grupo bencilo), un grupo acilo (por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo o un grupo benzoilo), un grupo aralquil-carbonilo de C₇-C₁₀ (por ejemplo, un grupo bencilcarbonilo) y un grupo sililo sustituido (por ejemplo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo o un grupo *tert*-butildimetilsililo). Los ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo incluyen un grupo alquilo de C₁-C₄.

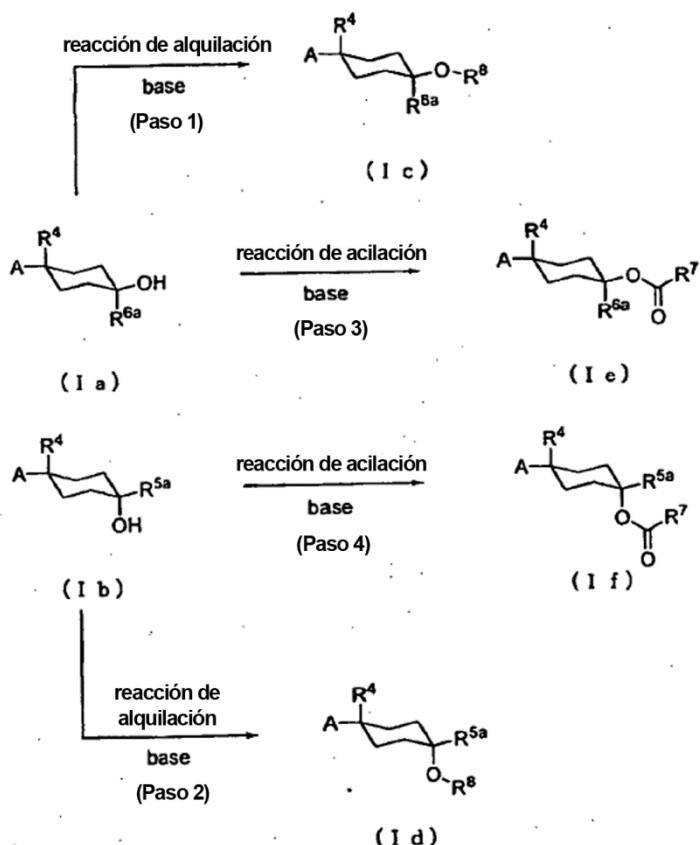
30 El método para eliminar el grupo protector varía dependiendo del tipo de grupo protector, y la eliminación se puede llevar a cabo según un método como se describe en un documento del estado de la técnica (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (WILEY-INTERSCIENCE)) o un método similar al mismo.

35 En los métodos de producción descritos a continuación, se puede usar una sal como compuesto materia prima. Los ejemplos de la sal incluyen los mismos que las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente.

40 El compuesto (I) obtenido por los métodos de producción descritos a continuación se puede aislar y purificar según medios conocidos, y los ejemplos de los medios conocidos incluyen extracción con solvente, recristalización y cromatografía.

45 En casos donde el compuesto (I) tenga isómeros ópticos, estereoisómeros, regiosómeros y/o rotámeros, cada uno de estos se puede obtener como un único compuesto por un método de síntesis conocido y un método de separación conocido.

(Método de producción 1: Método de producción del compuesto (Ic), compuesto (Id), compuesto (Ie) y compuesto (If))



[en donde R^{5a} y R^{6a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo de C₁-C₃, un grupo carboxilo o similar; R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente un grupo alquilo de C₁-C₄ o similar; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto (Ic) se puede obtener por alquilación del compuesto (Ia), y el compuesto (Id) se puede obtener por alquilación del compuesto (Ib). El compuesto (If) se puede obtener por acilación del compuesto (Ia), el compuesto (If) se puede obtener por acilación del compuesto (Ib).

10

(Paso 1 y paso 2)

La reacción de alquilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) con un haluro de alquilo en un solvente en presencia de una base. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhibe la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetílico de etilenglicol; acetona; acetonitrilo; y N,N-dimetilformamida. También se puede usar un solvente mezcla de estos.

Los ejemplos de la base incluyen hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio o carbonato de cesio; aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina; *tert*-butóxido de potasio; e hidruro de sodio.

La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 6 moles, más preferiblemente de 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (Ia) o compuesto (Ib).

La cantidad del haluro de alquilo que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 5 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (Ia) o compuesto (Ib).

La temperatura de reacción de la reacción de alquilación es preferiblemente de -78°C a 200°C, más preferiblemente de -20°C a 100°C.

El tiempo de reacción de la reacción de alquilación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 78 horas, más preferiblemente 30 minutos a 48 horas.

35

(Paso 3 y paso 4)

La reacción de acilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) con un agente de acilación, tal como un haluro ácido o un anhídrido ácido, en un solvente en presencia de una base. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la

reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano. También se puede usar un solvente mezcla de estos como el solvente.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N,N*-dimetilformamida y similares.

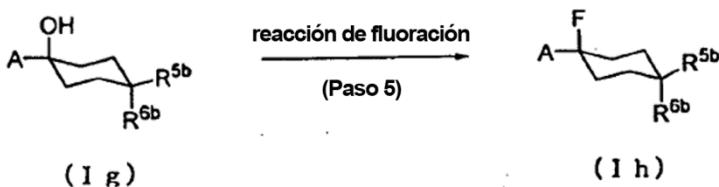
La cantidad del haluro ácido o el anhídrido ácido que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (Ia) o compuesto (Ib).

15 La cantidad de base que se va a usar es preferiblemente de 0,1 a 6 moles, más preferiblemente de 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (Ia) o compuesto (Ib).

La temperatura de reacción de la reacción de acilación es preferiblemente de -20°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

20 El tiempo de reacción de la reacción de acilación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 2: Método de producción del compuesto (lh))



[en donde R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo alquilcarboniloxi de C₂-C₅ o similar; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

30 El compuesto (Ih) se puede obtener por fluoración del compuesto (Ig).

(Paso 5)

35 La reacción de fluoración del compuesto (Ig) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ig) con un agente de fluoración en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y alquilnitrilos tal como acetonitrilo. También se puede usar un solvente mezcla de estos como el solvente.
40

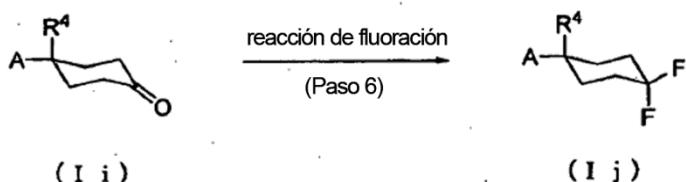
Los ejemplos del agente de fluoración incluyen trifluoruros de alquilaminoazufre tal como trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre ácido.

45 La cantidad del agente de fluoración que se va a usar es preferiblemente de 0,25 a 20 moles, más preferiblemente de 0,5 a 4 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (Ig).

La temperatura de reacción de la reacción de fluoración es preferiblemente de -20°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción de la reacción de fluoración varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 3: Método de producción del compuesto (ij))



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 5 El compuesto (Ij) se puede obtener por fluoración del compuesto (Ii).

(Paso 6)

10 La reacción de fluoración del compuesto (Ii) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ii) con un agente de fluoración en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y alquilnitrilos tal como acetonitrilo. Alternativamente, se puede usar un solvente mezcla de estos como el solvente.

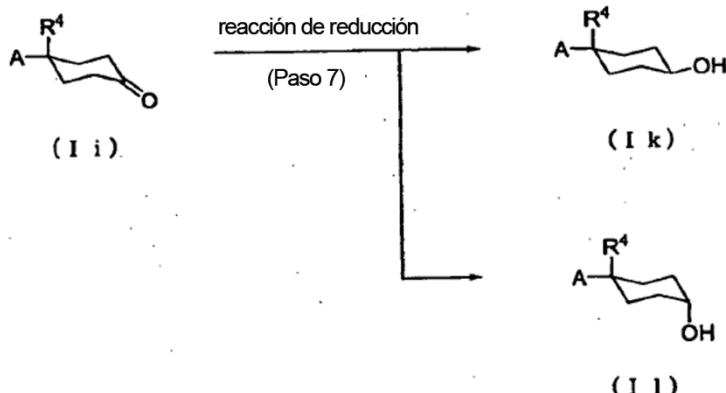
15 15 Los ejemplos del agente de fluoración incluyen trifluoruros de alquilaminoazufre tal como trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre ácido.

20 20 La cantidad del agente de fluoración que se va a usar es preferiblemente de 0,25 a 20 moles, más preferiblemente de 0,5 a 4 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (Ii).

La temperatura de reacción de la reacción de fluoración es preferiblemente de -20°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

25 25 El tiempo de reacción de la reacción de fluoración varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 4: Método de producción del compuesto (Ik) y el compuesto (Ii))



30 30 (Ik) y (Ii)

[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto (Ik) y el compuesto (Ii) se pueden obtener por reducción del compuesto (Ii).

35 35 (Paso 7)

40 40 La reacción de reducción del compuesto (Ii) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (Ii) con un agente reductor en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. También se puede usar un solvente mezcla de estos como el solvente.

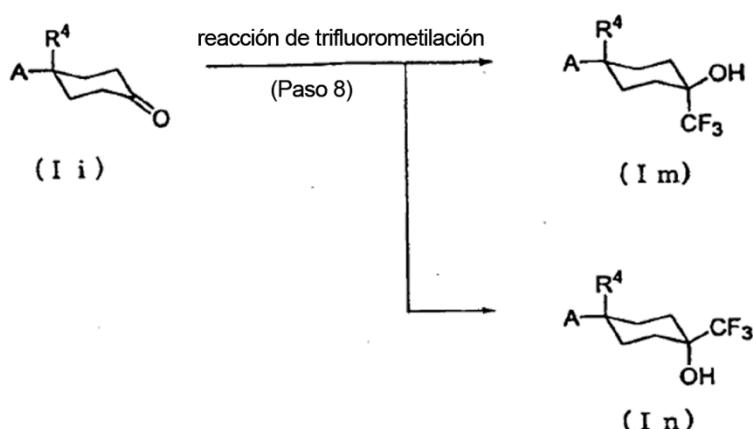
Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y trietilo, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio y complejos de borano.

- 5 La cantidad del agente reductor que se va a usar es preferiblemente de 0,25 a 100 moles, más preferiblemente de 0,5 a 20 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (li).

La temperatura de reacción de la reacción de reducción es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de -78°C a 100°C.

- 10 El tiempo de reacción de la reacción de reducción varía dependiendo de las condiciones de reacción tal como la temperatura de reacción, la cantidad del agente reductor, y similares y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

- 15 (Método de producción 5: Método de producción del compuesto (Im) y el compuesto (In))



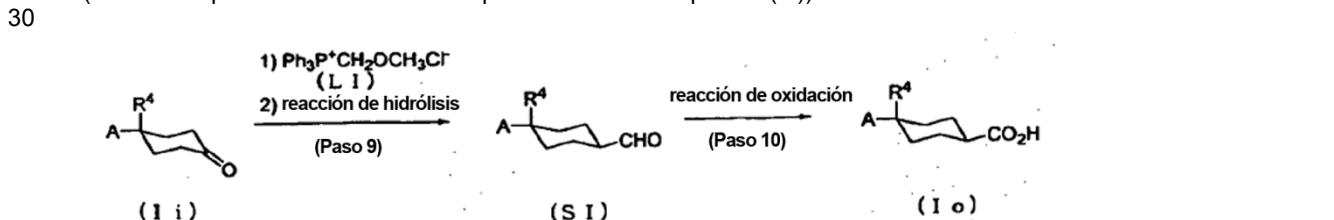
[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 20 El compuesto (Im) y el compuesto (In) se pueden obtener por trifluorometilación del compuesto (li).

(Paso 8)

- 25 Los ejemplos del agente de trifluorometilación incluyen compuestos de organosilicio tales como (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción de trifluorometilación usando un compuesto de organosilicio se puede llevar a cabo según un método descrito en un documento del estado de la técnica (Journal of the American Chemical Society, 1989, Vol. 39, pp.393-395) o un método similar al mismo.

(Método de producción 6: Método de producción del compuesto (Io))



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 35 El compuesto (Si) se puede obtener dejando que un reactivo de Wittig (L1) actúe sobre el compuesto (li), y después hidrolizando el compuesto resultante. Como el reactivo de Wittig, se puede usar un compuesto comercialmente disponible, o se puede sintetizar según un método evidente para los expertos en la materia. El compuesto (Io) se puede obtener por oxidación del compuesto (Si).

- 40 (Paso 9)

La reacción de Wittig del compuesto (li) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (li) con un reactivo de Wittig en un solvente en presencia de la base. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos tales

como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

- 5 Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio, *tert*-butóxido de potasio, hidruro de sodio, fenillitio y *tert*-butillitio.

10 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (ii).

15 La cantidad de compuesto (LI) que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (ii).

20 La temperatura de reacción de la reacción de Wittig es preferiblemente de -78°C a 100°C, más preferiblemente de -78°C a 50°C.

25 El tiempo de reacción de la reacción de Wittig varía dependiendo de las condiciones de reacción tal como la temperatura de reacción, y preferiblemente es de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

30 La reacción de hidrólisis para obtener el compuesto (SI) se realiza en un solvente apropiadamente seleccionado que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhiben la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetílico de etilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol y *tert*-butanol; acetonitrilo; y agua. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

35 La concentración del ácido que se usa en la reacción de hidrólisis es preferiblemente de 0,1 M a 12 M, y la cantidad del ácido que se va a usar es preferiblemente de 1 mol a una cantidad en exceso con respecto a 1 mol del compuesto (ii).

40 Los ejemplos del ácido que se usa en la reacción de hidrólisis incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético.

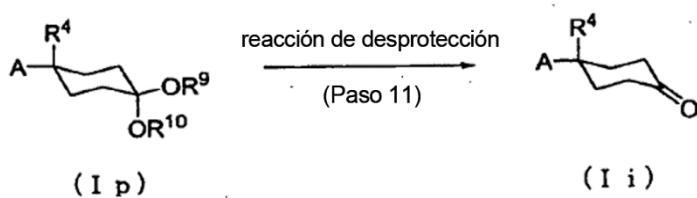
45 La temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis es preferiblemente de -20°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

50 El tiempo de reacción de la reacción de hidrólisis varía dependiendo de las condiciones de reacción, y preferiblemente es de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

(Paso 10)

- 40 Los ejemplos del agente de oxidación que se usa en la reacción de oxidación del compuesto (SI) incluyen óxido de cromo (VI)-ácido acético, reactivo de Jones, clorito de sodio y similares. La reacción de oxidación se puede llevar a cabo según un método evidente para los expertos en la materia.

(Método de producción 7: Método de producción del compuesto (ii))



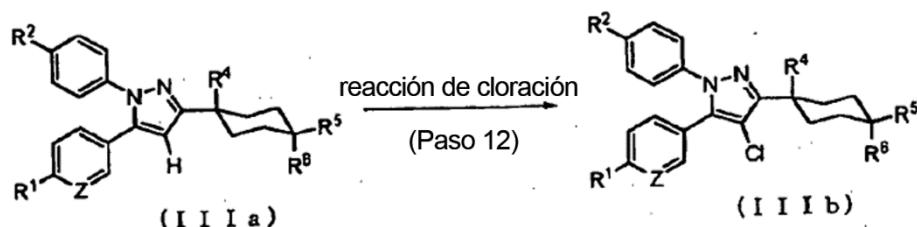
- [en donde R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo tert-butilo o similares, o R⁹ y R¹⁰ pueden formar juntos un grupo etileno (-CH₂CH₂-), o un grupo propileno (-CH₂CH₂CH₂-) o similar; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto (li) se puede obtener por desprotección del compuesto (lp).

- 55 (Paso 11)

La reacción de desprotección del compuesto (*Ip*) se puede llevar a cabo según un método como se describe en un documento del estado de la técnica (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (WILEY-INTERSCIENCE)) o un método similar al mismo.

(Método de producción 8: Método de producción del compuesto (IIIb))



- 5 [en donde los símbolos tienen los mismos significados como se han definido anteriormente].

El compuesto (IIIb) se puede obtener por cloración del compuesto (IIIa).

(Paso 12)

- 10 La reacción de cloración del compuesto (IIIa) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (IIIa) con una agente de cloración en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos de solventes que no inhiben la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como díclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; acetonitrilo; y acetato de etilo. También se 15 puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

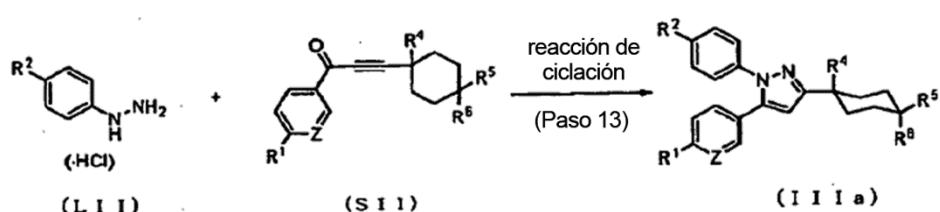
Los ejemplos de agente de cloración incluyen *N*-clorosuccinimida (NCS).

- La cantidad del agente de cloración que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 2 moles, más preferiblemente de 0,8 a 1,2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (IIIa).

La temperatura de reacción de la reacción de cloración es preferiblemente de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 120°C.

- 25 El tiempo de reacción de la reacción de cloración varía dependiendo de las condiciones de reacción tal como la temperatura de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 9: Método de producción del compuesto (IIIa))



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 35 El compuesto (IIIa) se puede obtener por ciclación del compuesto (LII) con el compuesto (SII). Como compuesto (LII), se puede usar un compuesto comercialmente disponible, o se puede sintetizar según un método evidente para los expertos en la materia.

(Paso 13)

- 40 La reacción de ciclación del compuesto (LII) con el compuesto (SII) se realiza habitualmente en un solvente apropiadamente seleccionado que no inhibe la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; hidrocarburos halogenados tales como díclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dícloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; benceno; tolueno; ácido acético; y agua. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

45

La cantidad del compuesto (LII) que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 1,5 moles, más preferiblemente de 0,8 a 1,2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (SII).

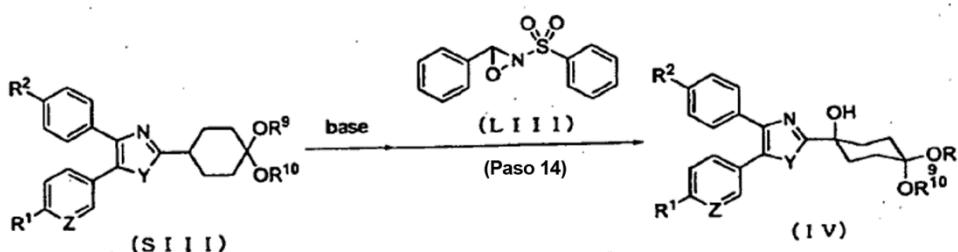
En la reacción de ciclación, se puede usar un catalizador, y los ejemplos del catalizador incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y piridina; ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético.

- 5 La cantidad del catalizador que se va usar es preferiblemente de 0,1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (SIII).

La temperatura de reacción de la reacción de ciclación es preferiblemente de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 120°C.

