

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 708**

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 25/04 (2006.01)

A61P 29/02 (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: **30.10.2009 E 09823687 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2341047**

54 Título: **Derivado de ciclohexano y utilización farmacéutica del mismo**

30 Prioridad:

31.10.2008 JP 2008281258

29.07.2009 JP 2009176619

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

29.12.2014

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)

**1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo, 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

MORITA, YASUHIRO;

ISEKI, KATSUHIKO;

SUGAWARA, YUJI;

TSUTSUI, HIDEYUKI;

IWANO, SHUNSUKE;

IZUMIMOTO, NAOKI;

ARAI, TADAMASA;

NODA, HIDETOSHI y

YOSHIDA, CHIHIRO

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 525 708 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

Derivado de ciclohexano y utilización farmacéutica del mismo

5 La presente invención se refiere a un derivado de ciclohexano y a su utilización médica.

TÉCNICA ANTERIOR

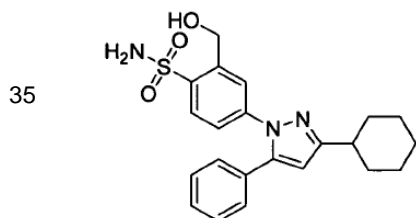
10 El dolor es una experiencia que va acompañada por una sensación de incomodidad o una emoción incómoda, lo cual tiene lugar cuando un tejido resulta dañado o un tejido puede resultar dañado. El dolor se divide, en términos generales, en dolor nociceptivo y dolor neuropático dependiendo de su causa.

15 El término “dolor nociceptivo” significa un dolor causado cuando un tejido del cuerpo ha sido dañado o un estímulo nociceptivo que puede causar dicho daño se ha transmitido a un tejido del cuerpo, y un dolor nociceptivo está causado a través de un nociceptor. Entre los ejemplos de dolor nociceptivo se incluyen dolores fisiológicos y dolores inflamatorios.

20 El término “dolor neuropático” significa un dolor patológico debido a una anomalía funcional del nervio periférico o del sistema nervioso central en sí, y un dolor neuropático está causado por un daño directo a un nervio, o la presión sobre el mismo, sin un estímulo nociceptivo a un nociceptor.

25 Entre los ejemplos de fármacos terapéuticos de dolor nociceptivo se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y analgésicos narcóticos (por ejemplo, opioides), y entre los ejemplos de fármacos terapéuticos de dolor neuropático se incluyen anticonvulsivos, antidepresivos, ansiolíticos y antiepilépticos, tales como la gabapentina y la pregabalina.

30 Además, en los últimos años, se ha dado a conocer que un derivado de pirazol es eficaz como analgésico o fármaco terapéutico para el dolor neuropático (documento de patente 1) y que el derivado de ciclohexano de la siguiente fórmula que tiene sulfonilo en un anillo aromático unido a un anillo de pirazol tiene un efecto analgésico sobre el dolor neuropático (documento de patente 2).

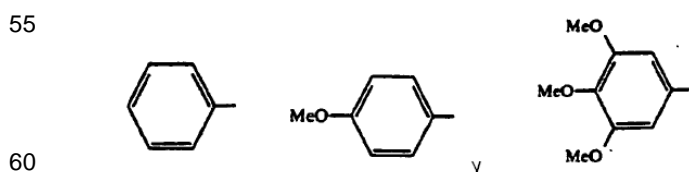


40 Además, se ha dado a conocer que el derivado de tiazolilciclohexano de la siguiente fórmula B que no presenta fluoro, hidroximetilo o hidroxilo en el anillo de ciclohexano unido a un tiazol tiene un efecto analgésico (documento de patente 3).



(B)

50 en el que R¹ es ciclohexilo, R² es piridilo y R³ es arilo, en el que el arilo se puede seleccionar entre los siguientes:



DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Documentos de patente

5 [Documento de patente 1] WO 08/105383

[Documento de patente 2] WO 00/066562

[Documento de patente 3] US 4.612.321

10

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

15 Sin embargo, en cuanto a derivados de ciclohexano, ya tengan o no los compuestos ningún grupo funcional de azufre en el anillo aromático unido al anillo de pirazol, no se ha dado a conocer que tengan una acción analgésica, y hasta ahora no se ha sugerido la posibilidad de que dichos compuestos tengan un efecto analgésico.

20 Además, no se ha dado a conocer para derivados de tiazolilciclohexano, ya tengan o no los compuestos fluoro, hidroximetilo o hidroxilo en el anillo de ciclohexano unido a un tiazol, que tengan una acción analgésica, y hasta ahora no se ha sugerido la posibilidad de que dichos compuestos tengan un efecto analgésico.

25 Además, se sabe que la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo va acompañada de efectos secundarios, tales como la disfunción gastrointestinal y el trastorno renal, y la administración de un analgésico narcótico va acompañada de efectos secundarios, tales como estreñimiento, somnolencia, náuseas y vómitos. Además, se ha señalado que la administración de los fármacos terapéuticos descritos anteriormente para el dolor neuropático va acompañada frecuentemente por efectos secundarios del sistema nervioso central, tales como vértigo, náuseas y vómitos, y, por lo tanto, que su administración a largo plazo es difícil.

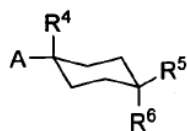
30 Además, dado que el mecanismo por el cual se causa dolor es muy diferente entre el dolor nociceptivo y el dolor neuropático, hasta ahora no se ha desarrollado un compuesto que tenga un fuerte efecto analgésico en ambos dolores.

35 De este modo, la presente invención tiene como objetivo dar a conocer un compuesto que tenga un fuerte efecto analgésico tanto en el dolor nociceptivo como en el dolor neuropático y que muestre menos efectos secundarios, y su uso médico.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

40 Los presentes inventores estudiaron intensamente para resolver los problemas anteriores y descubrieron derivados de ciclohexano que tienen un fuerte efecto analgésico tanto en el dolor nociceptivo como en el dolor neuropático, cuyos derivados de ciclohexano son excelentes en la estabilidad metabólica y la seguridad.

45 Es decir, la presente invención da a conocer un derivado de ciclohexano representado por la fórmula general (I):

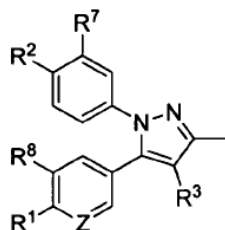


(I)

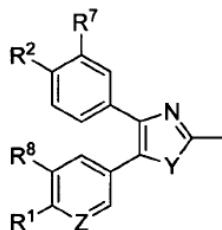
50

[en el que

55 A representa un sustituyente representado por las fórmulas generales (IIa) o (IIb):



(I I a)



(I I b) ;

60

65

R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o ciano;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

5 R⁴ representa un átomo de flúor, hidroximetilo o hidroxilo;

R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, haloalquilo C₁-C₃, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo o alquilcarboniloxi C₂-C₅, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo;

R⁷ y R⁸ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

10 Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

Z representa un átomo de nitrógeno o metina]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo.

15 De manera preferente, en el derivado de ciclohexano anterior, R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, haloalquilo C₁-C₃, carboxilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo o alquilcarboniloxi C₂-C₅, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo; y R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno.

20 De manera más preferente, en el derivado de ciclohexano anterior, R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, trifluorometilo, metilo o metoxi; R³ representa un átomo de hidrógeno; R⁴ representa hidroximetilo o hidroxilo; R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, trifluorometilo, carboxilo, metoxi, hidroxilo o acetiloxi (o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo).

25 La presente invención también da a conocer un producto farmacéutico que comprende una cantidad eficaz del derivado de ciclohexano anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo.

30 El producto farmacéutico es, de manera preferente, un analgésico, de manera más preferente, un fármaco terapéutico para el dolor neuropático y/o el dolor nociceptivo. De manera más preferente, la composición farmacéutica anterior también tiene un fuerte efecto analgésico en el dolor neuropático diabético y se puede utilizar de manera adecuada como fármaco terapéutico para el dolor neuropático diabético.

EFFECTO DE LA INVENCION

35 Dado que el derivado de ciclohexano de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo ejerce un efecto analgésico sobre el dolor nociceptivo y dolor neuropático, así como el dolor neuropático diabético, se puede ejercer un efecto terapéutico para el dolor en un paciente que padece un dolor cuya etiología es desconocida. Además, el derivado de ciclohexano de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo presentan un fuerte efecto analgésico y menos efectos secundarios, puede ser administrado como un producto farmacéutico para una amplia gama de síntomas del dolor, incluyendo el dolor neuropático diabético.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

45 La figura 1 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 2-A en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 2 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 2-B en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

50 La figura 3 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 62 de la presente invención en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 4 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto del ejemplo comparativo 29 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

55 La figura 5 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 2-B de la presente invención en un modelo de ratón que presenta dolor debido a la neuralgia diabética inducida por estreptozotocina (STZ) (administración oral).

La figura 6 es un diagrama que muestra el cambio en el nivel en plasma del compuesto del ejemplo 2-B de la presente invención en ratones a los que se administró el compuesto del ejemplo 2-B.

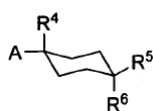
La figura 7 es un diagrama que muestra el cambio en el nivel en plasma del compuesto del ejemplo comparativo 29 en ratones a los que se administró el compuesto del ejemplo comparativo 29.

60

MODO OPTIMO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los siguientes términos utilizados en la presente memoria se definen tal como se describen a continuación a menos que se especifique lo contrario.