- 10 El tiempo de reacción de la reacción de ciclación varía dependiendo de las condiciones de reacción tal como la temperatura de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

- 15 (Método de producción 10: Método de producción del compuesto (IV))



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 20 El compuesto (IV) se puede obtener por desprotonización y oxidación del compuesto (SIII). La reacción de oxidación se puede llevar a cabo según un método descrito en un documento del estado de la técnica (Tetrahedron, 1989, Vol. 45, pp. 5703-5742) o un método similar al mismo.

- 25 (Paso 14)

- 30 La reacción de desprotonización y la reacción de oxidación del compuesto (SIII) se realizan habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (SIII) con una base y un agente oxidante en un solvente anhídrido. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba las reacciones. Los ejemplos del solvente que no inhibe las reacciones incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano y heptano; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

35 Los ejemplos de la base incluyen butillitios tal como *n*-butillitio, *sec*-butillitio y *tert*-butillitio.

- 40 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (SIII).

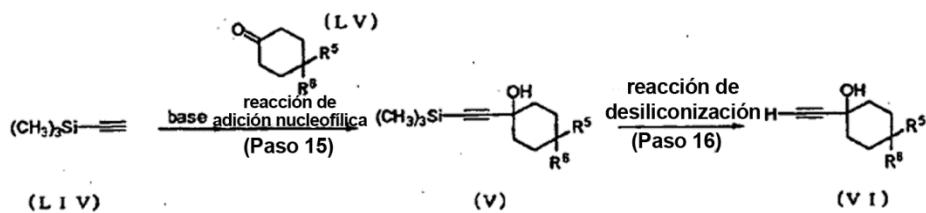
- 45 La cantidad de compuesto (LIII) que se usa en la reacción de oxidación es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (SIII).

50 Los ejemplos del agente oxidante que se usa en la reacción de oxidación incluyen 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina.

- 45 La temperatura de reacción de la reacción de desprotonización y la reacción de oxidación es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C.

- 50 El tiempo de reacción de la reacción de desprotonización y la reacción de oxidación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 11: Método de producción del compuesto intermedio (VI))



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 5 El compuesto (VI) se puede obtener por solvólisis del compuesto (V) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (LIV) y el compuesto (LV). Como compuesto (LIV) y compuesto (LV), se pueden usar compuestos comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar según métodos evidentes para los expertos en la materia.

(Paso 15)

- 10 La reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (LV) habitualmente se realiza en un solvente anhídrido en presencia de una base; y, como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

15 Los ejemplos de la base incluyen alquillitios tal como metillitio y *n*-butillitio; y sales de dialquilaminas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

- 20 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (LIV).

25 La cantidad de compuesto (LV) que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (LIV).

- 30 La temperatura de reacción de la reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (LV) es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de -78°C a 100°C.

35 El tiempo de reacción de la reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (LV) varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Paso 16)

- 40 La reacción de solvólisis habitualmente se realiza en un solvente en presencia de una base; y como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; y agua. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

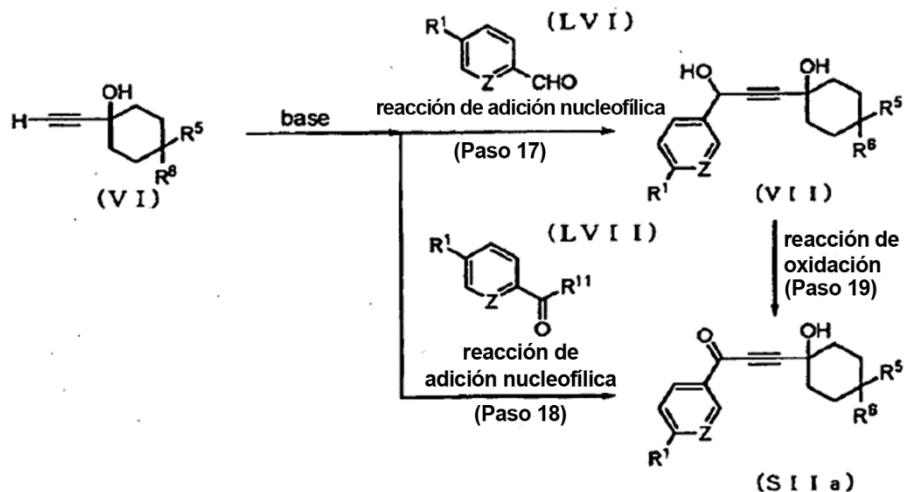
- 45 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

50 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 10 moles, más preferiblemente de 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (V).

45 La temperatura de reacción de la reacción de solvólisis es preferiblemente de -20°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

- 50 El tiempo de reacción de la reacción de solvólisis varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 12: Método de producción del compuesto intermedio (SIIa))



[en donde R¹¹ representa un átomo de cloro, un grupo imidazol, un grupo N-metoxi-N-metilamino, un grupo alcoxi tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi, o similares; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

5

El compuesto (SIIa) se puede obtener por oxidación del compuesto (VII) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (VI) y el compuesto (LVI). El compuesto (SIIa) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VI) y el compuesto (LVII). Como compuesto (LVI) y compuesto (LVII), se pueden usar compuestos comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar según un método evidente para los expertos en la materia.

10

(Paso 17 o paso 18)

La reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) o el compuesto (LVII) habitualmente se realiza en un solvente anhídrido en presencia de una base; y, como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

Los ejemplos de la base incluyen alquillitios tal como metillitio y n-butillitio; y sales de dialquilaminas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (VI).

25

La cantidad de compuesto (LVI) que se va a usar en el paso 17 o compuesto (LVII) que se va a usar en el paso 18 es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (VI).

La temperatura de reacción de la reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) o el compuesto (LVII) es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C.

30

El tiempo de reacción de la reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) o el compuesto (LVII) varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

35

(Paso 19)

La reacción de oxidación del compuesto (VII) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un agente oxidante en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilnitrilos tal como acetonitrilo; ácido trifluoroacético; piridina; acetona; y similares. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

40

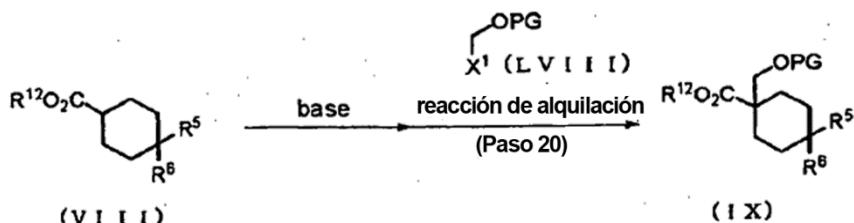
Los ejemplos de agente oxidante incluyen reactivos comercialmente disponibles tales como dióxido de manganeso, trióxido de azufre-piridina, dimetilsulfóxido activado y reactivo de Dess-Martin.

La cantidad del agente oxidante que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (VII).

5 La temperatura de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo del tipo de agente oxidante, y es preferiblemente de -78°C a 100°C, más preferiblemente de -78°C a 40°C.

10 El tiempo de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo de las condiciones de reacción tales como el tipo de agente oxidante, la temperatura de reacción y similares, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

10 (Método de producción 13: Método de producción del compuesto intermedio (IX))



15 [en donde X¹ es un átomo de halógeno; PG es un grupo protector tal como metilo o bencilo; R¹² es un grupo alcoxi tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi, o similares; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

20 El compuesto (IX) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII). Como compuesto (VIII) y compuesto (LVIII), se pueden usar compuestos comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar según un método evidente para los expertos en la materia.

(Paso 20)

25 La reacción entre el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) habitualmente se realiza en un solvente anhídrido en presencia de una base; y, como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhiben la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

30 Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

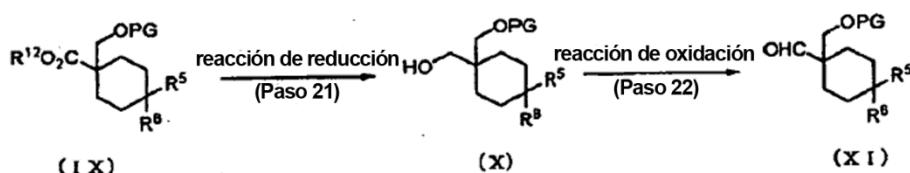
35 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 4 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3,5 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (VIII).

La cantidad del compuesto (LVIII) que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (VIII).

40 La temperatura de reacción de la reacción entre el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C.

45 El tiempo de reacción de la reacción entre el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Método de producción 14: Método de producción del compuesto intermedio (XI))



50 [en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto (XI) se puede obtener oxidando el compuesto (X) que se ha obtenido por reducción del compuesto (IX).

(Paso 21)

5 La reacción de reducción del compuesto (IX) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (IX) con un agente reductor en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhiben la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

10 Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y 15 aluminio, hidruro de litio y trietilo, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio y complejos de borano.

15 La cantidad del agente reductor que se va a usar es preferiblemente de 0,25 a 100 moles, más preferiblemente de 0,5 a 20 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (IX).

20 La temperatura de reacción de la reacción de reducción es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de -78°C a 100°C.

25 El tiempo de reacción de la reacción de reducción varía dependiendo de las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción, la cantidad del agente reductor y similares, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

(Paso 22)

30 La reacción de oxidación del compuesto (X) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (X) con un agente oxidante en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhiben la reacción incluyen ácido trifluoroacético; piridina; acetona; incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como 35 diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilnitrilos tal como acetonitrilo. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

35 Los ejemplos del agente oxidante incluyen reactivos comercialmente disponibles tales como trióxido de azufre-piridina, dimetilsulfóxido activado y reactivo de Dess-Martin.

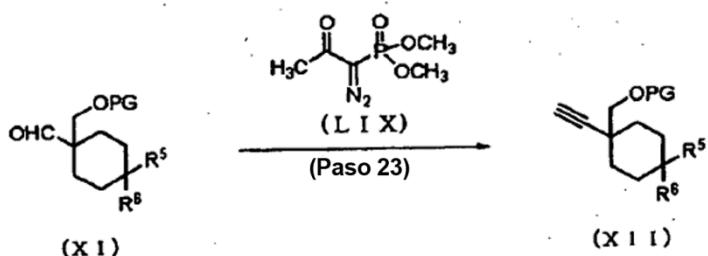
40 La cantidad del agente oxidante que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (X).

La temperatura de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo del tipo de agente oxidante, y es preferiblemente de -78°C a 100°C, más preferiblemente de -78°C a 40°C.

45 El tiempo de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo de las condiciones de reacción tales como el tipo de agente oxidante, la temperatura de reacción, y similares, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

(Método de producción 15: Método de producción del compuesto intermedio (XII))

50



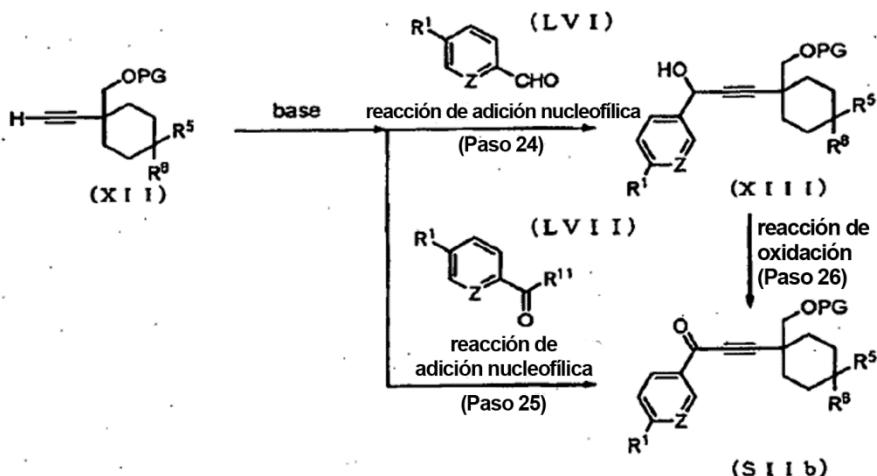
[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

55 (Paso 23)

El compuesto (XII) se puede obtener convirtiendo el compuesto (XI) a un alquino. Los ejemplos del reactivo que se usa en la reacción de conversión incluyen dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato. La reacción de conversión se puede llevar a cabo según un método descrito en un documento del estado de la técnica (Tetrahedron Letters, 2006, Vol. 47, pp. 1729-1731) o un método similar al mismo.

5

(Método de producción 16: Método de producción del compuesto intermedio (SIIb))



10 [en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

15 El compuesto (SIIb) se puede obtener oxidando el compuesto (XIII) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (XII) y el compuesto (LVII). El compuesto (SIIb) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XII) y el compuesto (LVII). Como compuesto (LVII) y compuesto (LVII), se pueden usar compuestos comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar según un método evidente para los expertos en la materia.

(Paso 24 o paso 25)

20 La reacción de adición nucleofílica del compuesto (XII) habitualmente se realiza en un solvente anhídrido en presencia de una base; y, como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y éter dietílico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

25 Los ejemplos de la base incluyen alquillitios tal como metillitio y *n*-butillitio; y sales de dialquilaminas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

30 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XII).

35 La cantidad de compuesto (LVII) o compuesto (LVII) que se va a usar es preferiblemente de 0,8 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XII).

La temperatura de reacción de la reacción de adición nucleofílica es preferiblemente de -78°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción de adición nucleofílica varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

40 (Paso 26)

La reacción de oxidación del compuesto (XIII) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con un agente oxidante en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen ácido trifluoroacético; piridina; acetona; hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilnitrilos tal como acetonitrilo; y similares. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

Los ejemplos de agente oxidante incluyen reactivos comercialmente disponibles tales como dióxido de manganeso, trióxido de azufre-piridina, dimetilsulfóxido activado y reactivo de Dess-Martin.

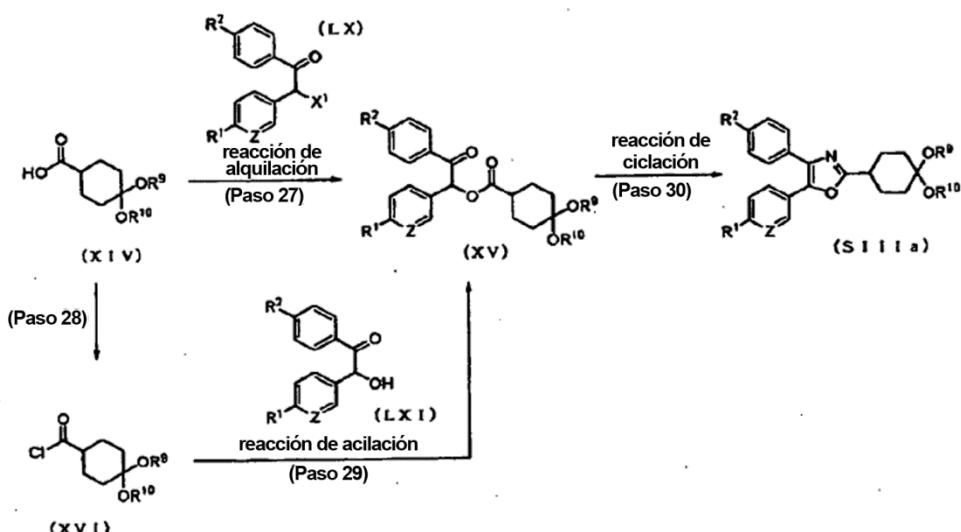
5 La cantidad del agente oxidante que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XIII).

La temperatura de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo del tipo de agente oxidante, y es preferiblemente de -78°C a 100°C, más preferiblemente de -78°C a 40°C.

10 El tiempo de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo de las condiciones de reacción tales como el tipo de agente oxidante, la temperatura de reacción y similares, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

(Método de producción 17: Método de producción del compuesto intermedio (SIIla))

15



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

20 El compuesto (SIIla) se puede obtener por ciclación del compuesto (XV) que se ha obtenido por alquilación del compuesto (XIV) con el compuesto (LX) o acilación del compuesto (XVI), obtenido del compuesto (XIV), con el compuesto (LXI). El compuesto (XIV) y el compuesto (LX) se pueden sintetizar según métodos evidentes para los expertos en la materia. Como compuesto (LXI), se puede usar un compuesto comercialmente disponible, o se puede sintetizar según un método evidente para el experto en la materia.

25

(Paso 27)

30 La reacción de alquilación del compuesto (XIV) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (XIV) con un haluro de alquilo en un solvente en presencia de una base; y como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetílico de etilenglicol; acetona; acetonitrilo; y *N,N*-dimetilformamida. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

35 Los ejemplos de la base incluyen hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de cesio; aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina; *tert*-butóxido de potasio; e hidruro de sodio.

40 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 6 moles, más preferiblemente de 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XIV).

La cantidad compuesto (LX) que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 5 moles, más preferiblemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XIV).

45 La temperatura de reacción de la reacción de alquilación es preferiblemente de -78°C a 200°C más preferiblemente de -20°C a 100°C.

El tiempo de reacción de la reacción de alquilación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 78 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Paso 28)

5 El compuesto (XVI) se puede sintetizar a partir del compuesto (XIV) según, por ejemplo, un método evidente para los expertos en la materia en el que se usa cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similar.

(Paso 29)

10 La reacción de acilación del compuesto (LXI) con el compuesto (XVI) habitualmente se realiza en un solvente en presencia de una base; y como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

15 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N,N*-dimetilaminopiridina y similares.

20 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,1 a 6 moles, más preferiblemente de 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XVI).

25 La cantidad compuesto (LXI) que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,8 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XVI).

30 La temperatura de reacción de la reacción de acilación es preferiblemente de -20°C a 150°C más preferiblemente de 0°C a 100°C.

35 El tiempo de reacción de la reacción de acilación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Paso 30)

40 La reacción de ciclación del compuesto (XV) habitualmente se realiza en un solvente en presencia de una sal de amonio, y como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen ácido acético y ácido fórmico. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

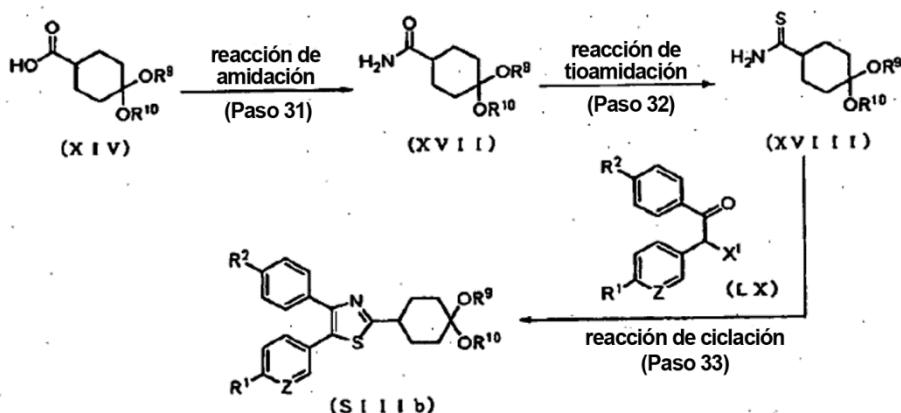
45 Los ejemplos de la sal de amonio incluyen reactivos comercialmente disponibles tales como acetato de amonio, formiato de amonio y carbonato de amonio.

50 La cantidad de la sal de amonio que se va a usar es preferiblemente de 1 a 20 moles, más preferiblemente de 2 a 15 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XV).

55 La temperatura de reacción de la reacción de ciclación es preferiblemente de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 50°C a 120°C.

60 El tiempo de reacción de la reacción de ciclación varía dependiendo de las condiciones de reacción y es preferiblemente de 5 minutos a 100 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

65 (Método de producción 18: Método de producción del compuesto intermedio (SIIIb))



[en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 5 El compuesto (SIIIb) se puede obtener por amidación del compuesto (XIV) para obtener el compuesto (XVII), después tioamidándolo para obtener el compuesto (XVIII), y después de ello ciclándolo con el compuesto (LX). El compuesto (XIV) se puede sintetizar según un método evidente a los expertos en la materia. Además, el compuesto (LX) se puede sintetizar según un método evidente a los expertos en la materia.
- 10 (Paso 31)
 La reacción de amidación del compuesto (XIV) habitualmente se realiza formando un anhídrido ácido mezcla en un solvente en presencia de una base usando un éster clorofórmico o similar, y después dejando que el amoniaco acuoso reaccione con el mismo. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; y N,N-dimetilformamida. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.
- 15
 20 Los ejemplos del éster clorofórmico incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo y cloroformiato de sec-butilo.
 La cantidad del éster clorofórmico que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 4 moles, más preferiblemente de 0,9 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XIV).
- 25 Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; y bases orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.
 La cantidad de la base que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 5 moles, más preferiblemente de 0,9 a 2,5 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XIV).
- 30 Respecto a la temperatura de reacción de la reacción de amidación, la formación de un anhídrido ácido mezcla se lleva a cabo de -78°C a 200°C, más preferiblemente de -20°C a 100°C, y la reacción después de añadir el amoniaco acuoso se lleva a cabo preferiblemente de -78°C a 200°C, más preferiblemente de -20°C a 100°C.
- 35 El tiempo de reacción para la reacción de amidación varía dependiendo de las condiciones de reacción; y la formación de un anhídrido ácido mezcla se lleva a cabo preferiblemente durante 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente durante 30 minutos a 24 horas, y la reacción después de añadir el amoniaco acuoso se lleva a cabo preferiblemente durante 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.
- 40 (Paso 32)
 La reacción de tioamidación del compuesto (XVII) habitualmente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (XVII) con un reactivo comercialmente disponible tal como el reactivo de Lawesson, pentasulfuro de fósforo o similares en un solvente. Como el solvente, se selecciona apropiadamente un solvente que no inhiba la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen hidrocarburos saturados tal como benceno y tolueno; solventes halogenados tal como diclorometano y cloroformo; y éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.
 La cantidad del reactivo de Lawesson, pentasulfuro de fósforo o similar, que se va a usar es preferiblemente de 0,3 a 4 moles, más preferiblemente de 0,4 a 2 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XVII).

La temperatura de reacción de la reacción de tioamidación es preferiblemente de -20°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 120°C.

5 El tiempo de reacción de la reacción de tioamidación varía dependiendo en las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

(Paso 33)

10 La reacción de ciclación del compuesto (XVIII) habitualmente se realiza en un solvente apropiadamente seleccionado que no inhibe la reacción. Los ejemplos del solvente que no inhibe la reacción incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; y acetonitrilo. También se puede usar como el solvente un solvente mezcla de estos.

15 La cantidad de compuesto (LX) que se va a usar es preferiblemente de 0,5 a 4 moles, más preferiblemente de 0,9 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol de compuesto (XVIII).

La temperatura de reacción de la reacción de ciclación es preferiblemente de -20°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

20 El tiempo de reacción de la reacción de ciclación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es preferiblemente de 5 minutos a 72 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

25 En casos donde el compuesto (I) se obtiene en una forma libre, se puede convertir a la sal deseada según un método conocido o un método similar al mismo. Al contrario, en casos donde se obtuvo como sal, se puede convertir a una forma libre u otra sal deseada según un método conocido o un método similar al mismo.

30 Los ejemplos de un profármaco del compuesto (I) incluyen compuestos mostrados en la tabla 2, que se cambiarán al compuesto (I) por reacción con una enzima, ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas en un cuerpo vivo; es decir, los compuestos que se cambiarán al compuesto (I) mediante oxidación, reducción, hidrólisis enzimática o similar, y compuestos que tienen una estructura en la que un grupo(s) hidroxilo del compuesto (I) está(n) acilados, alquilados, fosforilados y/o borados, compuestos que se cambiarán al compuesto (I) de la presente invención mediante hidrólisis o similar por ácido gástrico o similar. Los ejemplos específicos preferidos del profármaco del compuesto (I) se muestran en la tabla 2.

35 [Tabla 2]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Formula estructural
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Formula estructural
69		70	

El profármaco del compuesto (I) se puede sintetizar a partir del compuesto (I) de la presente invención según un método conocido. El profármaco del compuesto (I) puede ser esos que se cambiarán al compuesto (I) en las condiciones fisiológicas descritas en los documentos del estado de la técnica ("Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals)," Hirokawa Shoten, 1990, Vol. 7, p. 163-198; y Prog. Med. 5, 1985, p. 2157-2161).

Un fármaco que comprende el compuesto (I) muestra un efecto terapéutico excelente en trastornos de almacenamiento de orina también en casos donde se administra a un mamífero diferente de un ser humano. Los ejemplos del mamífero diferente de un ser humano incluyen ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, etcétera.

Como un modo de administración del compuesto (I), el compuesto (I) se puede administrar por vía oral o parenteral como está o después de mezclarlo con un soporte(s) farmacéuticamente aceptable(s).

En casos donde la formulación que comprende el compuesto (I) se administra por vía oral, los ejemplos de la forma farmacéutica incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos de película), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones y suspensiones. En casos donde se administra por vía parenteral, los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen soluciones de inyección, agentes impregnantes, gotas y supositorios. También es útil combinar la formulación con una base apropiada (por ejemplo, un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, o un éster de poliglicerol y ácido graso) para formar una formulación de liberación sostenida.

La preparación de la formulación que comprende el compuesto (I) y está en la forma farmacéutica mencionada anteriormente se puede llevar a cabo según un método de producción comúnmente usado en el campo de la formulación de fármacos. En este caso, la formulación se puede producir de modo que un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un edulcorante, un tensioactivo, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares que se usa(n) comúnmente en el campo de la formulación de fármacos esté(n) contenidos en la misma según se requiera.

La preparación de un comprimido que comprende el compuesto (I) se puede llevar a cabo de modo que un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y/o similares que esté(n) contenido(s) en la misma; y la preparación de un píldora o un gránulo se puede llevar a cabo de modo que un excipiente, un aglutinante, un disgregante y/o similares que esté(n) contenido(s) en la misma. La preparación de un polvo o una cápsula se puede llevar a cabo de modo que un excipiente y/o similares esté(n) contenido(s) en los mismos; la preparación de un jarabe se puede llevar a cabo de modo que un edulcorante y/o similares este(n) contenido(s) en el mismo; y la preparación de una emulsión o una suspensión se puede llevar a cabo de modo que un tensioactivo, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares esté(n) contenido(s) en las mismas.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio y sulfato de calcio.

Los ejemplos del aglutinante incluyen una solución de pasta de almidón, una solución de goma arábiga, una solución de gelatina, una solución de tragacanto, una solución de carboximetilcelulosa, una solución de alginato de sodio y glicerina.

Los ejemplos del disgregante incluyen, por ejemplo, almidón y carbonato de calcio.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y talco purificado.

Los ejemplos del edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, éter sorbitano de ácido monograso y estearato de polioxilo 40.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y bentonita.

Los ejemplos del emulsionante incluyen goma arábiga, traganto, gelatina y polisorbato 80.

Además, en casos donde la formulación que comprende el compuesto (I) se formule en la forma farmacéutica mencionada anteriormente, se pueden añadir a la misma un colorante, un conservante, un aromático, un correctivo, un estabilizante, un espesante y/o similares que comúnmente se usa(n) en el campo de la formulación de fármacos.

5 La dosis diaria de la formulación varía dependiendo de las condiciones y el peso corporal del paciente, el tipo de compuesto, la vía de administración y/o similares. Por ejemplo, en el caso de administración oral, se prefiere que la administración se lleve a cabo en una cantidad de 1 mg a 1000 mg por adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg), una vez o hasta tres veces en forma dividida. En el caso de administración parenteral, se prefiere que, si la formulación es una solución de inyección, la administración se lleve a cabo en una cantidad de 0,01 a 100 mg por 1 kg de peso corporal por inyección intravenosa.

10 El término "trastorno de almacenamiento de orina" se refiere a una afección o un síntoma de incapacidad de almacenar un volumen suficiente de orina en la vejiga. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen polaquiuria, incontinencia urinaria, urgencia urinaria, y similares.

15 "Polaquiuria" se refiere a una afección en la que el número de episodios de micción aumenta. Los ejemplos de polaquiuria incluyen frecuencia urinaria durante el día, nocturia, polaquiuria neurogénica, polaquiuria psicogénica y similares.

20 "Incontinencia urinaria" se refiere a una afección de pérdida involuntaria de orina. Los ejemplos de incontinencia urinaria incluyen incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria imperiosa, incontinencia urinaria mezcla, enuresis (enuresis diurna, enuresis nocturna, mojar la cama), incontinencia persistente, incontinencia por rebosamiento, incontinencia desinhibida, incontinencia refleja, incontinencia verdadera, incontinencia funcional y similares.

25 "Urgencia urinaria" se refiere a una necesidad fuerte, apremiante de orinar que se produce de repente. Habitualmente las personas sienten una necesidad de orinar en el momento cuando la vejiga está llena con un volumen suficiente de orina, mientras que los pacientes con un trastorno tal como vejiga hiperactiva sienten una urgencia fuerte, abrupta de orinar que es difícil de suprimir y tienen la sensación de que no pueden mantener la orina más, incluso cuando la vejiga no está llena con un volumen suficiente de orina.

30 Los ejemplos de la enfermedad que produce un trastorno(s) de almacenamiento de orina tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y/o urgencia urinaria incluyen vejiga neurogénica, vejiga hiperactiva, vejiga inestable, cistoespasmo, cistitis crónica, cistitis intersticial, síndrome de la vejiga dolorosa (síndrome de dolor en la vejiga), prostatitis crónica, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y similares.

35 "Vejiga neurogénica" se refiere a una afección en la que la función del almacenamiento o evacuación de orina del aparato urinario inferior está en un estado anormal debido a algún daño del nervio que rige el aparato urinario inferior que compromete la vejiga, uretra y esfínter uretral externo. Los ejemplos de la enfermedad que daña el nervio que rige el aparato urinario inferior incluyen enfermedad cerebrovascular, tumor cerebral, lesión cerebral, encefalitis, tumor cerebral, hidrocefalia de presión normal, demencia, enfermedad de Parkinson, depresión, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de Shy-Drager, lesión de la médula espinal, enfermedad vascular de la médula espinal, tumor de la médula espinal, mielitis, enfermedad de compresión medular cervical, siringomielia, esclerosis múltiple, espina bífida, mielomeningocele, estenosis del conducto vertebral, síndrome de medula anclada, mielopatía, diabetes, cirugía de la cavidad pélvica y similares.

40 50 La cistitis intersticial es una enfermedad en la que el tejido intersticial entre el urotelio y el músculo liso de la vejiga se vuelve crónicamente inflamado debido a cualquier causa. Los síntomas principales incluyen trastornos de almacenamiento de orina tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y urgencia urinaria; dolor y molestias al orinar y similares. La CDV (calidad de vida) de los pacientes disminuye seriamente dependiendo de los síntomas tales como, en particular, dolor en el abdomen bajo, frecuencia aumentada de micción y similares. Aunque se han realizado varias farmacoterapias, ninguna de ellas puede mostrar un efecto terapéutico suficiente.

55 60 El agente terapéutico o el agente profiláctico para un trastorno(s) de almacenamiento de orina según la presente invención preferiblemente se usa para trastornos de almacenamiento de orina acompañados por dolor, ya que también tiene un efecto analgésico. Entre las enfermedades que producen un trastorno(s) de almacenamiento de orina, las enfermedades acompañadas por dolor incluyen enfermedades inflamatorias que causan un trastorno(s) de almacenamiento de orina, por ejemplo, cistitis crónica, cistitis intersticial, síndrome de la vejiga dolorosa (síndrome de dolor en la vejiga) y similares. El agente terapéutico o agente profiláctico para un trastorno(s) de almacenamiento de orina según la presente invención aún más preferiblemente se usa para cistitis intersticial.

65 El agente terapéutico o agente profiláctico para un trastorno(s) de almacenamiento de orina según la presente invención se puede usar en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s) o agente(s) profiláctico(s) para un

trastorno(s) de almacenamiento de orina o un agente(s) terapéutico(s) o agente(s) profiláctico(s) para cualquier enfermedad que cause un trastorno(s) de almacenamiento de orina.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o agentes profilácticos para un trastorno(s) de almacenamiento de orina incluyen fármacos anticolinérgicos tales como Propantelina, Oxibutinina, Propiverina, Tolterodina, Temiverina, Trospio, Darifenacina, Solifenacina y KRP197; relajantes de músculo liso tales como Flavoxato; abridores de canales de potasio tal como NS-8, ZD-0947, KW-7158, ABT-598 y WAY-151616; antagonistas de canales de calcio tal como Nifedipina y Flunarizina; relajantes de músculo esquelético tal como Baclofeno, Diazepam y Lanperisona; antidepresivos tal como Imipramina, Desipramina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Milnacipran, Paroxetina y Duloxetina; agonistas de vasopresina tal como Desmopresina; antagonistas de taquicinina tal como TAK-637, SR-48968 y Talnetant; β-agonistas tal como Clenbuterol, KUC-7483, YM-178 y GW-427353; agonistas vainilloides tal como capsaicina y resiniferatoxina; antagonistas vainilloides tal como SB-705498, AMG-0347, BCTC, A-784168, SPM-955 y DD-161515; antagonistas de PGE tal como ONO-8711 y ONO-8992; inhibidores de COX tal como Flurbiprofeno; α 1 agonistas tal como R-450; α 1 antagonistas tal como Doxazosina, Indramina, Terazosina, Urapidil, Alfuzosina, Prazosina, Naftopidil, Tamsulosina, Selodosina, Fiduxosina y KMD-3213; bloqueantes de canales de sodio tal como Vinpocetina, GW-286103, Zonisamida, Mexiletina, Ranolazina y Rilzol y similares.

Los ejemplos de la enfermedad que causa un trastorno(s) de almacenamiento de orina incluyen hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, diabetes, enfermedad cerebrovascular, demencia incluyendo enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la hiperplasia prostática benigna incluyen inhibidores de 5α-reductasa tal como Finasterido, Dutasterido, Izonsterido, CS-891 y MK-434; antagonistas del receptor de andrógenos tal como Flutamida, Bicalutamida y Nilutamida; fármacos antiandrógeno tal como Alilestrenol, Clormadionona, Gestinorona, Ciproterona, Osaterona y Nomegestrol; antagonistas de endotelina tal como SB-217242 y TA-0201; fármacos botánicos tal como Eviprostat y Cernilton; α 1 antagonistas descritos anteriormente.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para el cáncer de próstata incluyen agonistas de LH-RH tal como Leuprorelina, Goserelina, Buserelina, Nafarelina y Triptorelina; antagonistas de LH-RH tal como Cetrorelix, Ganirelix y Abarelix; inhibidores de 5α-reductasa descritos anteriormente; antagonistas de receptores de andrógenos descritos anteriormente; fármacos antiandrógenos descritos anteriormente y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la diabetes incluyen fármacos de resistencia anti-insulina tal como Pioglitazona, Troglitazona y Rosiglitazona; potenciadores de la secreción de insulina tal como Tolbutamida, Clorpropamida, Tolazamida, Acetohezamida, Glucopiramida, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Repaglinida y Nateglinida; biguanidas tal como Metformina y Buformina; inhibidores de α-glucosidasa tal como insulina, Acarbosa, Voglibosa, Miglitol y Emiglitol; agonistas del receptor de β3 adrenalina receptor tal como AJ-9677, SR-58611-A, SB-226552 y AZ40140; Erogoset; Pramlintida; Leptina; BAY-27-9955 y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la enfermedad cerebrovascular incluyen Aniracetam, Ibusulfan, Tiaprida, Cardiocromo, Citicolina, ácido γ-aminobutírico, Ifenprodil, Nicergolina, Vinpocetina, Nizofenona, Benciclano, Cinepazid y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la demencia incluyen enfermedad de Alzheimer incluyen Donepezil, Memantina, Galantamina y similar.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la depresión incluyen los antidepresivos descritos anteriormente y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la enfermedad de Parkinson incluyen Amantadina, Trihexifenidilo, Bromocriptina, Levodopa, Carbidopa, Apomorfina y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico o agente profiláctico para la esclerosis múltiple incluyen fármacos esteroideos, interferón-β-1b y similares.

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora prácticamente a modo de ejemplos de la misma, pero la presente invención no está restringida a los mismos.

(Efectos en ratas del modelo de polaquiuria inducida por ciclofosfamida)

En los experimentos, se usaron de 6 a 7 ratas DS hembras de 7 a 11 semanas de edad para un grupo experimental. El modelo de polaquiuria (Lecci A et al., British journal of pharmacology, 2000, vol. 130, p.331) se preparó administrando por vía intraperitoneal ciclofosfamida (SIGMA) a ratas (150 mg/kg). Este modelo se ha considerado que es útil como un modelo de trastornos de almacenamiento de orina asociados con enfermedad inflamatoria, en

particular, un modelo de polaquiuria de cistitis intersticial. De cuatro a cinco horas después de la administración de ciclofosfamida, las ratas del modelo de polaquiuria se anestesiaron mediante administración intraperitoneal de uretano (1 g/kg). Después de ello, se formó una pequeña incisión en el hipogastrio, y ambos uréteres se ligaron, seguido por la formación de una pequeña incisión en los uréteres en el lado del riñón. A continuación, el ápice de la vejiga de cada rata del modelo de polaquiuria se cortó, y se insertó y dejó dentro un tubo de polietileno lleno con solución salina fisiológica. El otro extremo del tubo estaba equipado con un grifo de tres cuellos. Uno de los cuellos del mismo se conectó a un transductor de presión (NIHON KOHDEN) para la medida de la presión intravesical, y el otro cuello se conectó a una bomba de infusión para infundir solución salina fisiológica.

10 Treinta minutos después de completar la cirugía anteriormente descrita, se infundió solución salina fisiológica continuamente en la vejiga (3,6 ml/h) para obtener cistometrogramas continuos (de aquí en adelante "CMG"). Despues de confirmar que los CMG se volvían estables, se administró una solución del compuesto de prueba o su vehículo a través de la vena de la cola. Se obtuvo la proporción de cambio en el número de episodios de micción desde antes a después de la administración en el grupo del compuesto de prueba y se comparó con la proporción en el grupo del vehículo.