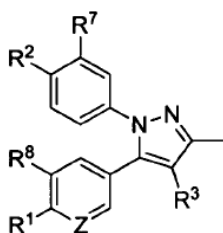
65 El derivado de ciclohexano de la presente invención se representa mediante la fórmula general (I):



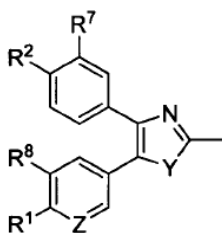
5 (I)

[en el que

A representa un sustituyente representado por las fórmulas generales (IIa) o (IIb) siguientes:



(IIa)



(IIb)

;

R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o ciano;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R⁴ representa un átomo de flúor, hidroximetilo o hidroxilo;

R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, haloalquilo C₁-C₃, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo o alquilcarboniloxi C₂-C₅, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo;

R⁷ y R⁸ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

Z representa un átomo de nitrógeno o metina].

“Alquilo C₁-C₄” significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

“Alcoxi C₁-C₄” significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, ciclopropiloxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

“Haloalquilo C₁-C₃” significa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que los átomos de hidrógeno en el grupo están parcial o completamente sustituidos por un átomo o átomos 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 entre los ejemplos del mismo se incluyen monoclórometilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo y pentafluoroetilo.

Entre los ejemplos de “alquilcarboniloxi C₂-C₅” se incluyen acetiloxi, etanoiloxi, propanoiloxi, isopropanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi y pivaloiloxi.

En la fórmula general (I), A representa, de manera preferente, (IIc).

Y representa, de manera preferente, un átomo de azufre.

R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, de manera preferente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi o ciano, y, de manera más preferente, representan trifluorometilo, metilo o metoxi.

R³ representa, de manera preferente, un átomo de hidrógeno.

R⁴ representa, de manera preferente, hidroxilo.

De manera preferente, R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, trifluorometilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, hidroxilo, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi o pivaloiloxi, o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo. De manera más preferente, R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, trifluorometilo, carboxilo, metoxi, hidroxilo o acetiloxi, o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo.

R⁷ y R⁸ representan cada uno, de manera independiente, de manera preferente, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y, de manera más preferente, representan un átomo de hidrógeno.

En la tabla 1 se muestran ejemplos preferentes particulares de los compuestos representados por la fórmula general (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (en lo sucesivo referidos como compuestos (I)), pero éstos no limitan la presente invención.

[Tabla 1-1]

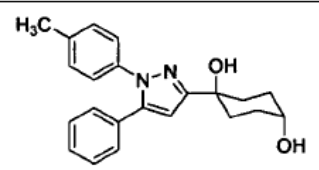
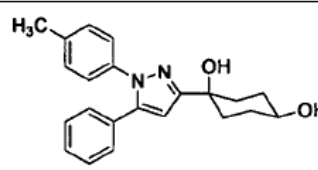
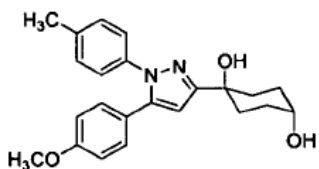
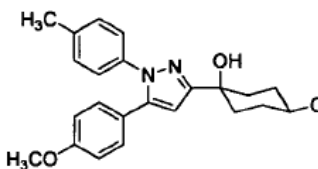
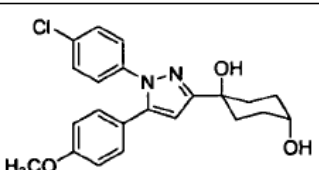
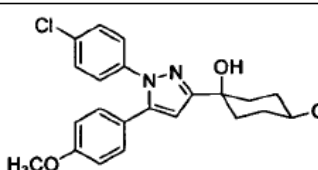
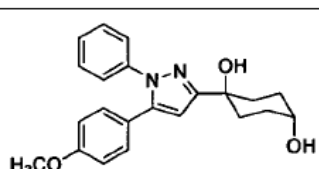
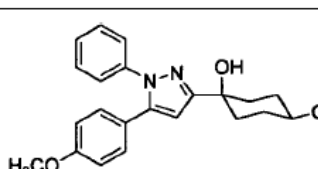
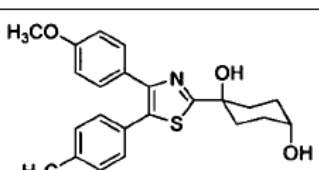
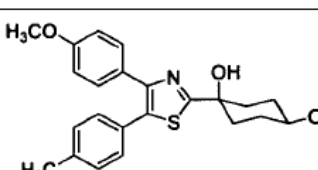
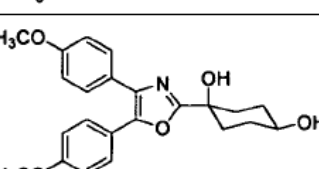
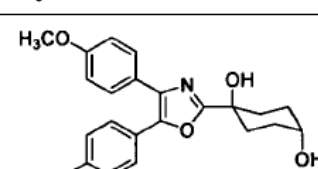
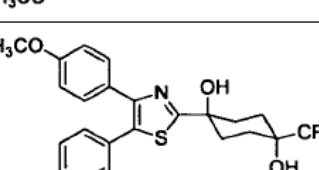
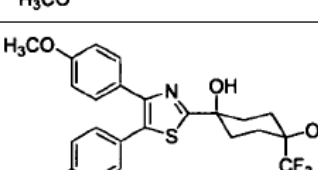
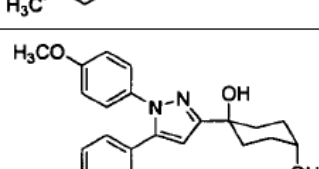
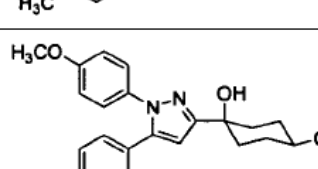
10

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

[Tabla 1-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
33		34	
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 los casos en que existen átomos de carbono asimétricos en el compuesto (I), todos los enantiómeros y mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención.

Además, en los casos en que existen estereoisómeros en el compuesto (I), todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención.

Entre los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, sulfato, fosfato y bromhidrato; sales de ácidos orgánicos, tales como oxalato, malonato, citrato, fumarato, lactato, malato, succinato, tartrato, acetato, trifluoroacetato, maleato, gluconato, benzoato, ascorbato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y cinamato; 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, tales 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 guanidinio. Además, el compuesto (I) puede formar un hidrato, solvato o polimorfo cristalino.

El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción descrito a continuación. Los símbolos en cada fórmula de reacción tienen los mismos significados que los definidos anteriormente a menos que se especifique lo contrario.

En los casos en que el compuesto de material de partida tiene un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, se puede introducir un grupo protector utilizado habitualmente, y el grupo protector se puede eliminar según se requiera después de la reacción. Entre los ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo se incluyen alquilo C₁-C₄, fenilo, tritilo, aralquilo C₁-C₄ (por ejemplo, bencilo), acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y benzoilo), aralquilo C₇-C₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), y sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo y terc-butildimetilsililo). Entre los ejemplos del grupo protector del grupo carboxilo se incluyen alquilo C₁-C₄.

El procedimiento de eliminación del grupo protector varía dependiendo del tipo del grupo protector, y la eliminación puede llevarse a cabo según un procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (PROTECTIVE

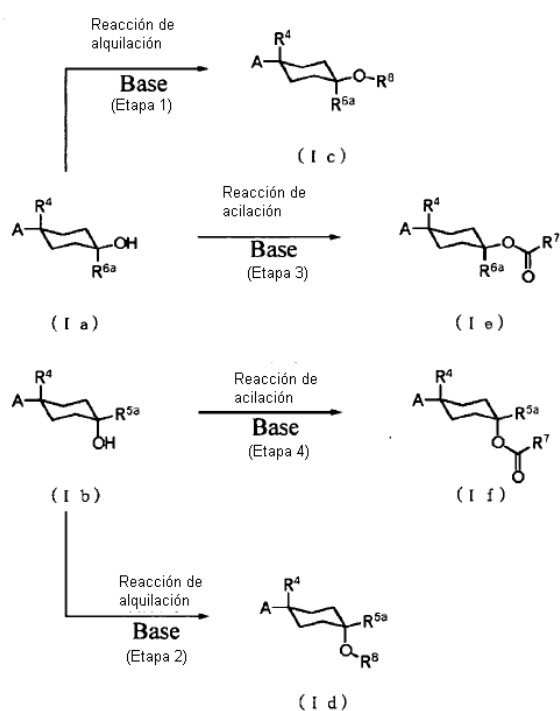
GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (WILEY-INTERSCIENCE) o un procedimiento correspondiente al mismo.

En el procedimiento de producción descrito a continuación, se puede utilizar una sal como compuesto de material de partida. Entre los ejemplos de la sal se incluyen las descritas anteriormente como sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto (I) obtenido mediante el procedimiento de producción descrito a continuación se puede aislar y purificar según procedimientos convencionales, y entre los ejemplos de los procedimientos se incluyen extracción con disolventes, recristalización y cromatografía.

En los casos en que el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros y/o rotámeros, cada uno de éstos se puede obtener como compuestos individuales mediante un procedimiento de síntesis convencional y un procedimiento de separación.

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



[en el que R^{5a} y R^{6a} representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, haloalquilo C_1-C_3 , carboxilo o similar; R^7 y R^8 representan cada uno, de manera independiente, alquilo C_1-C_4 o similar; y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

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

(Etapa 1 y etapa 2)

La reacción de alquilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) reaccionen con un alquilo halogenado en un disolvente en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetilico de etilenglicol; acetona; acetonitrilo; y N,N-dimetilformamida; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se 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; terc-butóxido de potasio; e hidruro de sodio.

La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 6 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (Ia) o del compuesto (Ib).

5 La cantidad del alquilo halogenado a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (Ia) o del compuesto (Ib).

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

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

(Etapa 3 y etapa 4)

15 La reacción de acilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) reaccionen con un agente acilante, tal como un haluro de ácido o un anhídrido de ácido en un disolvente en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina y N,N-dimetilaminopiridina.

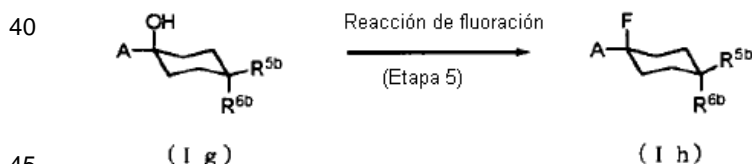
25 La cantidad del haluro de ácido o del anhídrido de ácido a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 1,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (Ia) o del compuesto (Ib).

La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,1 a 6 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (Ia) o del compuesto (Ib).

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

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

(Procedimiento de producción 2: Procedimiento de producción del compuesto (Ih))



[en el que R^{5b} y R^{6b} representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄, alquilcarboniloxi C₂-C₅ o similar; y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

50 El compuesto (Ih) se puede obtener mediante fluoración del compuesto (I g).

(Etapa 5)

55 La fluoración del compuesto (I g) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (I g) reaccione con un agente de fluoración en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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 alquilnitrosos, tales como acetonitrilo; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos del agente de fluoración se incluyen los trifluoruros de alquilaminoazufre, tales como el trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y el ácido del trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

65 La cantidad del agente de fluoración a utilizar es, de manera preferente, de 0,25 a 20 moles, de manera más

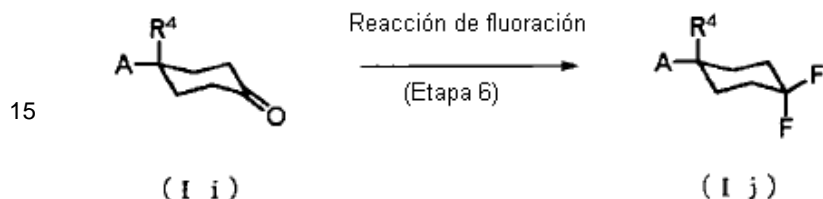
preferente, de 0,5 a 4 moles con respecto a 1 mol del compuesto (I g).

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

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

(Procedimiento de producción 3: Procedimiento de producción del compuesto (I j))

10



20 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (I j) se puede obtener mediante fluoración del compuesto (I i).

(Etapa 6)

25

La reacción de fluoración del compuesto (I i) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (I i) reaccione con un agente de fluoración en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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 alquinitrilos, tales como acetonitrilo; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

30

Entre los ejemplos del agente de fluoración se incluyen los trifluoruros de alquilaminoazufre, tales como el trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y el ácido del trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

35

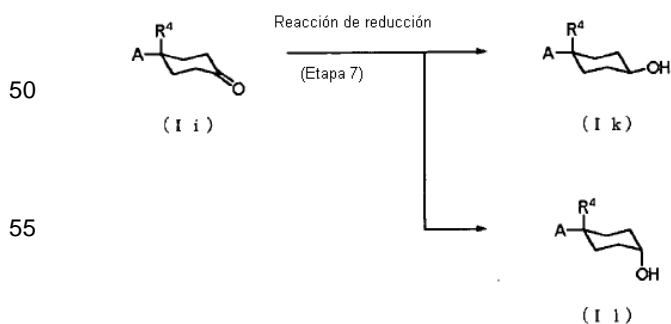
La cantidad del agente de fluoración a utilizar es, de manera preferente, de 0,25 a 20 moles, de manera más preferente, de 0,5 a 4 moles con respecto a 1 mol del compuesto (I i).

40

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

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

45 (Procedimiento de producción 4: Procedimiento de producción del compuesto (I k) y el compuesto (I l))



55

60 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (I k) y el compuesto (I l) se pueden obtener mediante la reducción del compuesto (I i).

(Etapa 7)

65

La reacción de reducción del compuesto (I i) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (I i) reaccione

con un agente reductor en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y dietil éter; y alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

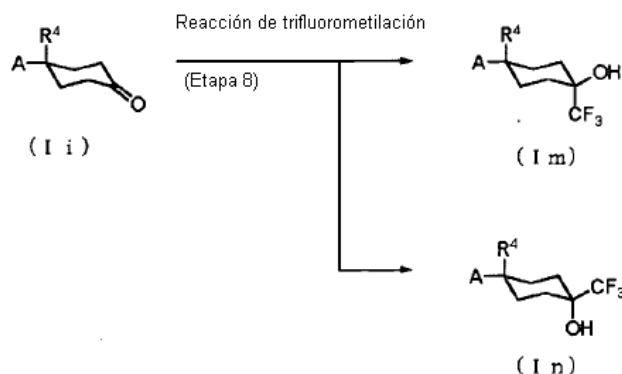
Entre los ejemplos del agente reductor se incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de trietil litio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio y complejos de borano.

La cantidad del agente reductor a utilizar es, de manera preferente, de 0,25 a 100 moles, de manera más preferente, de 0,5 a 20 moles con respecto a 1 mol del compuesto (li).

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

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

(Procedimiento de producción 5: Procedimiento de producción del compuesto (Im) y el compuesto (In))



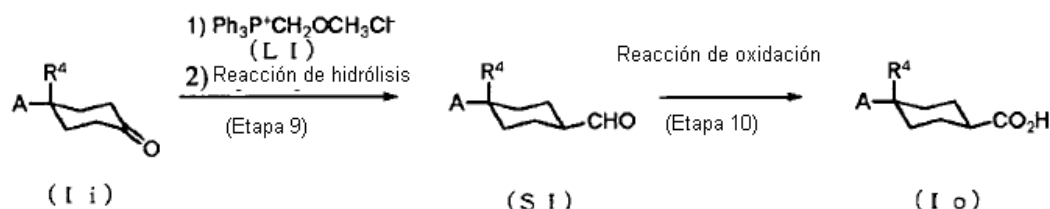
[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (Im) y el compuesto (In) se obtienen mediante trifluorometilación del compuesto (li).

(Etapa 8)

Entre los ejemplos del reactivo trifluorometilante se incluyen compuestos de organosilicio, tales como (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción de trifluorometilación que utiliza un compuesto de organosilicio se puede llevar a cabo mediante el procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (Journal of the American Chemical Society, 1989, Volumen 39, págs. 393-395) o un procedimiento correspondiente al mismo.

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



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (Si) se obtiene permitiendo que un reactivo de Wittig (LI) actúe sobre el compuesto (li), seguido de la hidrolización del compuesto resultante. El reactivo de Wittig (LI) empleado puede ser uno disponible comercialmente, pero el reactivo también se puede sintetizar según un procedimiento obvio para los expertos en la materia. El compuesto (Io) se obtiene mediante oxidación del compuesto (Si).

(Etapa 9)

5 La reacción de Wittig del compuesto (Ii) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (Ii) reaccione con un reactivo de Wittig en un disolvente en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y dietil éter; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

10 Entre los ejemplos de la base se incluyen diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, fenil litio y terc-butil litio.

15 La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (Ii).

La cantidad de compuesto (LI) a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (Ii).

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

El tiempo de reacción de la reacción de Wittig varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 48 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

25 La reacción de hidrólisis para obtener el compuesto (SI) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetílico de etilenglicol; alcoholes, tales como metanol, etanol y terc-butanol; acetonitrilo; y agua; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

30 La concentración del ácido utilizado en la reacción de hidrólisis es, de manera preferente, de 0,1 a 12 M, y la cantidad del ácido a utilizar es, de manera preferente, de 1 mol a una cantidad en exceso con respecto a 1 mol de compuesto (Ii).

35 Entre los ejemplos del ácido a utilizar en la reacción de hidrólisis se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético.

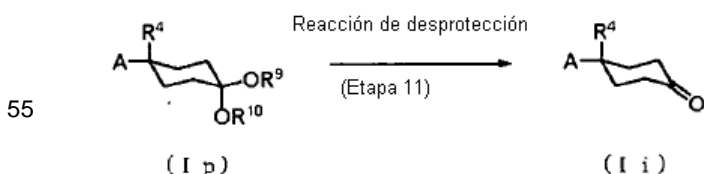
40 La temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis es, de manera preferente, de -20 a 200°C, de manera más preferente, de 0 a 100°C.

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

(Etapa 10)

45 Entre los ejemplos del agente oxidante a utilizar en la reacción de oxidación del compuesto (SI) se incluyen óxido de cromo (VI)-ácido acético, reactivo de Jones y clorito de sodio. La reacción de oxidación se puede llevar a cabo según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

50 (Procedimiento de producción 7: Procedimiento de producción del compuesto (Ii))



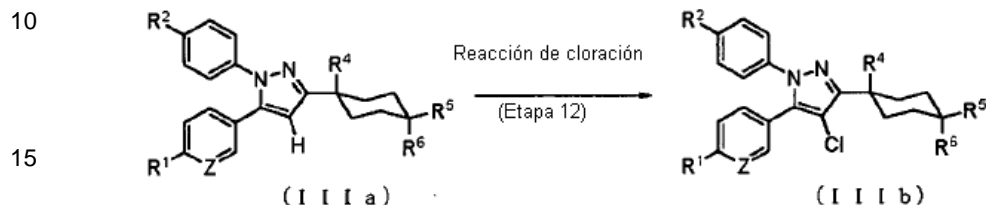
60 [en el que R⁹ y R¹⁰ representan cada uno, de manera independiente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo o similares, o R⁹ y R¹⁰ pueden formar juntos un grupo etileno (-CH₂CH₂-) o un grupo propileno (-CH₂CH₂CH₂-); y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (Ii) se obtiene mediante la desprotección del compuesto (Ip).