15 Se preparó una solución del compuesto de prueba de modo que la concentración del compuesto de prueba fuera 10 mg/ml, y se administró por vía intravenosa en un volumen de administración de 0,5 ml por 1 kg de peso corporal (5 mg/kg). Se usó dimetilsulfóxido (de aquí en adelante "DMSO"):Tween 80:solución salina fisiológica (1:1:8) como un vehículo de la solución del compuesto de prueba.

20 Se contó el número de episodios de micción basado en los CMG. Tomando el número de episodios de micción contados durante un periodo de tiempo de 20 minutos antes de la administración del compuesto de prueba como el 100%, el número de episodios de micción contados durante un periodo de tiempo de 20 minutos después de la administración del compuesto de prueba se expresó en % que se usó como la proporción de cambio en el número de episodios de micción. El procesamiento estadístico se llevó a cabo por una prueba de la t para datos independientes.

25 El resultado se muestra en la figura 1. El eje vertical muestra la proporción de cambio en el número de episodios de micción (media ± error estándar, N=6 a 7). El asterisco en la figura indica diferencia significativa (*: p<0,05) del grupo del vehículo de ratas del modelo de polaquiuria (grupo "Vehículo" en la figura).

30 La administración intravenosa de 5 mg/kg del compuesto 3 mejoró significativamente el aumento en el número de episodios de micción observados en ratas del modelo de polaquiuria comparado con el grupo de vehículo. Este resultado indica que el compuesto (I) que tiene un esqueleto de ciclohexano es eficaz contra trastornos de almacenamiento de orina.

(Capacidad de unión a receptores muscarínicos humanos)

35 40 Se usaron células CHO que expresan receptores muscarínicos humanos M1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente (Buckley NJ *et al.*, Mol Pharmacol., 1989, vol. 35, no. 4, p.469-476). Los experimentos de unión al receptor se llevaron a cabo según un método convencional (Luthin GR *et al.*, Pharmacol Exp Ther., 1984, vol. 228, no. 3, p.648-655). Como ligando radiomarcado, se usó [³H]N-metilescopolamina 0,8 nmol/l; y como ligando no específico se usó atropina 1 µmol/l. Las proporciones de inhibición por el compuesto 3 a la unión específica del ligando radiomarcado a receptores muscarínicos se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Receptores	Proporción de inhibición por el compuesto 3 10 µmol/l (%)
Muscarínico M1	-10
Muscarínico M2	-6
Muscarínico M3	-4
Muscarínico M4	-1
Muscarínico M5	-4

45 50 Se confirmó que el compuesto 3 no se unía a ninguno de los subtipos de receptor muscarínico, lo que indica que no hay preocupación de que el compuesto (I) que tiene un esqueletoto de ciclohexano produzca efectos secundarios debido a la acción anticolinérgica.

(Efectos sobre el dolor)

55 55 Se usó el modelo de contorsión por ácido acético en ratones, mediante el cual se puede evaluar el dolor, para evaluar el efecto analgésico del compuesto (I).

Ratones ddY machos de 5 a 6 semanas de edad se ayunaron durante 16 horas mientras que se les permitía agua de beber libremente, y se les administró por vía oral una solución de compuesto de prueba o su vehículo (10 ml/kg).

Se usó DMSO:Tween80:agua destilada (1:1:8) o hidroxipropil- β -ciclodexrina (de aquí en adelante "HP- β -CD") al 27% como vehículo de las soluciones de los compuestos de prueba. Cuarenta y cinco minutos después de la administración, se administró por vía intraperitoneal una solución de ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) a los mismos para inducir respuesta de contorsión (es decir, el comportamiento para estirar el cuerpo y/o doblar el cuerpo hacia atrás). Se contó el número de la respuesta de contorsión observada durante 10 minutos a partir de 10 minutos después de la administración de la solución de ácido acético, que se tomó como un indicador de dolor.

Tomando el número medio de la respuesta de contorsión del grupo de vehículo como el 100%, la dosis de un compuesto de prueba por la cual se inhibió la respuesta en el 50% se expresó como "DE₅₀". Los resultados se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4]

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)	Vehículo
1	3,78	A
2	1,80	A
3	1,40	A
4	1,95	A
5	7,97	B
9	9,92	B
10	0,54	B
11	1,37	B
12	1,77	B
13	5,36	B
14	1,44	B
15	6,07	B
16	1,19	B
41	3,02	A
43	7,32	B
46	9,65	B
48	5,27	B
49	2,69	B
51	4,69	B
53	3,77	A
54	3,73	B
55	0,41	B
58	1,58	A
60	6,18	B
61	4,79	B

El vehículo A es DMSO:Tween80:agua destilada =1:1:8; el vehículo B es HP- β -CD.

Los compuestos enumerados en la tabla 4 inhibieron todos la respuesta de contorsión en el modelo de contorsión por ácido acético en ratón, lo que indica que el compuesto (I) tiene un efecto analgésico.

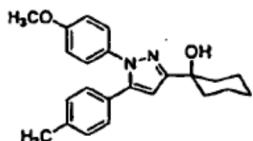
Los procesos de síntesis del compuesto (I) y los materiales fuente e intermedios de los mismos se describen a continuación. Los usados en la síntesis de intermedios pero cuyo proceso de síntesis no se describió en el presente documento posteriormente eran compuestos comercialmente disponibles.

Los nombres de solvente en () mostrados en los datos de RMN indican los solventes usados para las medidas.

Se usó un aparato de resonancia magnética nuclear JNM-AL400 producido por JEOL LTD., para medir el espectro de RMN a 400 MHz. Los cambios químicos se representaron por δ (en ppm) usando tetrametilsilano como estándar. Las señales se representaron por s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), sept (septeto), m (multiplete), br (amplio), dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete), dq (doble cuarteto), td (triple doblete), tt (triple triplete), respectivamente. El espectro de IR se midió usando FT/IR-41 producido por Jasco, y el espectro de ESI-MS se midió usando Micromass ZQ2K producido por Waters o 12000LC/MSD producido por AgilentTechnology. Los solventes usados eran todos productos comercialmente disponibles. Para la cromatografía rápida, se usó YFLC W-prep2XY producido por Yamazen.

(Compuesto 1)

Como compuesto 1, 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanol:



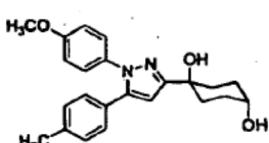
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió trietilamina (258 μ l, 1,88 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (165 mg, 0,944 mmoles) en etanol (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió a una solución de 3-(1-hidroxiciclohexil)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona (intermedio 8) (214 mg, 0,883 mmoles) en etanol (3,0 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua destilada al residuo, seguido por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 1 (141 mg, 0,389 mmoles, 44%) como un producto amarillo.

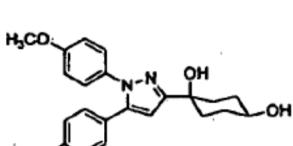
15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31-1,42 (1H, m), 1,54-2,03 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,52 (1H, brs), 3,81 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,84 (2H, d, J =8,8 Hz), 7,09 (4H, s), 7,21 (2H, d, J =8,8 Hz).

(Compuesto 2 y compuesto 3)

20 Como compuesto 2, 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:



- 25 se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 3, 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 30 Se añadió borohidruro de sodio (804 mg, 21,3 mmoles) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (compuesto 4) (8,00 g, 21,3 mmoles) en metanol (200 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después de ello se echó en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 2 (1,66 g, 4,39 mmoles, 21%) y el compuesto 3 (4,85 g, 12,8 mmoles, 60%) como un sólido blanco, respectivamente.

40 Compuesto 2: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (1H, d, J =3,6 Hz), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (5H, m), 2,56 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,03-4,06 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,85 (2H, d, J =8,8 Hz), 7,10 (4H, s), 7,21 (2H, d, J =8,8 Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 3344, 2929, 2875, 1740, 1516, 1443, 1369, 1251, 1032, 1001, 832.

ESI-MS: m/z = 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Pf 151-153°C

Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,99; H, 6,92; N, 7,40. determinado: C, 72,97; H, 6,92; N, 7,34.

- 45 Compuesto 3: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (1H, s), 1,81-1,99 (6H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,56 (1H, s), 3,70-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,85 (2H, d, J =8,8 Hz), 7,09 (4H, s), 7,20 (2H, d, J =8,8 Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 3303, 2918, 1517, 1442, 1366, 1248, 1063, 1026, 837, 807.

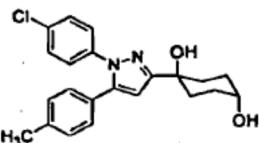
ESI-MS: m/z = 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Pf 164-166°C

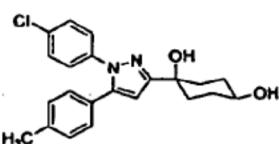
Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,99; H, 6,92; N, 7,40. determinado: C, 72,87; H, 6,86; N, 7,22.

(Compuesto 5 y compuesto 22)

Como compuesto 5, 1-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:



5 se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 22, 1-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



10 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

15 Se añadió borohidruro de sodio (53 mg, 1,40 mmoles) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (intermedio 65) (510 mg, 1,34 mmoles) en metanol (13 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después de ello se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 5 (114 mg, 0,298 mmoles, 22%) y el compuesto 22 (360 mg, 0,940 mmoles, 70%) como un sólido blanco, respectivamente.

20 Compuesto 5: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (1H, br), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,51 (1H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22-7,30 (4H, m).

25 IR (KBr, cm^{-1}): 3349, 2918, 1497, 1440, 1366, 1240, 1098, 1007, 969, 833, 810.

25 ESI-MS: m/z = 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

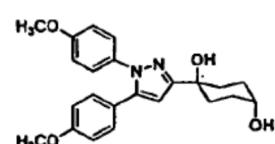
25 Compuesto 22: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (1H, br), 1,80-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,51 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 6,39 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

30 IR (KBr, cm^{-1}): 3365, 2946, 1496, 1442, 1368, 1241, 1095, 1059, 1014, 970, 887.

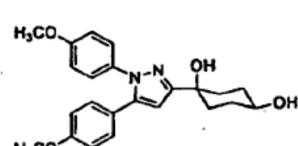
30 ESI-MS: m/z = 365 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$

(Compuesto 6 y compuesto 8)

Como el compuesto 6, 1-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:



35 se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 8, 1-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

45 Se añadió borohidruro de sodio (65 mg, 1,7 mmoles) a una solución de 4-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona (intermedio 63) (523 mg, 1,38 mmoles) en metanol, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo, y la

solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida para separar en componentes polares bajos y componentes polares altos. Los componentes polares bajos se purificaron por recristalización (acetato de etilo/n-hexano = 2/1) para obtener el compuesto 6 (79 mg, 0,20 mmoles, 14%) como un cristal blanco.

5 Los componentes polares altos se purificaron por recristalización (acetato de etilo/n-hexano = 2/1) para obtener el compuesto 8 (186 mg, 0,471 mmoles, 34%) como un cristal blanco.

Compuesto 6: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (1H, d, $J= 3,4$ Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,55 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,21 (2H, d, $J= 8,8$ Hz).

10 IR (KBr, cm^{-1}): 3379, 1613, 1517, 1503, 1251, 1180, 1032, 1001, 835.

ESI-MS: $m/z = 395 (\text{M}+\text{H})^+$

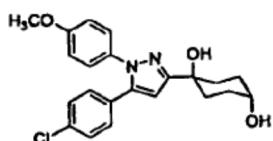
Compuesto 8: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (1H, d, $J= 4,1$ Hz), 1,79-2,55 (8H, m), 2,55 (1H, s), 3,69-3,78 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,81 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,20 (2H, d, $J= 8,8$ Hz).

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3385, 1613, 1517, 1503, 1250, 1064, 1031, 970, 835.

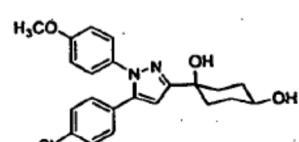
ESI-MS: $m/z = 395 (\text{M}+\text{H})^+$

20 (Compuesto 7 y compuesto 21)

Como compuesto 7, 1-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:



25 se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 21, 1-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



30 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Se añadió borohidruro de sodio (59,0 mg, 1,56 mmoles) a una solución de 4-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona (intermedio 64) (619 mg, 1,56 mmoles) en metanol (15,6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después de ello se echó en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 7 (131 mg, 0,328 mmoles, 21%) y el compuesto 21 (291 mg, 0,730 mmoles, 47%) como un sólido blanco, respectivamente.

40 Compuesto 7: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (1H, d, $J= 3,2$ Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,50 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,84-6,87 (2H, m), 7,14 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,19 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,26-7,28 (2H, m).

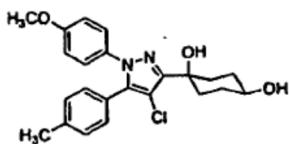
45 ESI-MS: $m/z = 399 (\text{M}+\text{H})^+$

Compuesto 21: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (1H, d, $J= 5,2$ Hz), 1,82-2,09 (8H, m), 2,49 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,85-6,87 (2H, m), 7,13 (2H, d, $J= 8,4$ Hz), 7,18 (2H, d, $J= 8,4$ Hz), 7,25-7,27 (2H, m).

ESI-MS: $m/z = 399 (\text{M}+\text{H})^+$

50 (Compuesto 9)

Como compuesto 9, 1-(4-cloro-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió carbonato de potasio (102 mg, 0,736 mmoles) a una solución de acetato de 4-(4-cloro-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-c-4-hidroxi-ciclohexan-r-1-ilo (intermedio 81) (67 mg, 0,147 mmoles) en metanol (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 9 (58 mg, 0,140 mmoles, 95%) como un sólido blanco.
- 10

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (1H, s), 1,83-2,05 (6H, m), 2,21-2,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,04 (1H, s), 3,76-3,79 (4H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 7,11-7,16 (6H, m).

15 ESI-MS: *m/z* = 395, 397 (M-OH)⁺

(Compuesto 10)

Como compuesto 10, 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)ciclohexan-cis-1,4-diol:

- 20
-

se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 25 A una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (compuesto 4) (620 mg, 1,65 mmoles) en tetrahidrofurano (6,60 ml), se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (535 μl, 3,62 mmoles) a 0°C. Después de ello, se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, solución 1 M en tetrahidrofurano) (362 μl, 0,36 mmoles) gota a gota a la misma, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, solución 1 M en tetrahidrofurano) (3,29 ml, 3,29 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después de ello se echó en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 10 (410 mg, 0,92 mmoles, 56%) como un sólido blanco.
- 30

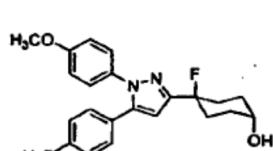
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60 (1H, s), 1,87-2,02 (4H, m), 2,09-2,02 (2H, m), 2,34-2,40 (6H, m), 3,82 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08-7,11 (4H, m), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

IR (KBr, cm⁻¹): 3402, 2954, 1517, 1463, 1305, 1250, 1249, 1179, 1121, 1056, 1024, 834.

35 ESI-MS: *m/z* = 447 (M+H)⁺

(Compuesto 11)

Como compuesto 11, *t*-4-fluoro-4-(1-(metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-r-1-ol:



- 40
- 45
- se sintetizó por el siguiente procedimiento.
- 50 Se añadió Deoxofluor™ (48 μl, 0,262 mmoles) a una solución de acetato de c-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-r-1-ilo (compuesto 12) (100 mg, 0,238 mmoles) en diclorometano (1,19 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido

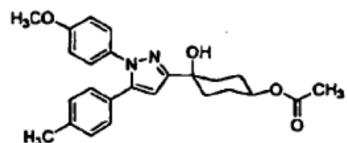
clorhídrico 1 M, y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida para obtener un residuo.

Se añadió carbonato de potasio (164 mg, 1,18 mmoles) a una solución del residuo obtenido en metanol (2,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 11 (22,4 mg, 0,058 mmoles, 25%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (1H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,38-2,49 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,11 (1H, m), 6,52 (1H, m), 6,84 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,26 (4H, s). ESI-MS: m/z = 381 (M+H)⁺

15 (Compuesto 12)

Como compuesto 12, acetato de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*r*-1-ilo:



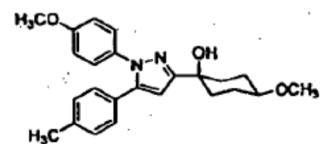
20 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Se añadieron anhídrido acético (0,312 ml, 3,30 mmoles), piridina (0,267 ml, 3,30 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (16,1 mg, 0,132 mmoles) a una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (500 mg, 1,32 mmoles) en diclorometano (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 12 (556 mg, 1,32 mmoles, cuant.) como un producto amorfo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,89-2,08 (11H, m), 2,34 (3H, s), 2,64 (1H, brs), 3,81 (3H, s), 4,80-4,88 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,85 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,00 (4H, s), 7,20 (2H, d, J= 8,8 Hz). ESI-MS: m/z = 421 (M+H)⁺

35 (Compuesto 13)

Como compuesto 13, 4-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanol:



40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Se añadió carbonato de potasio (197 mg, 1,42 mmoles) a una solución de acetato de *c*-4-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*r*-1-ilo (intermedio 39) (124 mg, 0,284 mmoles) en metanol (2,8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 13 (102 mg, 0,260 mmoles, 91%) como un producto amorfo blanco.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,88 (2H, m), 1,90-1,99 (4H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,49 (1H, s), 3,24-3,32 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,85 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,09 (4H, s), 7,20 (2H, d, J= 8,8 Hz).

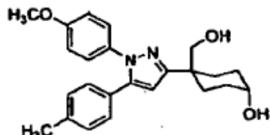
IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 2937, 1516, 1443, 1369, 1300, 1249, 1171, 1099, 1030, 968, 834, 801.

55 ESI-MS: m/z = 393 (M+H)⁺

(Compuesto 14 y compuesto 20)

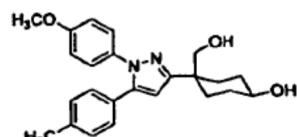
Como compuesto 14, 4-(hidroximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*trans*-1,4-ciclohexanol (compuesto 14):

5



se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 20, 4-(hidroximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-1,4-ciclohexanol (Compuesto 20):

10



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

15

Se añadió borohidruro de sodio (30,4 mg, 0,804 mmoles) a una solución de 4-(bencilogimetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (intermedio 51) (387 mg, 0,804 mmoles) en metanol (8,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después de ello se echó en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida.

20

A una solución del residuo obtenido en metanol (8,0 ml), se añadió paladio al 10% carbono (86,0 mg, 0,080 mmoles) en una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice amina, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 14 (51,6 mg, 0,131 mmoles, 16%) como un sólido blanco y el compuesto 20 (164 mg, 0,418 mmoles, 52%) como un producto amorfó blanco.