(Etapa 11)

La reacción de desprotección del compuesto (Ip) se puede llevar a cabo según un procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (WILEY-INTERSCIENCE)) o un procedimiento correspondiente al mismo.

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



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

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

(Etapa 12)

25 La reacción de cloración del compuesto (IIIa) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (IIIa) reaccione con un agente clorante en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; acetonitrilo; y acetato de etilo; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

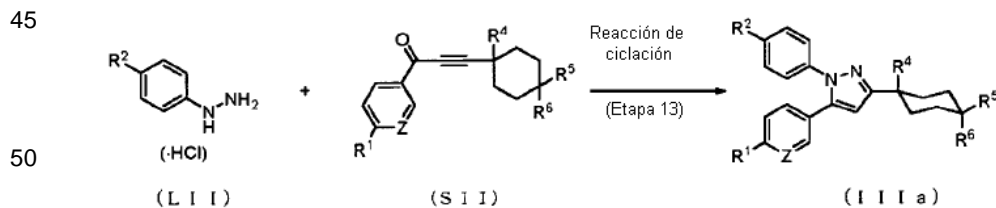
Entre los ejemplos del agente clorante se incluyen N-clorosuccinimida (NCS).

La cantidad del agente clorante a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 2 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 1,2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (IIIa).

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

El tiempo de reacción de la reacción de cloración varía dependiendo de las condiciones de reacción, tales como la temperatura de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

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



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (IIIa) se puede obtener mediante ciclación del compuesto (LII) y el compuesto (SII). El compuesto (LII) puede estar disponible comercialmente, pero también se puede sintetizar según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

(Etapa 13)

La reacción de ciclación del compuesto (LII) y el compuesto (SII) se lleva a cabo, en general, en un disolvente seleccionado de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; benceno; tolueno; ácido acético; y agua; y las mezclas de los

mismos también se pueden utilizar como disolvente.

La cantidad de compuesto (LII) a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 1,5 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 1,2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (SII).

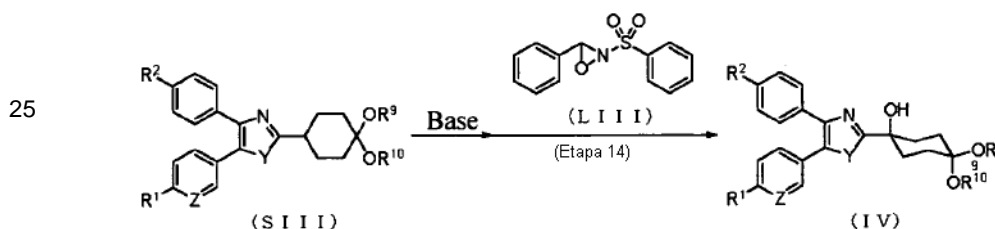
5 En la reacción de ciclación, se puede utilizar un catalizador, y entre los ejemplos del catalizador se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina; ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético.

10 La cantidad del catalizador a utilizar es, de manera preferente, de 0,1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (SII).

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

15 El tiempo de reacción de la reacción de ciclación varía dependiendo de las condiciones de reacción, tales como la temperatura de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

20 (Procedimiento de producción 10: Procedimiento de producción del compuesto (IV))



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

35 El compuesto (IV) se puede obtener mediante desprotonación y oxidación del compuesto (SIII). La reacción de oxidación se puede llevar a cabo según un procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (Tetrahedron, 1989, volumen 45, págs. 5703-5742) o un procedimiento correspondiente al mismo.

(Etapa 14)

40 La reacción de desprotonación y la reacción de oxidación se llevan a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (SIII) reaccione con una base y un agente oxidante en un disolvente anhidro, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano y heptano; y éteres, tales como tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, éter dimetilico de etilenglicol y dietil éter; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen butil litios, tales como n-butil litio, sec-butil litio y terc-butil litio.

50 La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (SIII).

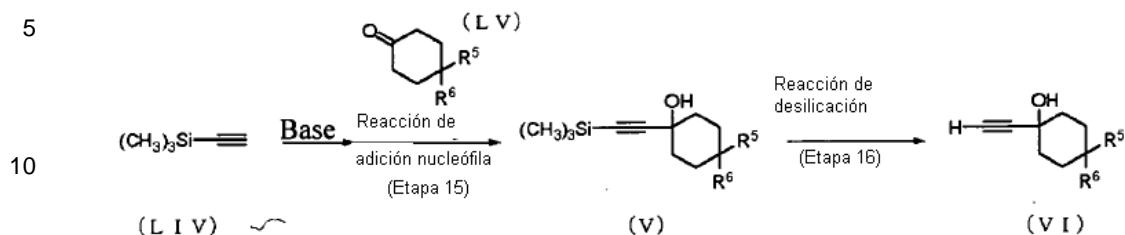
La cantidad del compuesto (LIII) a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (SIII).

55 Entre los ejemplos del agente oxidante utilizado en la reacción de hidrólisis se incluyen 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina.

La temperatura de reacción de la reacción de desprotonación y la reacción de oxidación es, de manera preferente, de -78 a 150°C, de manera más preferente, de 0 a 50°C.

60 El tiempo de reacción de la reacción de desprotonación y la reacción de oxidación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

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



15 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (VI) se puede obtener permitiendo que el compuesto (LIV) reaccione con el compuesto (LV), seguido de la solvólisis del compuesto resultante (V). El compuesto (LIV) y el compuesto (LV) pueden estar disponibles comercialmente, pero también se pueden sintetizar según los procedimientos obvios para los expertos en la materia.

20 (Etapa 15)

La reacción del compuesto (LIV) con el compuesto (LV) se lleva a cabo, en general, en un disolvente anhidro en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetilico de etilenglicol y dietil éter; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen alquil litios, tales como metil litio y n-butil litio; 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 a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (LIV).

La cantidad del compuesto (LV) a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (LIV).

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

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

45 (Etapa 16)

La reacción de solvólisis se lleva a cabo, en general, en un disolvente en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; y agua; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

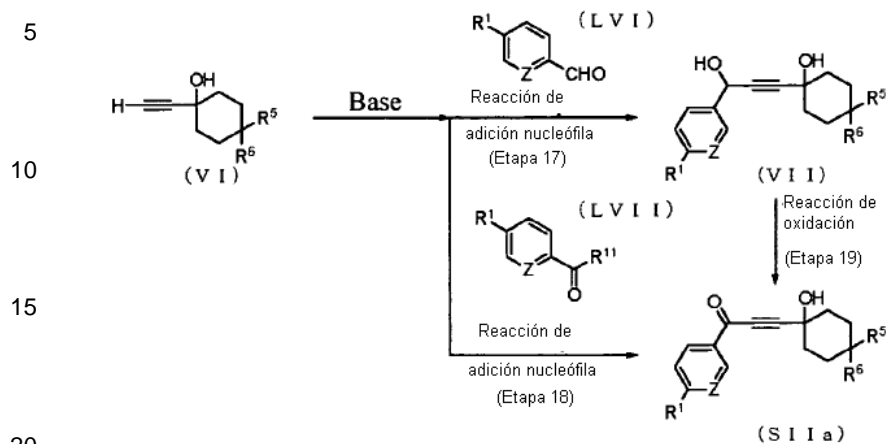
Entre los ejemplos de la base se incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 10 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (V).

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

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

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



[en el que R¹¹ representa un átomo de cloro; un grupo imidazolilo; un grupo N-metoxi-N-metilamino; o un grupo alcoxi, tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (SIIa) se puede obtener permitiendo que el compuesto (VI) reaccione con el compuesto (LVI), seguido de la oxidación del compuesto resultante (VII). El compuesto (SIIa) también se puede obtener permitiendo que el compuesto (VI) reaccione con el compuesto (LVII). El compuesto (LVI) y el compuesto (LVII) pueden estar disponibles comercialmente, pero también se pueden sintetizar según los procedimientos obvios para los expertos en la materia.

(Etapa 17 o etapa 18)

La reacción del compuesto (VI) con el compuesto (LVI) o con el compuesto (LVII) se lleva a cabo, en general, en un disolvente anhidro en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y dietil éter; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen alquil litios, tales como metil litio y n-butil litio; 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 a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (VI).

La cantidad del compuesto (LVI) o del compuesto (LVII) a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (VI).

La temperatura de reacción de la reacción del compuesto (VI) con el compuesto (LVI) o con el compuesto (LVII) es, de manera preferente, de -78 a 150°C, de manera más preferente, de 0 a 50°C.

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

(Etapa 19)

La reacción de oxidación del compuesto (VII) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (VII) reaccione con un agente oxidante en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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; alquil nitrilos, tales como acetonitrilo; ácido trifluoroacético; piridina; y acetona; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles comercialmente, tales como dióxido de

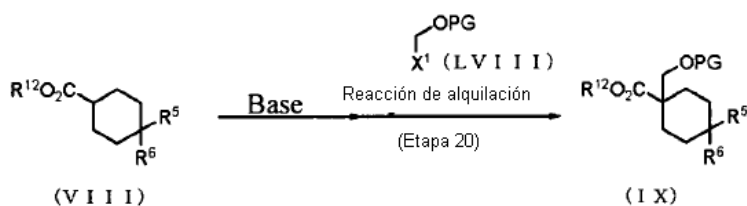
manganeso; trióxido de azufre-piridina; dimetilsulfóxido activado; y reactivo de Dess-Martin.

La cantidad del agente oxidante a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (VII).

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

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

(Procedimiento de producción 13: Procedimiento de producción del compuesto intermedio (IX))



[en el que X¹ representa un átomo de halógeno; PG representa un grupo protector, tal como metilo o bencilo; R¹² representa un grupo alcoxi, tal como metoxi o etoxi; y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (IX) se puede obtener permitiendo que el compuesto (VIII) reaccione con el compuesto (LVIII). El compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) pueden estar disponibles comercialmente, pero también se pueden sintetizar según los procedimientos obvios para los expertos en la materia.

(Etapa 20)

La reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (LVIII) se lleva a cabo, en general, en un disolvente anhidro en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y dietil éter; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

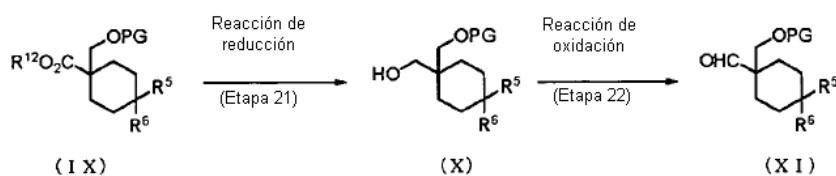
La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 4 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (VIII).

La cantidad del compuesto (LVIII) a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (VIII).

La temperatura de reacción de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (LVIII) es, de manera preferente, de -78 a 150°C, de manera más preferente, de 0 a 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (LVIII) varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

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



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (XI) se puede obtener mediante la reducción del compuesto (IX), seguido de la oxidación del compuesto resultante (X).

5 (Etapa 21)

10 La reacción de reducción del compuesto (IX) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (IX) reaccione con un agente reductor en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y dietil éter; y alcoholes, tales como metanol, etanol y isopropil alcohol; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

15 Entre los ejemplos del agente reductor se incluyen borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de trietil litio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio y complejos de borano.

20 La cantidad del agente reductor a utilizar es, de manera preferente, de 0,25 a 100 moles, de manera más preferente, de 0,5 a 20 moles con respecto a 1 mol del compuesto (IX).

La temperatura de reacción de la reacción de reducción es, de manera preferente, de -78 a 150°C, de manera más preferente, de -78 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 y la cantidad del agente reductor, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa 22)

30 La reacción de oxidación del compuesto (X) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (X) reaccione con un agente oxidante en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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 alquil nitrilos, tales como acetonitrilo; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

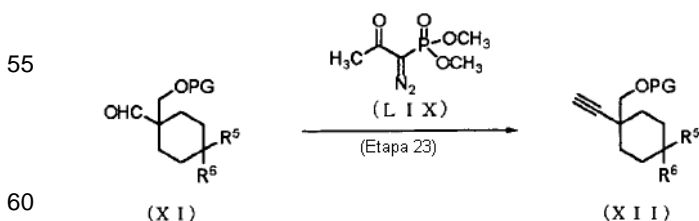
35 Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles comercialmente, tales como trióxido de azufre-piridina; dimetilsulfóxido activado; y reactivo de Dess-Martin.

40 La cantidad del agente oxidante a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (X).

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

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

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

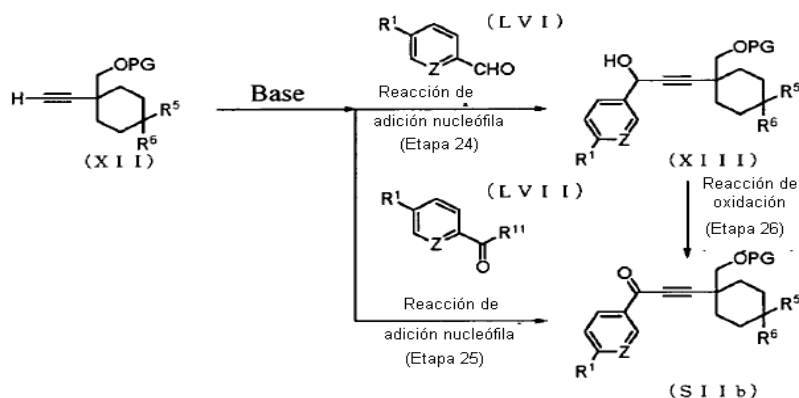


[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

(Etapa 23)

El compuesto (XII) se puede obtener mediante la conversión del compuesto (XI) en un alquino. Entre los ejemplos del reactivo a utilizar en la reacción de conversión se incluyen dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato. La reacción de conversión se puede llevar a cabo según el procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (Tetrahedron Letters, 2006, volumen 47, págs. 1729-1731) o un procedimiento correspondiente al mismo.

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



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (SIIb) se puede obtener permitiendo que el compuesto (XII) reaccione con el compuesto (LVI), seguido de la oxidación del compuesto resultante (XIII). El compuesto (SIIb) también se puede obtener permitiendo que el compuesto (XII) reaccione con el compuesto (LVII). El compuesto (LVI) y el compuesto (LVII) pueden estar disponibles comercialmente, pero también se pueden sintetizar según los procedimientos obvios para los expertos en la materia.

(Etapa 24 o etapa 25)

La reacción de adición nucleófila del compuesto (XII) se lleva a cabo, en general, en un disolvente anhidro en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de etilenglicol y dietil éter; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen alquil litios, tales como metil litio y n-butil litio; 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 a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XII).

La cantidad del compuesto (LVI) o el compuesto (LVII) a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XII).

La temperatura de reacción de la reacción de adición nucleófila es, de manera preferente, de -78 a 150°C, de manera más preferente, de 0 a 50°C.

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

(Etapa 26)

La reacción de oxidación del compuesto (XIII) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (XIII) reaccione con un agente oxidante en un disolvente, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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 alquil nitrilos, tales como acetonitrilo; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

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

La cantidad del agente oxidante a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIII).

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

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

(Procedimiento de producción 17: Procedimiento de producción del compuesto intermedio (SIIIa))

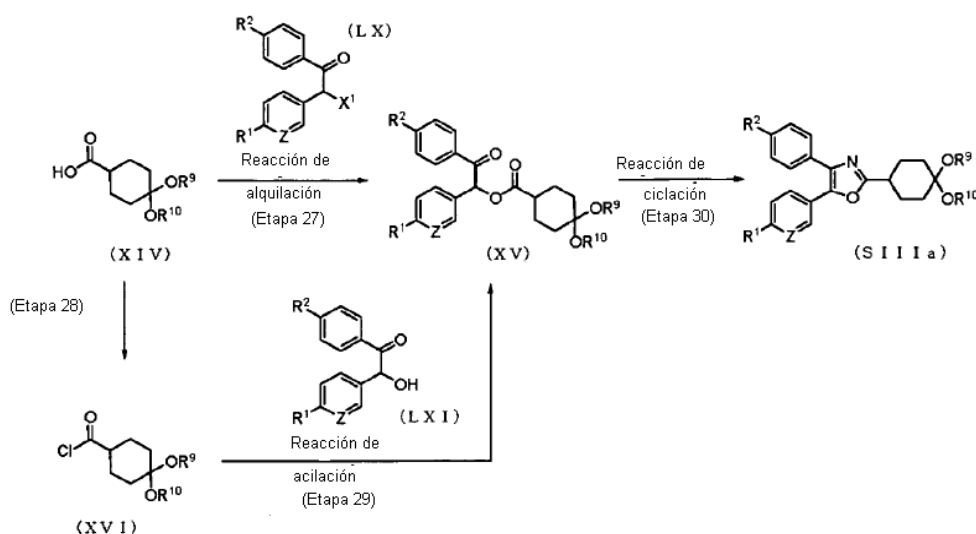
15

20

25

30

35



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (SIIIa) se puede obtener mediante la alquilación del compuesto (XIV) con el compuesto (LX) o la acilación del compuesto (XVI) obtenido a partir del compuesto (XIV) con el compuesto (LXI), obteniendo de este modo el compuesto (XV), que a continuación se cicla. El compuesto (XIV) y el compuesto (LX) se pueden sintetizar según los procedimientos obvios para los expertos en la materia. El compuesto (LXI) puede estar disponible comercialmente, pero también se puede sintetizar según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

45

(Etapa 27)

La reacción de alquilación del compuesto (XIV) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (XIV) reaccione con un alquilo halogenado en un disolvente en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetílico de etilenglicol; acetona; acetonitrilo; y N,N-dimetilformamida; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se 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, diisopropilamina y piridina; terc-butóxido de potasio; e hidruro de sodio.

La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 6 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).

La cantidad del compuesto (LX) a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).

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

ES 2 525 708 T3

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

5 (Etapa 28)

El compuesto (XVI) se puede sintetizar a partir del compuesto (XIV) según, por ejemplo, un procedimiento que utiliza cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares, cuyo procedimiento es obvio para los expertos en la materia.

10 (Etapa 29)

15 La reacción de acilación del compuesto (LXI) con el compuesto (XVI) se lleva a cabo, en general, en un disolvente en presencia de una base, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se 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; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos de la base se incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletamina y N,N-dimetilaminopiridina.

20 La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,1 a 6 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XVI).

25 La cantidad del compuesto (LXI) a utilizar es de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 1,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XVI).