25

Compuesto 14: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (1H, brs), 1,54-1,67 (2H, m), 1,83-1,91 (4H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,24-3,33 (1H, m), 3,78-3,86 (6H, m), 6,32 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,19 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

30

ESI-MS: $m/z = 393$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compuesto 20: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 1,46-1,60 (4H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,33-2,40 (5H, m), 2,71 (1H, t, $J=6,4$ Hz), 3,55 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 3,71-3,83 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

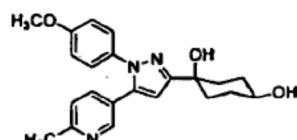
35

ESI-MS: $m/z = 393$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 15)

40

Como compuesto 15, 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

45

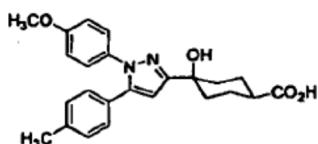
Se añadió borohidruro de sodio (12,1 mg, 0,32 mmoles) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (intermedio 62) (109,5 mg, 0,29 mmoles) en metanol (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y después de ello se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo, y la fase acuosa se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido por extracción de la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener el compuesto 15 (30,6 mg, 0,81 mmoles, 28%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,59 (1H, brs), 1,81-2,00 (6H, m), 2,05-2,08 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,61 (1H, s), 3,71-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,86 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J= 2,0, 8,0 Hz), 8,40 (1H, d, J= 2,0 Hz).
 IR (KBr, cm⁻¹): 3444, 2933, 2858, 1516, 1249, 1067, 968, 839.
 ESI-MS: m/z = 380 (M+H)⁺

10 (Compuesto 16)

Como compuesto 16, ácido 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexanocarboxílico:



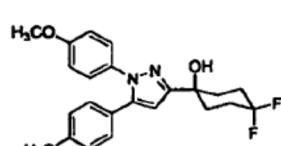
15 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Se añadieron agua destilada (0,8 ml) y 2-metil-2-buteno (101 µl, 0,96 mmoles) a una solución de *c*-4-hidroxi-4-1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexan-r-1-carbaldehído (intermedio 42) (124,9 mg, 0,32 mmoles) en *t*-butanol (2,4 ml) y la solución obtenida se enfrió en hielo. A 0°C, se añadieron dihidrogenofosfato de sodio (42,1 mg, 0,35 mmoles) y clorito de sodio (72,3 mg, 0,80 mmoles) a la misma, y la mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y después se enfrió en hielo a 0°C. Despues de ello, se añadió a la misma una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla resultante se agitó. A la mezcla, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y la solución resultante se sometió a extracción. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 16 (116,6 mg, 0,29 mmoles, 93%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,87-2,11 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,40-2,43 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 9,2 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, d, J= 9,2 Hz).
 IR. (KBr, cm⁻¹): 3523, 2928, 1706, 1517, 1252, 831.
 ESI-MS: m/z = 407 (M+H)⁺

35 (Compuesto 17)

Como compuesto 17, 4,4-difluoro-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanol:



40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de acetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-ciclohexan-1-ilo (intermedio 41) (110 mg, 0,263 mmoles) en diclorometano (2,63 ml), se añadió trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) (104 µl, 0,578 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida para obtener un residuo.

A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (193 µl) y metanol (386 µl), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 4 M (193 µl, 0,772 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 17 (41,0 mg, 0,103 mmoles, 39%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,01-2,31 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,77 (1H, s), 3,81 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (4H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz).
ESI-MS: m/z = 399 (M+H)⁺

- 5 Se sintetizaron los siguientes compuestos de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2 y el compuesto 3 anteriormente descritos.

[Tabla 5-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,44 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,84-2,01 (8H, m), 2,48 (1H, s), 3,75 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,2 Hz). ESI-MS: m/z = 433 (M+H) ⁺
19		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,35 (1H, s), 1,67-1,71 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,0-2,11 (2H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,49 (1H, s), 3,83 (3H, s), 4,07 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,2 Hz). ESI-MS: m/z = 433 (M+H) ⁺
23		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, J = 3,2 Hz), 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,45 (1H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,33 (4H, m). ESI-MS: m/z = 403 (M+H) ⁺
24		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,80-2,07 (8H, m), 2,46 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, s), 6,43 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29-7,33 (4H, m). ESI-MS: m/z = 403 (M+H) ⁺
25		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,33 (1H, d, J = 3,2 Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,51 (1H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,14-7,16 (2H, m), 7,26-7,28 (7H, m). ESI-MS: m/z = 369 (M+H) ⁺
26		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,43 (1H, d, J = 5,2 Hz), 1,81-2,09 (8H, m), 2,50 (1H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,25-7,38 (7H, m). ESI-MS: m/z = 369 (M+H) ⁺
27		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,41 (1H, brs), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,59 (1H, s), 4,02-4,07 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,09-7,11 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz). IR (KBr, cm ⁻¹): 3343, 2918, 1518, 1440, 1367, 1266, 1240, 1196, 1159, 1107, 1007, 824, 810. ESI-MS: m/z = 363 (M+H) ⁺

10

[Tabla 5-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
28		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,48 (1H, brs), 1,80-1,99 (6H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,61 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,08-7,12 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz). IR (KBr, cm ⁻¹): 3375, 2937, 2870, 1519, 1502, 1440, 1362, 1217, 1193, 1112, 1064, 1042, 1017, 973, 886, 821, 804. ESI-MS: m/z = 345 (M-OH) ⁺
29		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,47 (1H, brs), 1,64-1,73 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,62 (1H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,45 (1H, s), 7,08-7,14 (4H, m), 7,26-7,36 (5H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3337, 2920, 1599, 1506, 1437, 1366, 1005, 810, 765, 696. ESI-MS: m/z = 349 (M+H) ⁺

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
30		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,50 (1H, brs), 1,80-2,00 (6H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,60 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 6,40 (1H, s), 7,08-7,12 (4H, m), 7,27-7,35 (5H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3374, 2919, 1596, 1505, 1440, 1361, 1217, 1112, 1064, 1044, 1019, 973, 886, 819, 799, 771, 693. ESI-MS: m/z = 331 (M-OH) ⁺
31		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,42 (1H, d, J = 4,8 Hz), 1,79-2,01 (6H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,18-7,23 (4H, m), 7,28-7,30 (3H, m). ESI-MS: m/z = 365 (M+H) ⁺

[Tabla 5-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
32		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,17-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19-7,24 (4H, m), 7,28-7,31 (3H, m). ESI-MS: m/z = 365 (M+H) ⁺
33		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,62-1,73 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 2,57 (1H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 6,61 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,28-7,30 (3H, m). ESI-MS: m/z = 349 (M+H) ⁺
34		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,79-2,00 (6H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,57 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27-7,31 (3H, m), 7,19-7,23 (2H, m). ESI-MS: m/z = 349 (M+H) ⁺
35		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,35 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,62-1,73 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,29-2,40 (5H, m), 2,58 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,01-4,09 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10-7,20 (6H, m).
36		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, J = 5,6 Hz), 1,80-2,10 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,59 (1H, s), 3,68-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,08-7,20 (6H, m).

[Tabla 5-4]

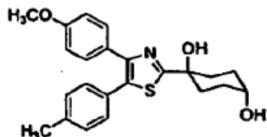
Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
37		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,48 (1H, s), 1,62-1,72 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,57 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,02-4,06 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz). ESI-MS: m/z = 399 (M+H) ⁺
38		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,79-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (3H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz). ESI-MS: m/z = 399 (M+H) ⁺
39		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,38 (1H, s), 1,64-1,74 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,58 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,06 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28-7,37 (5H, m). ESI-MS: m/z = 365 (M+H) ⁺

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
40		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,47 (1H, s), 1,79-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,59 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,82 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,27-7,36 (5H, m). ESI-MS: m/z = 365 (M+H) ⁺

(Compuesto 41 y compuesto 42)

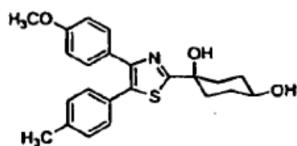
Como compuesto 41, 1-(4-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:

5



se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 42, 1-(4-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:

10



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

15 Se añadió borohidruro de sodio (36 mg, 0,943 mmoles) a una solución de 4-hidroxi-(4-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-1-ona (intermedio 83) (186 mg, 0,471 mmoles) en metanol (4,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después de ello se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 41 (42 mg, 0,106 mmoles, 23%) y el compuesto 42 (136 mg, 0,344 mmoles, 73%) como un sólido blanco, respectivamente.

20

Compuesto 41: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,53-1,57 (1H, m), 1,76-1,87 (4H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,35-2,42 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,15 (1H, br), 3,80 (3H, s), 4,10-4,14 (1H, m), 6,80-6,84 (2H, m), 7,13 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,24 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,45-7,49 (2H, m).

25

IR (KBr, cm⁻¹): 3409, 2923, 1613, 1515, 1252, 1179, 1004, 815.
ESI-MS: m/z = 396 (M+H)⁺

30

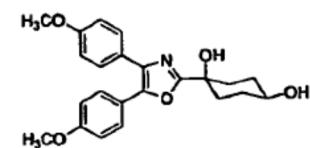
Compuesto 42: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (1H, d, J= 4,8 Hz), 1,82-1,89 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,05-2,09 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,01 (1H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 7,13 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,43-7,47 (2H, m).

IR (KBr, cm⁻¹): 3418, 2938, 1611, 1515, 1249, 1177, 1058, 816.
ESI-MS: m/z = 396 (M+H)⁺

35

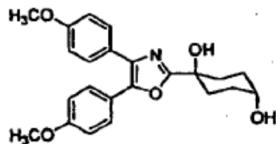
(Compuesto 43 y compuesto 44)

Como compuesto 43, 4-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



40

se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 44, 4-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió borohidruro de sodio (47 mg, 1,24 mmoles) a una solución de 4-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)-4-hidroxyciclohexan-1-ona (intermedio 82) (395 mg, 1,00 mmoles) en metanol (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua destilada al residuo, seguido por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 43 (207 mg, 0,523 mmoles, 52%) y el compuesto 44 (73 mg, 0,18 mmoles, 18%) como un sólido blanco, respectivamente.

Compuesto 43: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,49 (1H, brs), 1,78-2,13 (8H, m), 2,76 (1H, s), 3,72-3,78 (1H, m), 3,83 (6H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz).

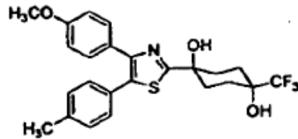
15 IR (KBr, cm^{-1}): 3364, 1615, 1599, 1520, 1500, 1302, 1252, 1176, 1069, 1053, 1028, 965, 833.
ESI-MS: m/z = 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 44: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,63-1,75 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,44-2,53 (2H, m), 2,67 (1H, s), 4,00-4,07 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz).

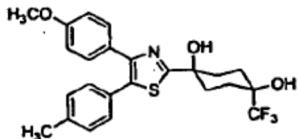
20 IR (KBr, cm^{-1}): 3356, 1613, 1600, 1520, 1503, 1254, 1182, 1033, 999, 966, 834.
ESI-MS: m/z = 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Compuesto 45 y compuesto 46)

25 Como compuesto 45, 1-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)ciclohexan-*trans*-1,4-diol:



- 30 se sintetizó por el siguiente procedimiento. Como compuesto 46, 1-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)ciclohexan-*cis*-1,4-diol:



- 35 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de 4-hidroxi-4-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-1-ona (intermedio 83) (199 mg, 0,506 mmoles) y reactivo de Ruppert (0,187 ml, 1,26 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml), se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M/tetrahidrofurano (0,051 ml, 0,051 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después de ello se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml). Se añadieron a la misma agua destilada (0,2 ml) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M/tetrahidrofurano (1,02 ml, 1,02 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua destilada a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo, seguido por lavado con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 45 (70 mg, 0,151 mmoles, 30%) y el compuesto 46 (132 mg, 0,285 mmoles, 56%) como un sólido blanco, respectivamente.

50 Compuesto 45: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,79-1,84 (2H, m), 1,90 (1H, s), 1,96-2,01 (2H, m), 2,21-2,33 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,28 (1H, s), 3,80 (3H, s), 6,80-6,84 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44-7,48 (2H, m).
IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 2940, 1610, 1515, 1494, 1442, 1310, 1245, 1175, 1035, 1005, 837, 813

ESI-MS: m/z = 464 (M+H)⁺

Compuesto 46: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,90-1,96 (2H, m), 1,97 (1H, br), 2,16-2,23 (2H, m), 2,28-2,36 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,81 (1H, br), 3,80 (3H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 7,14 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,26 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,44-7,48 (2H, m).

IR (KBr, cm⁻¹): 3419, 2940, 1611, 1515, 1443, 1290, 1250, 1175, 1120, 1066, 993, 837, 814
ESI-MS: m/z = 464 (M+H)⁺

Se sintetizaron los siguientes compuestos de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2 y el compuesto 3 anteriormente descritos.

[Tabla 6-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
47		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (1H, br), 1,64-1,73 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,55 (1H, s), 2,63 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,81 (3H, s), 4,02-4,07 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,83-6,89 (2H, m), 7,12 (4H, s), 7,19-7,28 (2H, m). ESI-MS: m/z = 393 (M+H)
48		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,41 (1H, d, J = 4,4 Hz), 1,80-2,09 (8H, m), 2,55 (1H, s), 2,63 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,69-3,83 (4H, m), 6,38 (1H, s), 6,82-6,87 (2H, m), 7,12 (4H, s), 7,17-7,28 (2H, m). ESI-MS: m/z = 393 (M+H) ⁺

[Tabla 6-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
49		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,33 (1H, br), 1,65-1,82 (4H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (5H, m), 2,43 (1H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,10-7,19 (4H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 374 (M+H) ⁺
50		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, br), 1,81-2,07 (8H, m), 2,38 (3H, s), 2,45 (1H, br), 3,70-3,80 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,09-7,18 (4H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 374 (M+H) ⁺
51		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,62-1,90 (4H, m), 2,02-2,16 (2H, m), 2,31-2,49 (3H, m), 3,83 (3H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,86-6,90 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,53-7,60 (2H, m). ESI-MS: m/z = 390 (M+H) ⁺
52		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,43 (1H, br), 1,80-2,10 (8H, m), 2,43 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 6,51 (1H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 390 (M+H) ⁺

[Tabla 6-3]

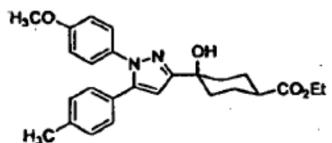
Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
53		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,32 (1H, br), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,30-2,39 (5H, m), 2,48 (1H, br), 3,89 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,88 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,93-7,02 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m). ESI-MS: m/z = 397 (M+H) ⁺
54		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,41 (1H, br), 1,80-2,08 (8H, m), 2,35 (3H, s), 2,48 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,88 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,06-7,14 (5H, m). ESI-MS: m/z = 397 (M+H) ⁺

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
55		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,63-1,84 (4H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,26 (3H, d, J= 1,6 Hz), 2,31-2,41 (2H, m), 2,51 (1H, br), 3,82 (3H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,84-6,90 (4H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,18-7,23 (2H, m). ESI-MS: m/z = 397 (M+H) ⁺
56		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,41 (1H, d, J = 4,8 Hz), 1,81-2,08 (8H, m), 2,25 (3H, d, J= 1,6 Hz), 2,51 (1H, s), 3,69-3,78 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,84-6,89 (4H, m), 7,09 (1H, t, J= 7,6 Hz), 7,17-7,24 (2H, m). ESI-MS: m/z = 397 (M+H) ⁺

(Compuesto 58)

Como compuesto 58, 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-cis-ciclohexanocarboxilato de etilo:

5



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

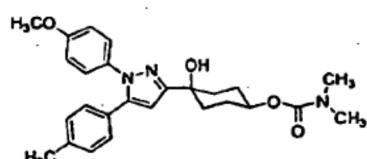
- 10 Se añadieron carbonato de potasio (41,4 mg, 0,3 mmoles) y yoduro de etilo (24,8 µl, 0,3 mmoles) a una solución de ácido 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-cis-ciclohexanocarboxílico (compuesto 16) (41,6 mg, 0,10 mmoles) en DMF (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió salmuera a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido concentrado, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por 15 cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 58 (44,1 mg, 0,10 mmoles, 97%) como un producto amorfó blanco.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J= 6,8 Hz), 1,85-2,09 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,34-2,41 (1H, m), 2,59 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, q, J= 6,8 Hz), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, d, J= 8,8 Hz).
ESI-MS: m/z = 435 (M+H)⁺

Se sintetizaron profármacos de compuesto 3 descrito anteriormente (compuestos 59 a 70).

(Compuesto 59)

- 25 Como compuesto 59, dimetilcarbamato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-cis-ciclohexilo (compuesto 59):



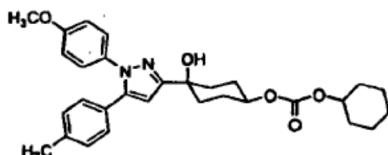
- 30 30 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-cis-1,4-diol (compuesto 3) (230 mg, 0,60 mmoles) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se agitó durante 10 minutos con enfriamiento en hielo. Se añadió hidruro de 35 sodio (26,4 mg, 0,66 mmoles) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió a la misma gota a gota cloruro de dimetilcarbamilo (84 µl, 0,9 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Despues de ello, se añadió salmuera a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en 40 columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 59 (95,6 mg, 0,21 mmoles, 35%) como un producto amarillo pálido.

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,93-2,04 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,71 (1H, s), 2,92 (6H, s), 3,80 (3H, s), 4,73-4,79 (1H, m), 6,37 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, J= 8,8 Hz).
ESI-MS: m/z = 450 (M+H)⁺

(Compuesto 60)

Como compuesto 60, carbonato de ciclohexilo 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo
 5 (Compuesto 60):



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

10 Una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (250 mg, 0,66 mmoles) en tetrahidrofurano (2,2 ml) se enfrió en hielo, y se añadió hidruro de sodio (63,4 mg, 1,45 mmoles) a la misma, seguido por agitación de la mezcla resultante a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió después carbonato de ciclohexilo 1-yodoetilo (354 mg, 1,18 mmoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió salmuera a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 60 (161 mg, 0,29 mmoles, 44%) como un producto amorfó blanco.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23-1,28 (4H, m), 1,31-1,40 (2H, m), 1,44-1,56 (4H, m), 1,70-1,79 (4H, m), 1,93-2,08 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,82 (1H, s), 3,79 (3H, s), 4,57-4,64 (1H, m), 4,67-4,71 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,08-7,08 (4H, m), 7,19 (2H, J = 8,4 Hz).

25 ESI-MS: *m/z* = 505 (M+H)⁺

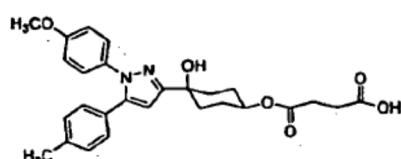
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los anteriormente descritos compuesto 59 y compuesto 60.