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

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

(Etapa 30)

35 La reacción de ciclación del compuesto (XV) se lleva a cabo, en general, en un disolvente en presencia de una sal de amonio, y el disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen ácido acético y ácido fórmico; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

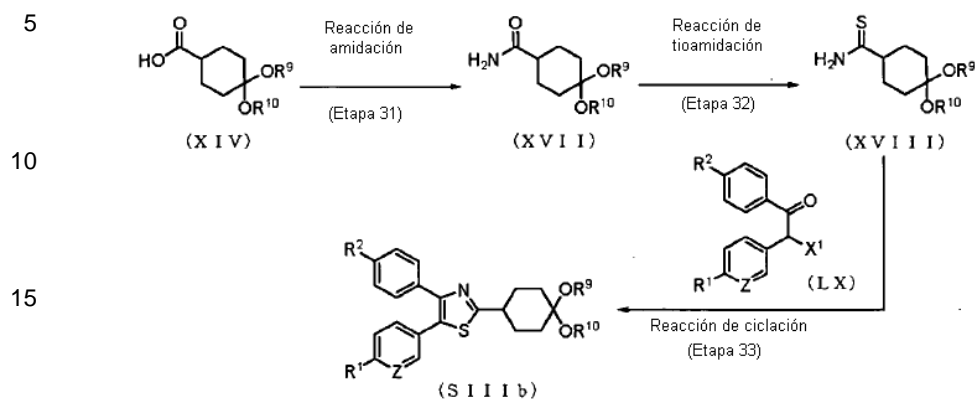
40 Entre los ejemplos de la sal de amonio se incluyen acetato de amonio, formiato de amonio y carbonato de amonio, que son reactivos disponibles comercialmente.

La cantidad de la sal de amonio a utilizar es, de manera preferente, de 1 a 20 moles, de manera más preferente, de 2 a 15 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XV).

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

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

(Procedimiento de producción 18: Procedimiento de producción del compuesto intermedio (SIIIb))



20 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.]

El compuesto (SIIIb) se puede obtener mediante la amidación del compuesto (XIV) y, a continuación, la tioamidación del compuesto resultante (XVII) para producir el compuesto (XVIII), que, a continuación, se cicla utilizando el compuesto (LX). El compuesto (XIV) se puede sintetizar según un procedimiento obvio para los expertos en la materia. El compuesto (LX) también se puede sintetizar según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

(Etapa 31)

30 La reacción de amidación del compuesto (XIV) se lleva a cabo, en general, formando un anhídrido mixto en un disolvente en presencia de una base utilizando un éster de ácido clorofórmico o similar, seguido de permitir que el amoníaco acuoso reaccione con el anhídrido mixto. El disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dimetilico de etilenglicol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; y N,N-dimetilformamida; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

Entre los ejemplos del éster de ácido clorofórmico se incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo y cloroformiato de sec-butilo.

40 La cantidad del éster de ácido clorofórmico es, de manera preferente, de 0,5 a 4 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).

Entre los ejemplos de la base se incluyen bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina y piridina.

La cantidad de la base a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 2,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).

50 La temperatura de reacción de la reacción de amidación es, de manera preferente, de -78 a 200°C, de manera más preferente, de -20 a 100°C con respecto a la formación de un anhídrido mixto. Con respecto a la reacción después de la adición de amoníaco acuoso, la temperatura es, de manera preferente, de -78 a 200°C, de manera más preferente, de -20 a 100°C.

55 El tiempo de reacción de la reacción de amidación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 48 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 24 horas con respecto a la formación de un anhídrido mixto. Con respecto a la reacción después de la adición de amoníaco acuoso, el tiempo de reacción es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 32)

65 La reacción de tioamidación del compuesto (XVII) se lleva a cabo, en general, permitiendo que el compuesto (XVII) reaccione con el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo, que son reactivos disponibles comercialmente, en un disolvente. El disolvente se selecciona de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen hidrocarburos saturados, tales como benceno y

tolueno; disolventes halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; y éteres, tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

5 La cantidad del reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo a utilizar es, de manera preferente, de 0,3 a 4 moles, de manera más preferente, de 0,4 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XVII).

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

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

(Etapa 33)

15 La reacción de ciclación del compuesto (XVIII) se lleva a cabo, en general, en un disolvente seleccionado de manera apropiada de manera que éste no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhibe la reacción se incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; éteres, tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; y acetonitrilo; y las mezclas de los mismos también se pueden utilizar como disolvente.

20 La cantidad del compuesto (LX) a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 4 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 1,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XVIII).

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

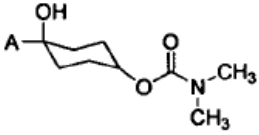
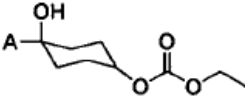
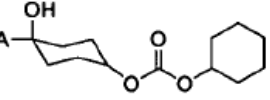
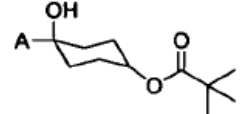
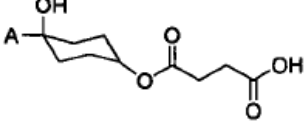
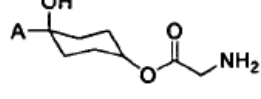
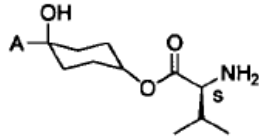
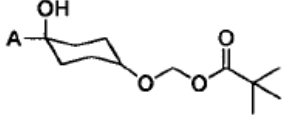
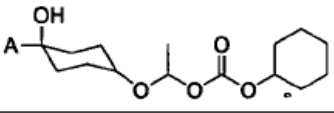
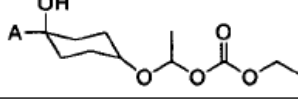
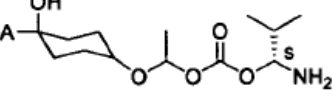
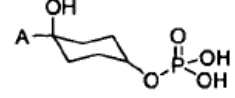
25 El tiempo de reacción de la reacción de ciclación varía dependiendo de las condiciones de reacción, y es, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

30 En los casos en los que el compuesto (I) se obtuvo como una forma libre, se puede convertir en una sal deseada según un procedimiento conocido o un procedimiento correspondiente al mismo. En cambio, en los casos en los que se obtuvo como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal deseada según un procedimiento conocido o un procedimiento correspondiente al mismo

35 El compuesto (I) también se puede utilizar como un profármaco, y entre los ejemplos del profármaco del compuesto (I) se incluyen compuestos que se convierten en el compuesto (I) mediante la reacción mediante una enzima, ácido gástrico o similares, en condiciones fisiológicas en un organismo vivo, es decir, compuestos que se someten a una oxidación, reducción o hidrólisis enzimática para cambiar al compuesto (I); y compuestos que se someten a una hidrólisis mediante ácido gástrico o similar para cambiar al compuesto (I) de la presente invención, cuyos compuestos corresponden a aquellos en los que un grupo hidroxilo del compuesto (I) estaba acilado, alquilado, fosforilado o borado. En la tabla 2 se muestran ejemplos particulares preferentes del profármaco en los casos en los que R⁵ y R⁶ del compuesto (I) es un grupo hidroxilo, pero estos ejemplos no limitan la presente invención.

40

[Tabla -2]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
P1		P2	
P3		P4	
P5		P6	
P7		P8	
P9		P10	
P11		P12	

5

El profármaco del compuesto (I) se puede sintetizar según un procedimiento conocido del compuesto (I) de la presente invención. Además, el profármaco del compuesto (I) puede ser aquel que cambia al compuesto (I) en condiciones fisiológicas descritas en un documento conocido ('Iyakuhin no Kaihatsu' (Development of Drugs), Hirokawa Shoten, 1990, volumen 7, págs. 163-198; Prog. Med. 5, 1985, págs. 2157-2161). Mediante la utilización del compuesto (I) como profármaco, se puede mejorar su solubilidad y/o absorbabilidad.

10

El efecto analgésico excelente, o el efecto terapéutico sobre el dolor neuropático o la acción terapéutica contra el dolor neuropático diabético, del compuesto (I), se pueden evaluar utilizando un modelo animal apropiado. Entre los ejemplos del modelo animal apropiado para el dolor nociceptivo se incluyen un modelo de ratón con contorsiones inducidas por ácido acético, prueba de formalina en rata o ratón, modelo de rata con inflamación inducida por carragenina, prueba de la placa caliente en rata, y la prueba de retirada de la cola para el dolor agudo.

15

Entre los ejemplos de los modelos animales apropiados para el dolor neuropático se incluyen un modelo de ratón o rata con ligadura parcial del nervio ciático y un modelo de ratón o rata con ligadura del nervio espinal, y entre los ejemplos del modelo animal apropiado para el dolor neuropático diabético se incluyen un modelo de ratón o rata con neuropatía diabética inducida por estreptozotocina (STZ).

20

Dado que el compuesto (I) tiene un efecto analgésico excelente, o un efecto terapéutico sobre el dolor neuropático o un efecto terapéutico sobre el dolor neuropático diabético, se puede utilizar el compuesto como un producto farmacéutico, y se utiliza, de manera preferente, como un analgésico, fármaco terapéutico para el dolor neuropático, o fármaco terapéutico para el dolor neuropático diabético.

25

En los casos en que se utiliza el compuesto (I) como analgésico, se utiliza, de manera preferente, para el dolor nociceptivo. Entre los ejemplos de dolor nociceptivo en el presente documento se incluyen el dolor debido a lesiones, tales como fracturas y heridas incisas; el dolor postoperatorio; el dolor por esguince; el dolor por contusión; el dolor en las articulaciones; el dolor lumbar; el dolor muscular; el dolor después de la extracción de un diente; el dolor dental; la apendicitis; la artritis reumatoide crónica; la fiebre reumática; la osteoartritis; la espondilitis anquilosante; la espondilosis deformante; el síndrome cervicobraquial; la periartrosis; la celulitis; la otitis media aguda;

30

la prostatitis; la periostitis alveolar; y el dolor debido a enfermedades inflamatorias, tales como la vaginitis. Además, el dolor nociceptivo descrito anteriormente incluye el dolor profundo y el dolor visceral (por ejemplo, el dolor de cabeza; el dolor abdominal; el dolor de espalda; el síndrome de dolor pélvico crónico; el dolor debido a la endometriosis; el dolor debido a la urolitiasis o a cálculos uretrales; el dolor cólico debido a una enfermedad de los
5 órganos digestivos, el dolor pélvico, y el dolor de las enfermedades urológicas). En los casos en que se utiliza el compuesto (I) como analgésico, entre los ejemplos de enfermedades diana más preferentes se incluyen la artritis reumatoide crónica, la osteoartritis, el dolor postoperatorio, el dolor en las articulaciones, el dolor lumbar, el dolor muscular y el dolor dental.

10 El compuesto (I) se utiliza como fármaco terapéutico para el dolor neuropático, y también como fármaco terapéutico para el dolor neuropático diabético. Entre los ejemplos del dolor neuropático en el presente documento se incluyen el dolor por cáncer, el dolor por herpes zóster, la neuralgia posherpética, la neuralgia relacionada con el SIDA y la neuralgia del trigémino. El dolor neuropático diabético en el presente documento significa el dolor debido a la neuralgia diabética.

15 El compuesto (I) también es útil para la terapia del dolor agudo y crónico. El dolor agudo continúa normalmente durante un período corto de tiempo, y entre los ejemplos del mismo se incluyen el dolor postoperatorio, el dolor después de la extracción de un diente y la neuralgia del trigémino. El dolor crónico se define como el dolor que continúa normalmente durante 3 a 6 meses. Se incluye el dolor somatogénico y el dolor psicogénico, y entre los
20 ejemplos de los mismos se incluyen la artritis reumatoide crónica, la osteoartritis y la neuralgia postherpética.

Un producto farmacéutico que contiene el compuesto (I) muestra un efecto analgésico excelente, o un efecto terapéutico sobre el dolor neuropático o el dolor neuropático diabético, en los casos en que se administró a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono o humano), en especial un ser
25 humano.

Además, el compuesto (I) se puede utilizar no sólo como un analgésico o un fármaco terapéutico para el dolor neuropático, sino también en un procedimiento terapéutico para el dolor o el dolor neuropático, o en una utilización terapéutica para el dolor o el dolor neuropático. Además, el compuesto (I) se puede utilizar en un procedimiento
30 terapéutico o utilización terapéutica para el dolor neuropático diabético.

La forma de dosificación del compuesto (I) puede ser la administración oral o parenteral de compuesto (I) tal como está o después de la mezcla de un portador farmacéuticamente aceptable al mismo.

35 Entre los ejemplos de la forma de dosificación del producto farmacéutico que contiene el compuesto (I) en los casos en que se administra por vía oral se incluyen comprimidos (por ejemplo, comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos con película), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (por ejemplo, cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones y suspensiones; entre los ejemplos de la forma de dosificación en los casos en que se administra por vía parenteral se incluyen inyecciones, agentes de impregnación, gotas y supositorios.
40 También es eficaz formular el fármaco en una preparación de liberación sostenida mediante la combinación del fármaco con una base apropiada (por ejemplo, polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico y ácido glicólico, mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, o éster de ácido graso de poliglicerol).

45 La preparación del producto farmacéutico que contiene el compuesto (I) en la forma de dosificación descrita anteriormente se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido habitualmente utilizado en el sector de la formulación de fármacos. En tal caso, la formulación se puede producir mediante la inclusión de un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un edulcorante, un surfactante, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares, que se utilizan habitualmente en el sector de la formulación de fármacos.

50 La preparación de un comprimido que contiene el compuesto (I) se puede llevar a cabo mediante la inclusión de un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y/o similares; y la preparación de una píldora o gránulo se puede llevar a cabo mediante la inclusión de un excipiente, un aglutinante, un disgregante y/o similares. La preparación de un polvo o cápsula se puede llevar a cabo mediante la inclusión de un excipiente y/o similar; la
55 preparación de un jarabe se puede llevar a cabo mediante la inclusión de un edulcorante y/o similar; y la preparación de una emulsión o suspensión se puede llevar a cabo mediante la inclusión de un surfactante, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares.

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

Entre los ejemplos del aglutinante se incluyen soluciones de pasta de almidón, soluciones de goma arábiga, soluciones de gelatina, soluciones de tragacanto, soluciones de carboximetilcelulosa, soluciones de alginato de sodio y glicerina.

65 Entre los ejemplos del disgregante se incluyen almidón y carbonato de calcio.

Entre los ejemplos del lubricante se incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y talco purificado.

5 Entre los ejemplos del edulcorante se incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.

Entre los ejemplos del surfactante se incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitán y estearato de polioxil 40.

10 Entre los ejemplos del agente de suspensión se incluyen goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa y bentonita.

15 Entre los ejemplos del emulsionante se incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.

Además, en los casos en que el fármaco que contiene el compuesto (I) se formula en la forma de dosificación descrita anteriormente, se puede añadir un agente colorante, conservante, aromático, corrector, estabilizador, espesante y/o similares, que se utilizan habitualmente en el sector de la formulación de fármacos.

20 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 similares, y es, de manera preferente, de 1 mg a 1.000 mg en el caso de la administración oral a un adulto (aproximadamente de 60 kg de peso corporal), que se administra en una sola vez o de forma dividida en varias veces. En los casos en que la formulación se administra por vía parenteral, la dosis diaria es, de manera preferente, de 0,01 mg a 100 mg por 1 kg de peso corporal, que se administra por vía intravenosa.

25 El compuesto (I) también se puede utilizar después de la mezcla con otro fármaco, o en combinación con el mismo, en una cantidad apropiada a efectos de complementar o mejorar el efecto terapéutico o profiláctico, o para reducir la dosis. El compuesto (I) se puede utilizar en combinación, por ejemplo, con los siguientes fármacos.

30 Entre los ejemplos de agentes antitusivos, expectorantes y agentes expectorantes antitusivos se incluyen dextrometorfano, benproperina, dimorfanol, clofedanol, efedrina, huscode, fominoben, metilefedrina, acetilcisteína, ambroxol, carbocisteína, bromhexina, eprazinona, extracto de corteza de cerezo, codeína, dihidrocodeína y tipepidina.

35 Entre los ejemplos de broncodilatadores se incluyen clenbuterol, cromoglicato, salbutamol, salmeterol, tulobuterol, teofilina y procaterol.

Entre los ejemplos de fármacos antipépticos para la úlcera se incluyen azuleno, aldioxo, irsogladina, ecabet, omeprazol, omoprostil, cimetidina, sucralfato, sulpirida, cetraxato y famotidina.

40 Entre los ejemplos de antibióticos se incluyen amoxicilina, azitromicina, eritromicina, claritromicina, tetraciclina y doxiciclina.

45 Entre los ejemplos de analgésicos narcóticos se incluyen alcaloides de opio, etilmorfina, oxicodona, morfina, cocaína, fentanilo y petidina.

EJEMPLOS

50 La presente invención se describirá con más detalle a continuación con referencia a ejemplos de referencia y ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Los nombres de los disolventes en los paréntesis establecidos en los datos de RMN indican los disolventes utilizados para las mediciones.

55 Se utilizó un aparato de resonancia magnética nuclear del tipo JNM-AL400 fabricado por JEOL LTD. para medir el espectro de RMN a 400 MHz. Los desplazamientos químicos tomaron como referencia el tetrametilsilano y se expresan en δ (unidad: ppm). Cada señal se expresó en s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuarteto), quint (quinteto), sept (septeto), m (multiplete), br (amplia), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dc (doblete de cuartetos), td (triplete de dobletes) o tt (triplete de tripletes). El espectro de IR se midió utilizando un aparato FT/IR-410 fabricado por JASCO Corporation, y el espectro de ESI-EM se midió utilizando un aparato Micromass ZQ2K fabricado por Waters o un 1200LC/MSD fabricado por Agilent Technology. Todos los disolventes utilizados estaban disponibles comercialmente. Se utilizó un aparato YFLC W-prep2XY fabricado por Yamazen Corporation para cromatografía en columna rápida ("flash").

65 Las materias primas de los compuestos de la presente invención y la síntesis de los intermedios se describen como ejemplos de referencia a continuación. Entre los compuestos utilizados en la síntesis de los compuestos de los

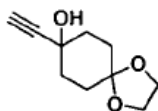
ejemplos de referencia, para los compuestos cuyo procedimiento de síntesis no se describe, se utilizaron compuestos disponibles comercialmente.

(Ejemplo de referencia 1)

5

8-Etínil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

10



15

A una solución de trimetilsililacetileno (27,1 ml, 0,192 mol) en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió gota a gota a -76°C durante 30 minutos n-butil litio 2,77 M (solución en n-hexano, 69,3 ml, 0,192 mol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a -74°C durante 30 minutos una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (25,0 g, 0,160 mol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se vertió 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.

20

25

Se añadió metanol (320 ml) al residuo para disolverlo, y se añadió al mismo carbonato de potasio (55,3 g, 0,400 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la solución de reacción obtenida se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (29,1 g, 0,160 mol, 100%) como un sólido blanco.