[Tabla 7]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
61		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,97-2,09 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,62 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 8,0 Hz), 4,69-4,71 (1H, m), 6,37 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, J = 8,8 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 451 (M+H) ⁺
62		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,21 (9H, s), 1,92-2,06 (9H, m), 2,33 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,80-4,86 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, J = 8,4 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 463 (M+H) ⁺

(Compuesto 63)

Como compuesto 63, el éster mono-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexílico del ácido succínico:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

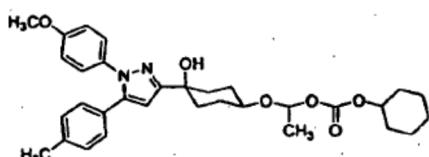
40 Se añadió hidruro de sodio (63,4 mg, 1,45 mmoles) a una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (250 mg, 0,66 mmoles) en DMF (3,3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la misma anhídrido succínico (99 mg, 0,99 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Después de ello, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando sulfato

de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 63 (87,0 mg, 0,18 mmoles, 28%) como un producto amorfo blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,86-1,88 (2H, m), 1,96-2,02 (4H, m), 2,08-2,11 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,58-2,64 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,82-4,88 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J= 8.0$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,18 (2H, $J= 8.0$ Hz). ESI-MS: $m/z = 479 (\text{M}+\text{H})^+$

(Compuesto 64)

10 Como compuesto 64, carbonato de ciclohexilo (4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexiloxi)etilo:



15 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

20 Se añadieron carbonato de ciclohexilo 1-yodoetilo (567 mg, 1,90 mmoles), diisopropiletilamina (460 μl , 2,64 mmoles) y cloruro de plata (273 mg, 1,90 mmoles) a una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (400 mg, 1,05 mmoles) en dicloroetano (5,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la solución de reacción se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y después de ello la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 64 (31,9 mg, 0,058 mmoles, 5,1%) como un producto amorfo blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,15-1,34 (9H, m), 1,48-1,65 (4H, m), 1,83-1,98 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,49 (1H, s), 3,52-3,58 (1H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,92 (1H, q, $J= 5.2$ Hz), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J= 8.8$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,19 (2H, $J= 8.8$ Hz). ESI-MS: $m/z = 549 (\text{M}+\text{H})^+$

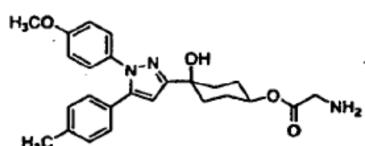
35 Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los anteriormente descritos compuesto 59 y compuesto 60.

[Tabla 8]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
65		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J= 5.0$ Hz), 1,33 (3H, d, $J= 4.8$ Hz), 1,86-2,01 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,49 (1H, s), 3,49-3,53 (1H, m), 3,65-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,84 (1H, q, $J= 4.8$ Hz), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J= 8.0$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,19 (2H, $J= 8.0$ Hz). ESI-MS: $m/z = 495 (\text{M}+\text{H})^+$
66		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (9H, s), 1,89-2,00 (6H, m), 2,05-2,08 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,48 (1H, s), 3,67-3,71 (1H, m), 3,81 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J= 9.2$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,19 (2H, $J= 9.2$ Hz). ESI-MS: $m/z = 493 (\text{M}+\text{H})^+$

(Compuesto 67)

40 Como compuesto 67, 2-aminoacetato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de 2-benciloxicarbonilaminoacetato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (intermedio 57) (33,2 mg, 0,058 mmoles) en metanol (2,0 ml), se añadió paladio al 10%/carbono (6,16 mg, 50% en peso) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto 67 (18,4 mg, 0,042 mmoles, 73%) como un producto amorofo incoloro.

¹⁰ ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,58-1,82 (2H, m), 1,88-2,12 (9H, m), 2,33 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,88-4,94 (1H, m), 6,37 (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,09-7,11 (4H, m), 7,18-7,22 (2H, m).
ESI-MS: *m/z* = 436 (M+H)⁺

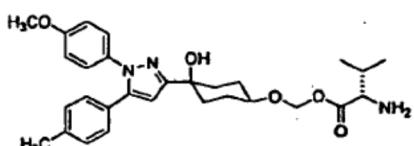
¹⁵ Se sintetizó el siguiente compuesto de la misma manera que en la síntesis del compuesto 67 como se describe anteriormente.

[Tabla 9]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
68		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,93 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,00 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,90-2,10 (9H, m), 2,34 (3H, s), 3,31 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 3,81 (3H, s), 4,88-4,94 (1H, s), 6,36, (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,09-7,11 (4H, m), 7,18-7,22 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 460 (M-OH) ⁺

(Compuesto 69)

²⁰ Como compuesto 69, 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo:



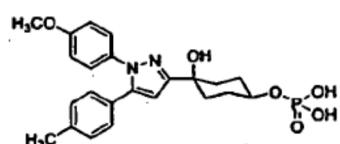
²⁵ se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución mezclada de 2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutanoato de (S)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo(metilo) (intermedio 59) (122 mg, 0,190 mmoles) en dioxano/etanol (2,00 ml/2,00 ml), se añadieron 2,2'-bipiridilo (15,0 mg, 0,096 mmoles) y paladio al 10%/carbono (49,0 mg, 40% en peso) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto 69 (38,6 mg, 0,076 mmoles, 40%) como un producto amorofo incoloro.

³⁵ ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,92 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,02 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,90-2,12 (9H, m), 2,34 (3H, s), 3,32-3,34 (1H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 3,81 (3H, s), 5,41 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 5,47 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 6,38, (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,09-7,12 (4H, m), 7,18-7,22 (2H, m).
ESI-MS: *m/z* = 490 (M-OH)⁺

⁴⁰ (Compuesto 70)

Como compuesto 70, dihidrogenofosfato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo:



⁴⁵ se sintetizó por el siguiente procedimiento.

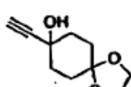
⁵⁰ A una solución mezclada de fosfato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (intermedio 60) (251 mg, 0,393 mmoles), metanol (2,6 ml) y acetato de etilo (2,6 ml), se añadió paladio al

10%/carbono (41,8 mg, 50% en peso), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de diclorometano/éter dietílico para obtener el compuesto 70 (97,2 mg, 0,212 mmoles, 54%) como un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,68-1,98 (8H, m), 2,28 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,13 (1H, br), 4,92 (1H, br), 6,53 (1H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,08-7,17 (6H, m).
ESI-MS: *m/z* = 459 (M+H)⁺

10 (Intermedio 1)

Como intermedio 1, 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



15 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

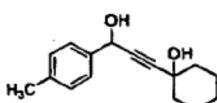
A una solución de trimetilsililacetileno (27,1 ml, 0,192 moles) en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió gota a gota *n*-butillitio 2,77 M (una solución en *n*-hexano, 69,3 ml, 0,192 moles) a -76°C durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de ello, una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (25,0 g, 0,160 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota a la misma a -74°C durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se echó en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida.

25 Se añadió metanol (320 ml) al residuo para disolverlo, y se añadió al mismo carbonato de potasio (55,3 g, 0,400 moles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 1 (29,1 g, 0,160 moles, 100%) como un sólido blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,75-2,03 (9H, m), 2,49 (1H, m), 3,95 (4H, s).
ESI-MS: *m/z* = 165 (M-OH)⁺

35 (Intermedio 2)

Como intermedio 2, 1-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)ciclohexanol:



40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

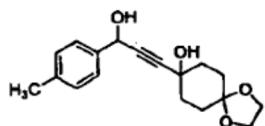
A una solución de 1-etinilciclohexanol (500 mg, 4,02 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió *n*-butillitio 2,77 M (una solución en *n*-hexano, 3,6 ml, 9,90 mmoles) gota a gota a -78°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió *p*-tolualdehído (0,52 ml, 4,40 mmoles) a -78°C, y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente con agitación. Se añadieron agua destilada y ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción para acidificarla, y después de ello la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 2 (598 mg, 2,44 mmoles, 61%) como un sólido amarillo pálido.

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,30 (1H, m), 1,47-1,74 (7H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,08 (1H, brs), 2,22 (1H, brs), 2,36 (3H, s), 5,47 (1H, s), 7,19 (2H, d, *J*= 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J*= 8,0 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 227 (M-OH)⁺

50 (Intermedio 3)

Como intermedio 3, 8-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:

55 60



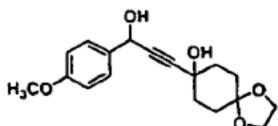
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (15,0 g, 82,3 mmoles) en tetrahidrofurano (165 ml), se añadió *n*-butillitio 2,77 M (una solución en *n*-hexano, 62,4 ml, 172,9 mmoles) gota a gota a -72° durante 25 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió *p*-tolualdehído (10,2 ml, 86,4 mmoles) gota a gota a la misma a -72°C durante 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de ello se echó en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 3 (17,7 g, 58,5 mmoles, 71%) como un producto amorf.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,85 (4H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,55 (1H, s), 2,78 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,93 (4H, s), 5,44 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz).
ESI-MS: m/z = 285 (M-OH^+)

(Intermedio 4)

20 Como intermedio 4, 8-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



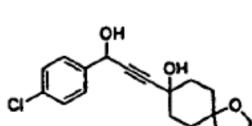
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

25 A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (5,02 g, 27,6 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió *n*-butillitio 2,63 M (una solución en *n*-hexano, 22,0 ml, 57,9 mmoles) gota a gota a -72° durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A continuación, se añadió 4-metoxialdehído (3,52 ml, 28,9 mmoles) gota a gota a la misma a -72°C durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de ello se echó en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 4 (7,46 g, 23,4 mmoles, 85%) como un producto amorf.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73-1,85 (4H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 2,32 (1H, s), 2,52 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,81 (3H, s), 3,94 (4H, s), 5,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz).

(Intermedio 5)

40 Como intermedio 5, 8-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

45 A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (5,03 g, 27,6 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió *n*-butillitio 2,63 M (una solución en *n*-hexano, 22,1 ml, 57,9 mmoles) gota a gota a -72° durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A continuación, se añadió 4-clorobenzaldehído (4,06 g, 28,9 mmoles) gota a gota a la misma a -72°C durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de ello se echó en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución de reacción

se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 5 (8,13 g, 25,2 mmoles, 91%) como un producto amorfó.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (4H, m), 1,86-1,90 (4H, m), 3,55 (1H, s), 3,90 (4H, s), 4,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,41 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos de la misma manera que en la síntesis de los intermedios 1 a 5 anteriormente mencionados.

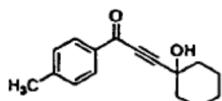
10

[Tabla 10]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
6		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,71-1,84 (4H, m), 1,88-2,03 (4H, m), 2,65-3,31 (2H, m), 3,91 (4H, s), 5,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz). ESI-MS: m/z = 271 (M-OH^+)
7		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,63 (1H, s), 1,75-1,83 (4H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,62 (1H, s), 3,94 (4H, s), 5,56 (1H, s), 7,64 (4H, s). ESI-MS: m/z = 339 (M-OH^+)

(Intermedio 8)

15

Como intermedio 8, 3-(1-hidroxiciclohexil)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona:

se sintetizó por el siguiente procedimiento.

20

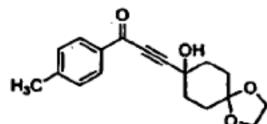
Se añadió dióxido de manganeso (1,15 g, 13,2 mmoles) a una solución de 1-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)ciclohexanol (intermedio 2) (593 mg, 2,42 mmoles) en diclorometano (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 8 (534 mg, 2,20 mmoles, 91%) como un producto oleaginoso amarillo pálido.

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28-1,39 (1H, m), 1,55-1,84 (7H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,23 (1H, brs), 2,43 (3H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,0 Hz).

30

(Intermedio 9)

Como intermedio 9, 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona:

35

se sintetizó por el siguiente procedimiento.

40

Se añadió dióxido de manganeso (29,6 g, 289 mmoles) a una solución de 8-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 3) (17,5 g, 57,9 mmoles) en diclorometano (289 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 9 (14,3 g, 47,6 mmoles, 82%) como un producto oleaginoso.

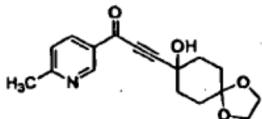
45

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,79-1,85 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,04-2,15 (4H, m), 2,20 (1H, s), 2,43 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,0 Hz).

ESI-MS: m/z = 284 (M-OH^+)

(Intermedio 10)

Como intermedio 10, 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(6-metilpiridin-3-il)-2-propin-1-ona:



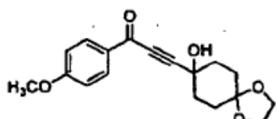
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

5 A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (592 mg, 3,25 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml), se añadió *n*-butillitio 2,63 M (una solución en *n*-hexano, 2,6 ml, 6,82 mmoles) gota a gota a -78° durante 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-6-metilnicotinamida (614,5 mg, 3,41 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a la misma a -78°C durante 20 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de ello se echó en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 10 (626,3 mg, 2,08 mmoles, 65%) como un sólido amarillo pálido.

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,76-1,83 (2H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,12-2,19 (2H, m), 2,30 (1H, s), 2,66 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,29 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,22 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz), 9,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 284 (M-OH)⁺

15 (Intermedio 11)

Como intermedio 11, 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-2-propin-1-ona:



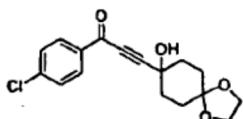
20 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

25 Se añadió dióxido de manganeso (9,69 g, 112 mmoles) a una solución de 8-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 4) (7,10 g, 22,3 mmoles) en diclorometano (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 11 (5,45 g, 17,2 mmoles, 77%) como un producto oleaginoso.

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,93 (4H, m), 2,03-2,17 (4H, m), 2,27 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,97 (4H, s), 6,95 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 8,08 (2H, d, *J* = 9,0 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 299 (M-OH)⁺

35 (Intermedio 12)

40 Como intermedio 12, 1-(4-clorofenil)-3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2-propin-1-ona:



45 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

50 Se añadió dióxido de manganeso (10,4 g, 119 mmoles) a una solución de 8-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 5) (7,70 g, 23,9 mmoles) en diclorometano (120 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 12 (5,45 g, 17,0 mmoles, 71%) como un producto oleaginoso.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77-1,94 (4H, m), 2,04-2,19 (4H, m), 2,15 (1H, s), 3,98 (4H, s), 7,47 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,04 (2H, d, *J* = 8,5 Hz).

ESI-MS: m/z = 303 (M-OH)⁺

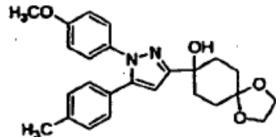
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los intermedios 8 a 12 anteriormente descritos.

[Tabla 11]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,78-1,94 (4H, m), 2,04-2,20 (4H, m), 2,33 (1H, s), 3,97 (4H, s), 7,49 (2H, t, J= 7,2 Hz), 7,62 (1H, t, J= 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, J= 7,2 Hz). ESI-MS: m/z = 269 (M-OH) ⁺
14		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,81-1,84 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,09-2,17 (4H, m), 2,38 (1H, s), 3,98 (4H, s), 7,76 (2H, d, J= 8,0 Hz), 8,21 (2H, d, J= 8,0 Hz).
15		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,76-1,95 (4H, m), 2,04-2,20 (5H, m), 2,36 (3H, d, J= 2,0 Hz), 3,97 (4H, s), 7,31 (1H, t, J= 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J= 10,0 Hz), 7,81 (1H, d, J= 8,0 Hz). ESI-MS: m/z = 319 (M+H) ⁺
16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,75-1,96 (4H, m), 2,03-2,25 (4H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 3,98 (4H, s), 7,77-7,82 (2H, m), 8,16-8,23 (2H, m). ESI-MS: m/z = 312 (M+H) ⁺
17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,78-1,94 (4H, m), 2,03-2,19 (4H, m), 2,27 (1H, br), 2,72 (2H, q, J= 7,6 Hz), 3,98 (4H, s), 7,30 (2H, d, J= 8,4 Hz), 8,03 (2H, d, J= 8,4 Hz). ESI-MS: m/z = 315 (M+H) ⁺

(Intermedio 18)

Como intermedio 18, 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



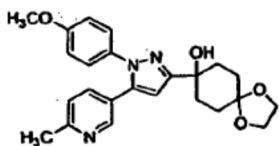
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Se añadió trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmoles) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4metoxifenilhidracina (7,35 g, 42,1 mmoles) en etanol (76,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(p-tolil)-2-propin-1-ona (intermedio 9) (11,5 g, 38,3 mmoles) en etanol (76,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 18 (14,7 g, 35,0 mmoles, 91%) como un producto amorfó.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71-1,74 (2H, m), 1,99-2,25 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,71 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,96-4,01 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,09 (4H, s), 7,21 (2H, d, J= 8,0 Hz). ESI-MS: m/z = 421 (M+H)⁺

(Intermedio 19)

Como intermedio 19, 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



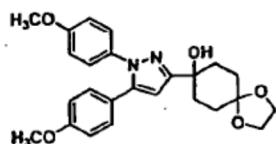
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió trietilamina (286 μ l, 2,06 mmoles) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (359 mg, 2,06 mmoles) en etanol (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Ala solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(6-metilpiridin-3-il)-2-propin-1-ona (intermedio 10) (563,7 mg, 1,87 mmoles) en etanol (5,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 19 (177 mg, 0,42 mmoles, 22%) como un producto amorfó.

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,75 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,65 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,47 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 2,2, 8,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz).
ESI-MS: m/z = 422 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- 20 (Intermedio 20)

Como intermedio 20, 8-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



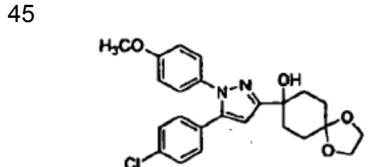
- 25 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- Una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (470 mg, 2,69 mmoles) y trietilamina (0,74 ml, 5,41 mmoles) en etanol (4,5 ml) se añadió a una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-2-propin-1-ona (intermedio 11) (700 mg, 2,24 mmoles) en etanol (4,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua destilada al residuo, seguido por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 20 (864 mg, 1,98 mmoles, 88%) como un producto amorfo blanco.

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,77 (2H, m), 1,96-2,26 (6H, m), 2,70 (1H, brs), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-4,04 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz).
35 ESI-MS: m/z = 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 21)

Como intermedio 21, 8-(5-(4-clorofenol)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

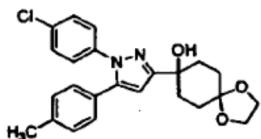
- 45 50 Se añadió trietilamina (0,730 ml, 5,24 mmoles) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (457 mg, 2,62 mmoles) en etanol (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30

5 minutos. A solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 1-(4-clorofenil)-3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2-propin-1-ona (intermedio 12) (700 mg, 2,18 mmoles) en etanol (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 21 (756 mg, 1,71 mmoles, 79%) como un producto amorf.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,69-1,76 (2H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,66 (1H, brs), 3,82 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,43 (1H, s), 6,85-6,87 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,27 (2H, m).
ESI-MS: m/z = 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Intermedio 22)

15 Como intermedio 22, 8-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



20 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

25 Se añadió trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmoles) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-clorofenilhidracina (418 mg, 2,33 mmoles) en etanol (4,8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona (intermedio 9) (698 mg, 2,32 mmoles) en etanol (4,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 22 (948 mg, 2,23 mmoles, rendimiento: 96%) como un producto amoro.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,71-1,75 (2H, m), 1,98-2,14 (4H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,62 (1H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22-7,30 (4H, m).
ESI-MS: m/z = 407 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$

35 Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en los intermedios 18 a 22 anteriormente descritos.

[Tabla 12-1]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuestos
23		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,69-1,76 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 1,96-2,23 (4H, m), 2,63 (1H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,32 (4H, m). ESI-MS: m/z = 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,14 (4H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,68 (1H, s), 3,95-4,02 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,13-7,15 (2H, m), 7,25-7,37 (7H, m). ESI-MS: m/z = 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
25		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,70 (1H, s), 3,95-4,02 (4H, m), 6,40 (1H, s), 7,08-7,11 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz). ESI-MS: m/z = 387 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$
26		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,71-1,77 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,69 (1H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,42 (1H, s), 7,09-7,11 (4H, m), 7,26-7,35 (5H, m). ESI-MS: m/z = 373 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$

[Tabla 12-2]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
27		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,60 (2H, m), 1,73 (2H, d, J= 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, J= 3,4, 12,8 Hz), 2,22 (2H, td, J= 3,9, 12,4 Hz), 3,80 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,44 (1H, s), 6,83-6,85 (2H, m), 7,18-7,22 (4H, m), 7,26-7,30 (3H, m).
28		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, J= 12,0 Hz), 2,01 (2H, d, J= 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, J= 3,2 Hz), 2,22 (2H, td, J= 3,2, J= 12,4 Hz), 2,24 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,44 (1H, s), 7,12 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,21-7,23 (2H, m), 7,27-7,30 (3H, m). ESI-MS: m/z = 391 (M+H) ⁺
29		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, J= 12,4 Hz), 1,99 (2H, d, J= 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, J = 3,2, 12,4 Hz), 2,21 (2H, td, J= 3,6, 12,4 Hz), 2,25 (3H, s), 2,73 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,82 (2H, m), 7,09-7,18 (6H, m). ESI-MS: m/z = 421 (M+H) ⁺

[Tabla 12-3]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
30		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,01 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, J = 3,2, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, J = 3,2, 12,4 Hz), 2,64 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, J= 8,8 Hz). ESI-MS: m/z = 441 (M+H) ⁺
31		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 2,10 (2H, td, J = 4,0, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, J = 3,6, 12,4 Hz), 2,71 (1H, s); 3,80 (3H, s), 3,92-4,03 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,22-7,35 (5H, m).
32		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,71-1,74 (4H, m), 1,96-2,16 (4H, m), 2,87 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-4,01 (4H, m), 6,52 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, J= 8,0 Hz).
33		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,69-1,76 (2H, m), 1,98-2,26 (6H, m), 2,63 (2H, q, J= 7,6 Hz), 2,69 (1H, br), 3,81 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,82-6,87 (2H, m), 7,12 (4H, s), 7,19-7,24 (2H, m). ESI-MS: m/z = 425 (M+H) ⁺

5

[Tabla 12-4]

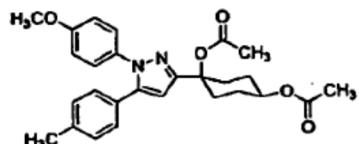
Intermedio	Formula estructural	Datos del compuesto
34		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,68-1,77 (2H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,64 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,87 (1H, t, J= 8,8 Hz), 6,94-7,01 (1H, m), 7,07-7,13 (5H, m). ESI-MS: m/z = 425 (M+H) ⁺
35		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,77 (2H, m), 1,97-2,28 (9H, m), 2,64 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,83-6,89 (4H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,18-7,27 (2H, m). ESI-MS: m/z = 439 (M+H) ⁺
36		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,78 (2H, m), 1,97-2,27 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,54 (1H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,09-7,20 (4H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m). ESI-MS: m/z = 416 (M+H) ⁺

Intermedio	Formula estructural	Datos del compuesto
37		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,76 (2H, m), 1,97-2,26 (6H, m), 2,56 (1H, br), 3,83 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,52 (1H, s), 6,84-6,90 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m). ESI-MS: m/z = 432 (M+H) ⁺

(Intermedio 38)

Como intermedio 38, diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-cis-1,4-diilo:

5

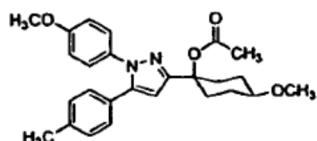


se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 10 Se añadieron anhídrido acético (0,187 ml, 1,98 mmoles), piridina (0,192 ml, 2,38 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmoles) a una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-cis-1,4-diol (compuesto 3) (300 mg, 0,793 mmoles) en diclorometano (2,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. De nuevo, se añadió 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmoles) a la misma, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 38 (297 mg, 0,642 mmoles, 81%) como un sólido blanco.
- 15 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,74-1,82 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01-2,08 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,70-2,77 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,80-4,89 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,83 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, J= 8,8 Hz).
ESI-MS: m/z = 463 (M+H)⁺

25 (Intermedio 39)

Como intermedio 39, acetato de c-4-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-r-1-ilo:



30

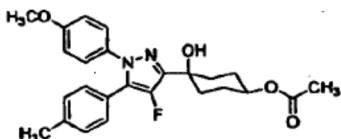
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 35 A una solución de acetato de c-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-r-1-ilo (intermedio 84) (0,150 g, 0,357 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml), se añadieron hidruro de sodio al 55% (23,4 mg, 0,535 mmoles) y yoduro de metilo (29,0 μ l, 0,464 mmoles) con agitación con enfriamiento en hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió agua con enfriamiento en hielo para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 39 (124 mg, 0,284 mmoles, 80%) como un sólido blanco.

- 40 45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60-1,68 (2H, m), 1,94-2,03 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,69-2,76 (2H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, J= 8,8 Hz).
ESI-MS: m/z = 435 (M+H)⁺

(Intermedio 40)

Como intermedio 40, acetato de 4-(4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-c-4-hidroxi-ciclohexan-r-1-ilo:



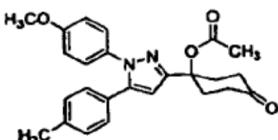
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

5 Se añadió Selectfluor™ (120 mg, 0,340 mmoles) a una solución de acetato de c-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (compuesto 12) (130 mg, 0,309 mmoles) en acetonitrilo (3,09 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 40 (61 mg, 0,140 mmoles, 45%) como un producto amarillo pálido.

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,89-2,15 (11H, m), 2,35 (3H, m), 2,73 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,82-4,89 (1H, m), 6,84-6,86 (2H, m), 7,10-7,18 (6H, m).
15 ESI-MS: m/z = 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 41)

20 Como intermedio 41, acetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-ciclohexan-1-ilo:



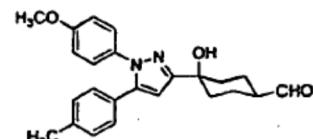
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

25 Se añadió reactivo de Dess-Martin (172 mg, 0,405 mmoles) a una solución de acetato de c-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (intermedio 84) (142 mg, 0,338 mmoles) en diclorometano (3,38 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 41 (120 mg, 0,287 mmoles, 85%) como un producto amarillo blanco.

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,44-2,52 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz).
35 ESI-MS: m/z = 419 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 42)

Como intermedio 42, c-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexan-*r*-1-carbaldehído:



40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

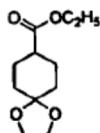
45 A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (546,3 mg, 1,59 mmoles) en tetrahidrofurano (1,3 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (178,7 mg, 1,59 mmoles) a -40°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. Una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (compuesto 4) (200 mg, 0,53 mmoles) en tetrahidrofurano (1,35 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -40°C, y después de ello la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Se añadió agua destilada a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 42 (87,5 mg, 0,23 mmoles, 42%) como un producto oleaginoso incoloro.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,88-1,96 (6H, m), 2,09-2,11 (2H, m), 2,25-2,36 (5H, m), 3,80 (3H, s), 6,39 (1H, s),
6,84 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,09-7,14 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 9,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 391$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 43)

10 Como intermedio 43, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo:



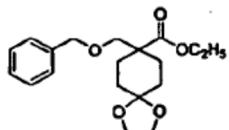
15 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

15 Se añadieron etilenglicol (3,6 ml, 64,6 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (1,12 g, 5,88 mmoles) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (10,0 g, 58,8 mmoles) en tolueno (196 ml), y la solución obtenida se calentó a reflujo a 150°C. La solución resultante se agitó durante 18 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 43 (12,3 g, 57,4 mmoles, 98%) como un producto oleaginoso incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J= 7,2$ Hz), 1,51-1,61 (2H, m), 1,75-1,86 (4H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,29-
2,38 (1H, s), 3,95 (4H, s), 4,13 (2H, q, $J= 7,2$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 215$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 44)

30 Como intermedio 44, 8-(bencilogimetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo:



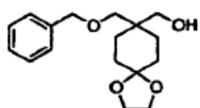
35 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

35 A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo (intermedio 43) (500 mg, 2,33 mmoles) en tetrahidrofurano (7,8 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M (una solución en tolueno, 4,67 ml, 2,33 mmoles) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Despues de ello, se añadió a la misma éter bencilclorometílico (0,379 ml, 2,45 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se extrajo con éter, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 44 (279 mg, 0,834 mmoles, 36%) como un producto oleaginoso incoloro.

50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J= 7,2$ Hz), 1,52-1,68 (6H, m), 2,16-2,23 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,88-3,96 (4H, m), 4,17 (2H, q, $J= 7,2$ Hz), 4,49 (2H, s), 7,25-7,39 (5H, m).
ESI-MS: $m/z = 335$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 45)

55 Como intermedio 45, (8-(bencilogimetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 A una solución de 8-(benciloximetyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo (intermedio 44) (279 mg, 0,834 mmoles) en tetrahidrofurano (4,2 ml), se añadió borohidruro de litio (91,0 mg, 4,17 mmoles) con agitación con enfriamiento en hielo, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 45 (183 mg, 0,625 mmoles, 75%) como un producto oleaginoso incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48-1,66 (8H, m), 2,76 (1H, t, J= 6,0 Hz), 3,43 (2H, s), 3,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 3,91-3,95 (4H, m), 4,52 (2H, s), 7,27-7,38 (5H, m).

15 ESI-MS: *m/z* = 293 (M+H)⁺

(Intermedio 46)

Como intermedio 46, 8-(benciloximetyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboaldehído:

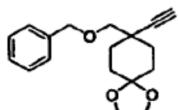
- 20
- 25 A una solución de (8-(benciloximetyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol (intermedio 45) (183 mg, 0,625 mmoles) en DMSO (2,1 ml), se añadieron complejo trióxido de azufre al 50%-piridina (596 mg, 1,87 mmoles) y trietilamina (0,522 ml, 3,75 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico al 20%, una solución satura de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 46 (172 mg, 0,592 mmoles, 95%) como un producto oleaginoso incoloro.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,55-1,67 (6H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,90-3,95 (4H, m), 4,47 (2H, s), 7,25-7,36 (5H, m), 9,60 (1H, s).

ESI-MS: *m/z* = 291 (M+H)⁺

(Intermedio 47)

- 40 Como intermedio 47, 8-(benciloximetyl)-8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano:



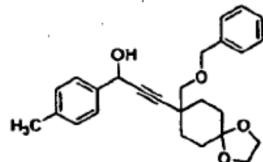
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 45 A una solución de 8-(benciloximetyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboaldehído (intermedio 46) (100 mg, 0,344 mmoles) en metanol (5,2 ml), se añadieron carbonato de potasio (143 mg, 1,03 mmoles) y dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (165 mg, 0,861 mmoles) con agitación con enfriamiento en hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 47 (88,9 mg, 0,310 mmoles, 90%) como un producto oleaginoso incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52-1,71 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,19 (1H, s), 3,38 (2H, s), 3,89-3,99 (4H, s), 4,61 (2H, s), 7,25-7,37 (5H, m).
ESI-MS: m/z = 287 (M+H)⁺

5 (Intermedio 48)

Como intermedio 48, 3-(8-(bencilogimetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(p-tolil)propin-1-ol:



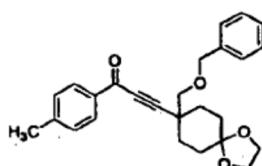
10 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-(bencilogimetil)-8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (intermedio 47) (393 mg, 1,37 mmoles) en tetrahidrofurano (4,6 ml), se añadió n-butillitio 2,6 M (una solución en hexano, 0,555 ml, 1,44 mmoles) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Además, se añadió a la misma 4-metilbenzaldehído (0,178 ml, 1,51 mmoles), y después de ello la mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 48 (459 mg, 1,13 mmoles, 82%) como un compuesto oleaginoso incoloro.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,71 (4H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,23 (1H, brs), 2,34 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,89-3,98 (4H, m), 4,59 (2H, m), 5,44 (1H, d, J= 5,2 Hz), 7,15 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,43 (2H, d, J= 8,0 Hz).
20 ESI-MS: m/z = 407 (M+H)⁺

(Intermedio 49)

25 Como intermedio 49, 3-(8-(bencilogimetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(p-tolil)propin-1-ona:



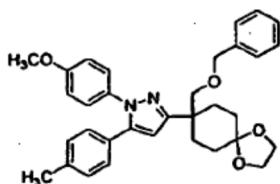
30 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

35 Se añadió dióxido de manganeso (625 mg, 7,19 mmoles) a una solución de 3-(8-(bencilogimetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(p-tolil)propin-1-ol (intermedio 48) (585 mg, 1,44 mmoles) en diclorometano (7,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y después de ello el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 49 (540 mg, 1,33 mmoles, 93%) como un compuesto oleaginoso incoloro.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71-1,80 (4H, m), 1,97-2,03 (4H, m), 2,41 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,91-4,00 (4H, m), 4,63 (2H, m), 7,21 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 8,03 (2H, d, J= 8,0 Hz).
45 ESI-MS: m/z = 405 (M+H)⁺

(Intermedio 50)

50 Como intermedio 50, 3-(8-(bencilogimetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol:



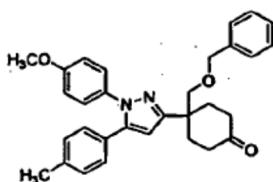
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió trietilamina (0,447 ml, 3,20 mmoles) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (280 mg, 1,60 mmoles) en etanol (2,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-(benciloximethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ona (intermedio 49) (540 mg, 1,33 mmoles) en etanol (2,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 50 (458 mg, 0,872 mmoles, 65%) como un producto amorpho blanco.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,27-2,35 (5H, m), 3,50 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,90-3,99 (4H, m), 4,49 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,80-6,85 (2H, m), 7,06-7,31 (11H, m). ESI-MS: *m/z* = 525 (M+H)⁺

20 (Intermedio 51)

Como intermedio 51, 4-(benciloximethyl)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona:



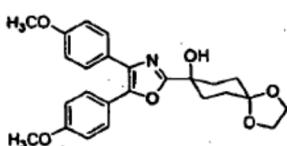
- 25 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de 3-(8-(benciloximethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol (intermedio 50) (458 mg, 0,872 mmoles) en tetrahidrofurano (2,2 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió gota a gota a la misma una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% a 0°C hasta que se volvió básica, seguido por la extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 51 (387 mg, 0,804 mmoles, 92%) como un producto amorpho blanco.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,11-2,21 (2H1, m), 2,31-2,39 (5H, m), 2,52-2,68 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,51 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,83-6,88 (2H, m), 7,08-7,34 (11H, m). ESI-MS: *m/z* = 481 (M+H)⁺

35 (Intermedio 52)

Como intermedio 52, 8-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol)-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



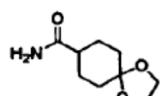
- 40 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de 2-cloro-1,4-bis(4-metoxifenil)oxazol (1,01 g, 3,20 mmoles) en tetrahidrofurano (32 ml), que se había sintetizado por el método de producción bien conocido (documento WO 07/111323), se añadió 1,09 M del complejo borano -tetrahidrofurano (4,0 ml, 4,36 mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió *n*-butillitio 2,66 M (1,47 ml, mmoles) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió 1,4-ciclohexanodiona monoetilencetal (524 mg, 3,36 mmoles), y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente con agitación. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M para acidificarla, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 52 (844 mg, 1,92 mmoles, 60%) como un producto amorfó amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71-1,80 (2H, m), 2,01-2,11 (4H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 2,76 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,99 (4H, dd, J=Hz), 6,89 (2H, d, J= 8,8 Hz), 6,90 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J= 8,8 Hz).

(Intermedio 53)

Como intermedio 53, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxiamida:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

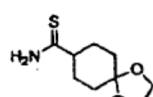
Se añadieron trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmoles) y cloroformiato de *n*-propilo a 0°C a una solución de ácido 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxílico (823 mg, 4,42 mmoles) en tetrahidrofurano (22 ml), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Despues de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió amoniaco acuoso al 28% (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó de la solución de reacción, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 53 (694 mg, 3,75 mmoles, 85%) como un producto amorfó incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,53-1,61 (2H, m), 1,72-1,86 (4H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 3,95 (4H, s), 5,29 (1H, brs), 5,46 (1H, brs).

ESI-MS: *m/z* = 186 (M+H)⁺

(Intermedio 54)

Como intermedio 54, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbotioamida:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

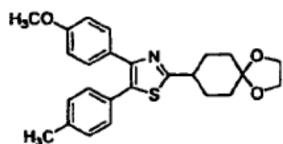
Se añadió reactivo de Lawesson (337 mg, 0,834 mmoles) a una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxiamida (intermedio 53) (281 mg, 1,52 mmoles) en tolueno (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1 hora y despues se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió metanol a la solución de reacción, y la solución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 54 (147 mg, 0,730 mmoles, 48%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,57-1,66 (2H, m), 1,79-1,90 (4H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 3,96 (4H, s), 6,89 (1H, brs), 7,46 (1H, brs).

ESI-MS: *m/z* = 202 (M+H)⁺

(Intermedio 55)

Como intermedio 55, 8-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

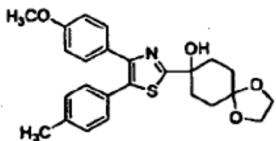
- 5 Una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboamida (intermedio 54) (389 mg, 1,93 mmoles) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-2-(*p*-tolil)etanona (588 mg, 1,84 mmoles) en acetonitrilo (9,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 55 (630 mg, 1,49 mmoles, 81%) como un producto amorfo incoloro.
- 10

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,76 (2H, m), 1,88-1,98 (4H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 2,35 (3H, s), 3,05-3,13 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,99 (4H, s), 6,79-6,82 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43-7,46 (2H, m). ESI-MS: m/z = 422 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 56)

Como intermedio 56, 8-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:

20



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

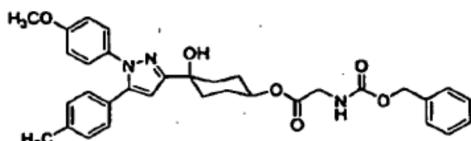
- 25 A una solución de 8-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (intermedio 55) (734 mg, 1,74 mmoles) en tetrahidrofurano (8,7 ml), se añadió una solución 1,63 M de *n*-butillitio /*n*-hexano (1,17 ml) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se añadió a -78°C a una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (546 mg, 2,09 mmoles) en tetrahidrofurano (8,7 ml), y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente con agitación. Se añadió agua destilada a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 56 (417 mg, 0,954 mmoles, 55%) como un producto amorfo incoloro.
- 30

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73-1,79 (2H, m), 2,03-2,10 (4H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,78 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,97-4,02 (4H, m), 6,88-6,92 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,58 (2H, m). ESI-MS: m/z = 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Intermedio 57)

40

Como intermedio 57, 2-benciloxicarbonilaminoacetato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo:



45

se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- Se añadieron trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmoles), ácido 2-benciloxicarbonilaminoacético (46,2 mg, 0,241 mmoles), clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,2 mg, 0,241 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (15,4 mg, 0,100 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (76,0 mg, 0,201 mmoles) en diclorometano (2,00 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas. Se añadió agua destilada a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a

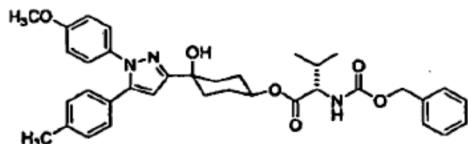
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 57 (33,2 mg, 0,058 mmoles, 29%) como un producto amorfó incoloro.

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,91-2,07 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,75 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,98-3,99 (2H, m), 4,89-4,94 (1H, m), 5,14 (2H, s), 5,33-5,35 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,82-6,86 (2H, m), 7,08-7,10 (4H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,29-7,38 (5H, m).

ESI-MS: $m/z = 552$ (M-OH^+)

(Intermedio 58)

10 Como intermedio 58, 2-(benciloxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo se sintetizó de la misma manera que el intermedio 57.

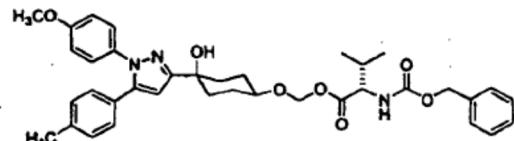


15 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

19 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,99 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,89-2,10 (8H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,63 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,30-4,33 (1H, m), 4,88-4,95 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,28-5,30 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 7,09-7,10 (4H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,29-7,38 (5H, m).
20 ESI-MS: $m/z = 594$ (M-OH^+)

(Intermedio 59)

25 Como intermedio 59, 2-(benciloxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexiloximetilo:



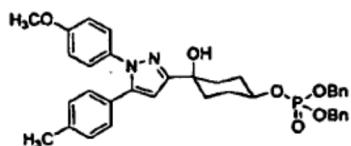
30 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

Se añadieron tamices moleculares 4A (300 mg) y diisopropiletilamina (0,210 ml, 1,21 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (199 mg, 0,506 mmoles) en diclorometano (3,00 ml), y la mezcla obtenida se enfrió a -50°C. A continuación se añadieron a la misma 2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutanoato de (*S*)-yodometilo (0,187 ml, 1,26 mmoles) y trifluorometanosulfonato de plata (232 mg, 0,904 mmoles) a la misma temperatura, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, seguido por agitación de la mezcla a -30°C durante 14 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y la solución resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 59 (123 mg, 0,192 mmoles, 64%) como un producto amorfó incoloro.

45 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,01 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,88-1,99 (6H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,50 (1H, s), 3,66-3,72 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,32-4,36 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,38 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,50 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 6,37 (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,08-7,11 (4H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,29-7,38 (5H, m).
46 ESI-MS: $m/z = 624$ (M-OH^+)

(Intermedio 60)

50 Como intermedio 60, fosfato de dibencilo 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo:



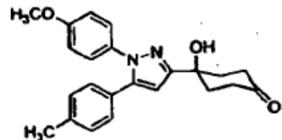
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 A una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-cis-1,4-diol (compuesto 3) (200 mg, 0,528 mmoles) en tetrahidrofurano (2,6 ml), se añadieron secuencialmente hidruro de sodio al 55% (55,3 mg, 1,27 mmoles) y tetrabencencilprofosfonato (370 mg, 0,687 mmoles) con agitación con enfriamiento en hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió agua a la misma. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 60 (251 mg, 0,393 mmoles, 74%) como un compuesto oleaginoso transparente incoloro.

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,87-2,11 (8H, m), 2,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,42-4,51 (1H, m), 5,00-5,12 (4H, m), 6,34 (1H, s), 6,81-6,87 (2H, m), 7,09 (4H, s), 7,16-7,23 (2H, m), 7,29-7,37 (10H, m).
ESI-MS: m/z = 639 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(Compuesto 4)

- 20 Como compuesto 4, 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona:



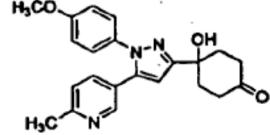
se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 25 A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 18) (14,6 g, 34,7 mmoles) en tetrahidrofurano (69,4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (138,9 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% gota a gota a la misma a 0°C hasta que se volvió básica, seguido por extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 4 (10,5 g, 27,9 mmoles, 80%) como un sólido blanco.

35 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,33-2,43 (9H, m), 2,87-2,95 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (4H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3321, 2929, 1712, 1518, 1463, 1299, 1249, 1179, 1114, 1027, 961, 821.
ESI-MS: m/z = 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- 40 (Intermedio 62)

Como compuesto 62, 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona:



- 45 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

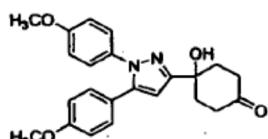
A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 19) (128,8 mg, 0,30 mmoles) en tetrahidrofurano (0,6 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (12 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% gota a gota a la misma a 0°C hasta que se volvió básica, seguido por extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre

sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 62 (109,5 mg, 0,29 mmoles, 96%) como un producto amorf.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,34-2,44 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 3,18 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,87 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J= 8,1$ Hz), 7,19 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J= 2,2, 8,1$ Hz), 8,40 (1H, d, $J= 2,2$ Hz).
 ESI-MS: $m/z = 378 (\text{M}+\text{H})^+$

10 (Intermedio 63)

Como compuesto 63, 4-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona:



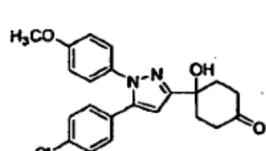
15 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

20 A una solución de 8-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 20) (658 mg, 1,50 mmoles) en tetrahidrofurano (3,75 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (7,5 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se neutralizó echándola en una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% helada. La solución resultante se basificó después añadiendo a la misma una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 63 (523 mg, 1,33 mmoles, 89%) como un producto amorf.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,30-2,45 (6H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 2,99 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,36 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 6,87 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,21 (2H, d, $J= 8,8$ Hz).
 ESI-MS: $m/z = 393 (\text{M}+\text{H})^+$

30 (Intermedio 64)

Como compuesto 64, 4-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona:



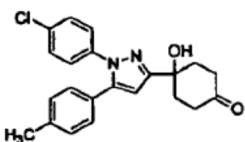
35 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

40 A una solución de 8-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 21) (756 mg, 1,71 mmoles) en tetrahidrofurano (4,3 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (8,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% gota a gota a la misma hasta que se volvió básica, seguidamente se extrajo de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 64 (619 mg, 1,56 mmoles, 91%) como un producto amorf.

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,31-2,45 (6H, m), 2,85-2,98 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,43 (1H, s), 6,86-6,90 (2H, m), 7,14 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,19 (2H, d, $J= 8,8$ Hz), 7,26-7,29 (2H, m).
 ESI-MS: $m/z = 397 (\text{M}+\text{H})^+$

50 (Intermedio 65)

Como compuesto 65, 4-hidroxi-4-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona:



se sintetizó por el siguiente procedimiento.

- 5 A una solución de 8-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 22) (931 mg, 2,19 mmoles) en tetrahidrofurano (5,5 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (11 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución resultante se basificó echándola una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por 10 chromatografía rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 65 (513 mg, 1,35 mmoles, 61%) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,32-2,36 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 2,90 (1H, s), 6,41 (1H, s), 7,10 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,23 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J= 8,8 Hz). ESI-MS: m/z = 381 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los intermedios anteriormente descritos.

20 [Tabla 13-1]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
66		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,45 (6H, m), 2,86-2,96 (3H, m), 6,45 (1H, s), 7,15 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,31-7,35 (4H, m). ESI-MS: m/z = 401 (M+H) ⁺
67		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,44 (6H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,10 (1H, brs), 6,45 (1H, s), 7,13-7,16 (2H, m), 7,26-7,39 (7H, m). ESI-MS: m/z = 367 (M+H) ⁺
68		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,45 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 2,98 (1H, s), 6,37 (1H, s), 7,10-7,19 (8H, m). ESI-MS: m/z = 361 (M+H) ⁺
69		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,45 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,87-2,96 (2H, m), 2,97 (1H, s), 6,41 (1H, s), 7,09-7,13 (4H, m), 7,27-7,37 (5H, m). ESI-MS: m/z = 347 (M+H) ⁺
70		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,44-2,38 (6H, m), 2,87-2,96 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,43 (1H, s), 6,86 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,19-7,24 (4H, m), 7,29-7,32 (3H, m). ESI-MS: m/z = 363 (M+H) ⁺
71		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,44 (2H, m), 2,35-2,39 (5H, m), 2,43-2,50 (2H, m), 2,89-2,96 (2H, m), 6,43 (1H, s), 7,13 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,29-7,32 (3H, m). ESI-MS: m/z = 347 (M+H) ⁺

[Tabla 13-2]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
72		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,34 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,37-2,39 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 2,99 (1H, s), 3,80 (3H, s), 6,36 (1H, s), 6,83 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,13-7,19 (6H, m). ESI-MS: m/z = 377 (M+H) ⁺
73		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,35 (4H, m), 2,38-2,43 (2H, m), 2,86-2,96 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J= 11,7 Hz), 7,23 (2H, t, J= 8,9 Hz), 7,31 (2H, d, J= 11,5 Hz). ESI-MS: m/z = 397 (M+H) ⁺

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
74		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,45 (6H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,02 (1H, s), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28-7,37 (5H, m).
75		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,33-2,37 (4H, m), 2,39-2,43 (2H, m), 2,87-2,95 (3H, m), 3,83 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz). ESI-MS: m/z = 431 (M+H) ⁺
76		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,31-2,45 (6H, m), 2,64 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,86-2,96 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,83-6,89 (2H, m), 7,13 (4H, s), 7,20-7,25 (2H, m). ESI-MS: m/z = 391 (M+H) ⁺

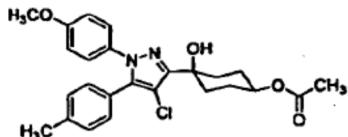
[Tabla 13-3]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
77		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,45 (9H, m), 2,86-2,97 (3H, m), 3,90 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,89 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,98-7,01 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m). ESI-MS: m/z = 395 (M+H) ⁺
78		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,26 (3H, d, J = 1,6 Hz), 2,31-2,45 (6H, m), 2,85-2,96 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,84-6,90 (4H, m), 7,10 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,18-7,23 (2H, m). ESI-MS: m/z = 395 (M+H) ⁺
79		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,30-2,45 (9H, m), 2,83 (1H, s), 2,86-2,97 (2H, m), 6,45 (1H, s), 7,10-7,20 (4H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,59-7,64 (2H, m). ESI-MS: m/z = 372 (M+H) ⁺
80		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,46 (6H, m), 2,84-2,96 (3H, m), 3,83 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,87-6,92 (2H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 425 (M+H) ⁺

(Intermedio 81)

5

Como compuesto 81, acetato de 4-(4-cloro-1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-c-4-hidroxi-ciclohexan-r-1-ilo:



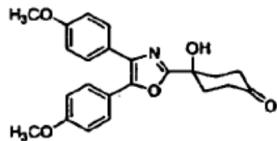
10 se sinterizó por el siguiente procedimiento.

A una solución de acetato de c-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-r-1-ilo (compuesto 12) (140 mg, 0,333 mmoles) en acetonitrilo (1,66 ml), se añadió N-clorosuccinimida (49 mg, 0,366 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 15 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió salmuera a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 81 (67 mg, 0,147 mmoles, 44%) como un sólido blanco.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,04 (6H, m), 2,28-2,36 (8H, m), 3,10 (1H, s), 3,79 (3H, s), 4,85-4,88 (1H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 7,11-7,16 (6H, m).

(Intermedio 82)

Como compuesto 82, 4-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)-4-hidroxiciclohexan-1-ona:



5 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

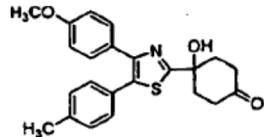
10 A una solución de 8-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 52) (781 mg, 1,78 mmoles) en tetrahidrofurano (4,5 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (9,0 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y se alcalinizó por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo/n-hexano) para obtener el intermedio 82 (445 mg, 1,13 mmoles, 63%) como un sólido amarillo pálido.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,32-2,54 (6H, m), 2,81-2,92 (2H, m), 3,17 (1H, m), 3,84 (6H, s), 6,90 (2H, d, J= 8,8 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,56 (214, d, J= 8,8 Hz).

ESI-MS: m/z = 394 (M+H)⁺

20 (Intermedio 83)

Como compuesto 83, 4-hidroxi-4-(4-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-1-ona:



25 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

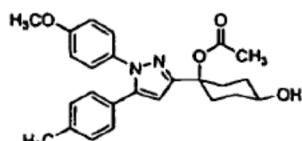
30 A una solución de 8-(4-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 56) (469 mg, 1,07 mmoles) en tetrahidrofurano (5,4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (5,4 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se basificó echándola en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 83 (352 mg, 0,895 mmoles, 83%) como un sólido blanco.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,33-2,51 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,86-2,95 (2H, m), 3,50 (1H, s), 3,81 (3H, s), 6,81-6,84 (2H, m), 7,14 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,24 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,44-7,48 (214, m).

ESI-MS: m/z = 394 (M+H)⁺

40 (Intermedio 84)

Como compuesto 84, acetato de c-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-r-1-ilo:



45 se sintetizó por el siguiente procedimiento.

50 Se añadió carbonato de potasio (89,0 mg, 0,642 mmoles) a una solución de diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-cis-1,4-diilo (intermedio 38) (297 mg, 0,642 mmoles) en metanol (4,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para parar la reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida

(gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 84 (213 mg, 0,507 mmoles, 79%) como un sólido blanco.

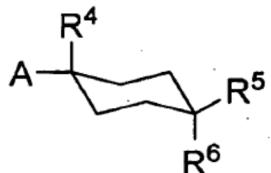
5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,49 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 1,65-1,74 (2H, m), 1,90-1,98 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,71-2,78 (2H, m), 3,74-3,81 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J= 9,2$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Aplicabilidad industrial

10 Los derivados de ciclohexano o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la presente invención se pueden utilizar como un agente farmacéutico, especialmente terapéutico o agente profiláctico para un trastorno(s) de almacenamiento de orina, que los comprende como principio activo.

REIVINDICACIONES

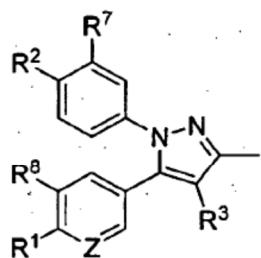
- 5 1. Un agente terapéutico o agente profiláctico para uso en el tratamiento de un trastorno(s) de almacenamiento de orina, dicho agente comprende como principio activo un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):



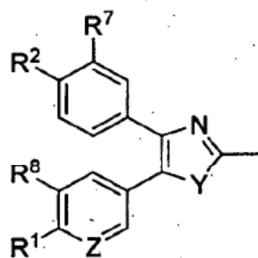
(I)

en donde

- 10 A es un sustituyente representado por la fórmula (IIa) o (IIb):



(I I a)



(I I b)

- 15 R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo de C₁-C₃, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo alcoxi de C₁-C₄;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^4 es un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo;

20 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo de C₁-C₃, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo hidroxilo o un grupo alquilcarboniloxi de C₂-C₅, u opcionalmente juntos forman un grupo oxo;

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

25 **Macroeconomica** e **Microeconomica**

3 - as suas átomos de nitrogênio e um grupo metileno

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 2. El agente terapéutico o agente profiláctico según la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi.

35 3. El agente terapéutico o agente profiláctico según la reivindicación 1 o 2, en donde R³ es un átomo de hidrógeno.

40 4. El agente terapéutico o agente profiláctico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁴ es un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo.

40 5. El agente terapéutico o agente profiláctico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo o un grupo acetiloxi, u opcionalmente juntos forman un grupo oxo.

6. El agente terapéutico o agente profiláctico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho(s) trastorno(s) de almacenamiento de orina es/son polaquiuria, incontinencia urinaria y/o urgencia urinaria.

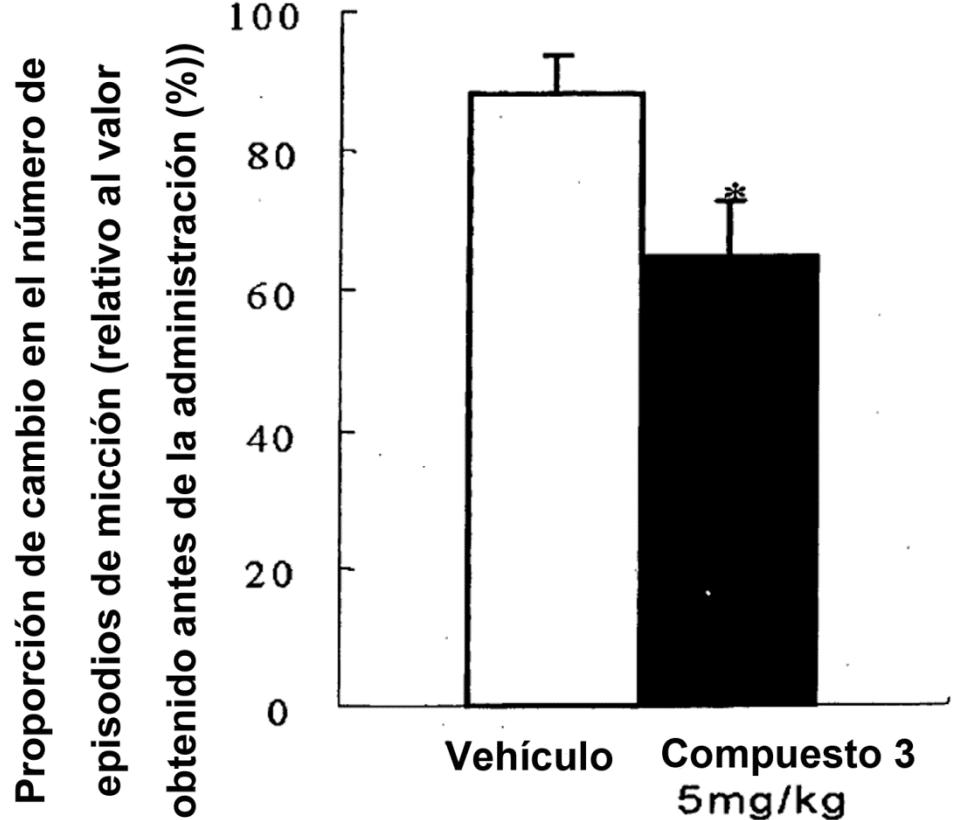


Fig.1