30

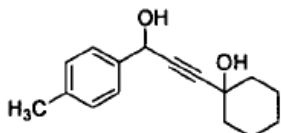
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,75-2,03 (9H, m), 2,49 (1H, m), 3,95 (4H, s).
ESI-EM: $m/z = 165$ (M-OH) $^+$

(Ejemplo de referencia 2)

35

1-(3-Hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)ciclohexanol

40



45

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

50

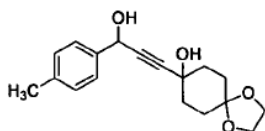
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18-1,30 (1H, m), 1,47-1,74 (7H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,08 (1H, brs), 2,22 (1H, brs), 2,36 (3H, s), 5,47 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).
ESI-EM: $m/z = 227$ (M-OH) $^+$

55

(Ejemplo de referencia 3)

8-(3-Hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

60



65

A una solución de 8-etínil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 1) (15,0 g, 82,3 mmol) en tetrahidrofurano (165 ml), se añadió gota a gota a -72°C durante 25 minutos n-butil litio 2,77 M (solución en n-hexano, 62,4 ml, 172,9 mmol) y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A

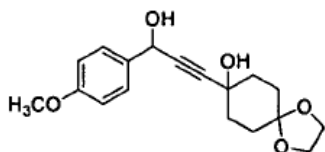
continuación, se añadió gota a gota a -72°C durante 5 minutos p-tolualdehído (10,2 ml, 86,4 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (17,7 g, 58,5 mmol, 71%) como un producto amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 285$ (M-OH) $^+$

(Ejemplo de referencia 4)

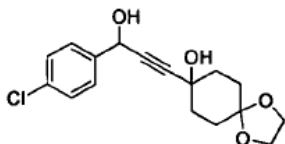
8-(3-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-ol



A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 1) (5,02 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota a -72°C durante 15 minutos n-butil litio 2,63 M (solución en n-hexano, 22,0 ml, 57,9 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a -72°C durante 10 minutos 4-metoxialdehído (3,52 ml, 28,9 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,46 g, 23,4 mmol, 85%) como un producto amorfo. $^1\text{H-RMN}$ (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 (3 H, 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).

(Ejemplo de referencia 5)

8-(3-(4-Clorofenil)-3-hidroxi-1-propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

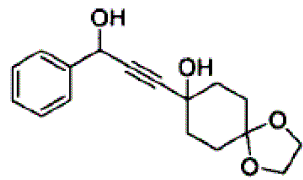
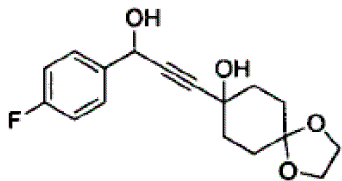
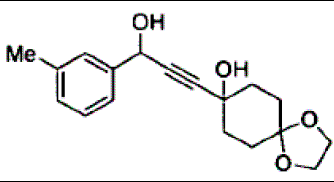
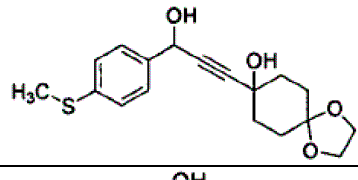
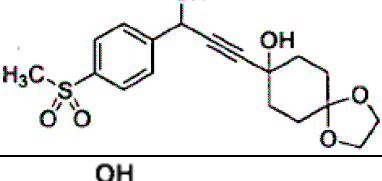
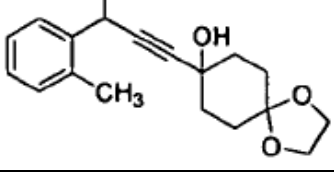


A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 1) (5,03 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota a -72°C durante 15 minutos n-butil litio 2,63 M (solución en n-hexano, 22,1 ml, 57,9 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a -72°C durante 10 minutos 4-clorobenzaldehído (4,06 g, 28,9 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,13 g, 25,2 mmol, 91%) como un producto amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (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).

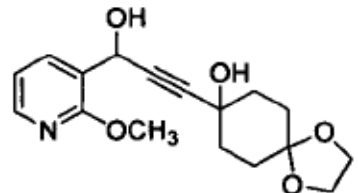
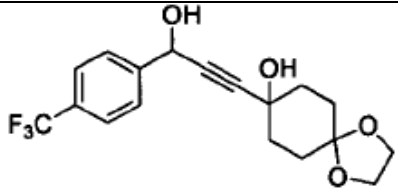
Los siguientes compuestos se prepararon de la misma manera que la descrita anteriormente.

[Tabla 3-1]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
6		¹ 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, <i>J</i> = 5,2 Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,51 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 271 (M-OH) ⁺
7		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,85 (4H, m), 1,86-2,02 (4H, m), 2,40-3,12 (2H, m), 3,91 (4H, d, <i>J</i> = 1,2 Hz), 5,46 (1H, m), 7,04 (2H, dt, <i>J</i> = 7,6, 8,4 Hz), 7,49 (2H, dd, <i>J</i> = 5,2, 7,6 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 289 (M-OH) ⁺
8		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,85 (4H, m), 1,90-2,02 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,36-2,72 (2H, m), 3,93 (4H, s), 5,44 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,13 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,26 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,30 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,33 (1H, s). ESI-EM: <i>m/z</i> = 285 (M-OH) ⁺
9		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,85 (4H, m), 1,86-2,02 (4H, m), 2,41 (1H, s), 2,49 (3H, s), 2,71 (1H, s), 3,97 (4H, s), 5,44 (1H, m), 7,25 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 317 (M-OH) ⁺
10		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,84 (6H, m), 1,90-2,01 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,94 (4H, s), 5,57 (1H, d, <i>J</i> = 5,4 Hz), 7,72 (2H, d, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,93 (2H, d, <i>J</i> = 8,3 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 349 (M-OH) ⁺
11		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,73-1,76 (4H, m), 1,82-1,94 (4H, m), 2,43 (3H, s), 3,91-3,95 (5H, m), 5,61 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,59-7,61 (1H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 285 (M-OH) ⁺

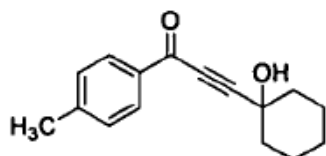
[Tabla 3-2]

5

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
12		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,72-1,85 (4H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,42 (1H, s), 3,25 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 3,94 (4H, s), 4,02 (3H, s), 5,65 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,92 (1H, dd, <i>J</i> = 5,2, 7,2 Hz), 7,80 (1H, dd, <i>J</i> = 2,4, 7,2 Hz), 8,13 (1H, dd, <i>J</i> = 2,4, 5,2 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 302 (M-OH) ⁺
13		¹ 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-EM: <i>m/z</i> = 339 (M-OH) ⁺

(Ejemplo de referencia 14)

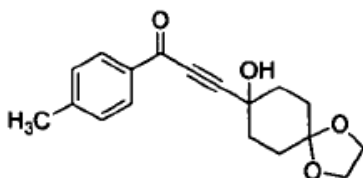
3-(1-Hidroxiciclohexil)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona



A una solución de 1-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)ciclohexanol (ejemplo de referencia 2) (593 mg, 2,42 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió dióxido de manganeso (1,15 g, 13,2 mmol), y la solución obtenida 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 mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (534 mg, 2,20 mmol, 91%) como un producto oleoso amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (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).

(Ejemplo de referencia 15)

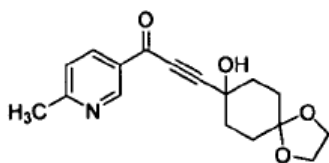
3-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona



A una solución de 8-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 3) (17,5 g, 57,9 mmol) en diclorometano (289 ml), se añadió dióxido de manganeso (29,6 g, 289 mmol), y la solución obtenida 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 mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,3 g, 47,6 mmol, 82%) como un producto oleoso. $^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 284$ (M-OH) $^+$

(Ejemplo de referencia 16)

3-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(6-metilpiridin-3-il)-2-propin-1-ona

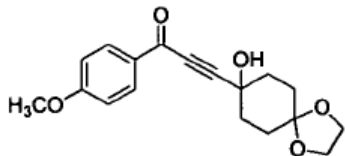


A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 1) (592 mg, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), se añadió gota a gota a -78°C durante 5 minutos n-butil litio 2,63 M (solución en n-hexano, 2,6 ml, 6,82 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a -78°C durante 20 minutos una solución de N-metoxi-N-metil-6-metilnicotinamida (614,5 mg, 3,41 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (626,3 mg, 2,08 mmol, 65%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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-EM: $m/z = 284$ (M-OH) $^+$

(Ejemplo de referencia 17)

3-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-2-propin-1-ona



5 A una solución de 8-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 4) (7,10 g, 22,3 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadió dióxido de manganeso (9,69 g, 112 mmol), y la solución obtenida 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 mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,45 g, 17,2 mmol, 77%) como un producto oleoso.

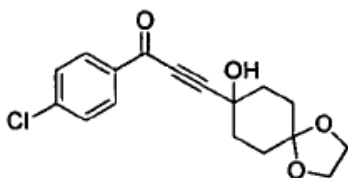
10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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-EM: $m/z = 299$ (M-OH) $^+$

15 (Ejemplo de referencia 18)

1-(4-Clorofenil)-3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-2-propin-1-ona



20 A una solución de 8-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 5) (7,70 g, 23,9 mmol) en diclorometano (120 ml), se añadió dióxido de manganeso (10,4 g, 119 mmol), y la solución obtenida 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 mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,45 g, 17,0 mmol, 71 %) como un producto oleoso.

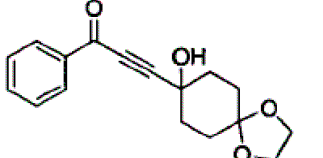
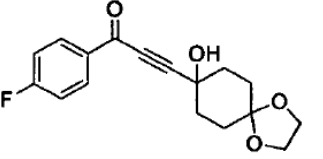
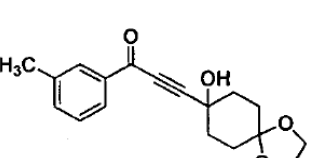
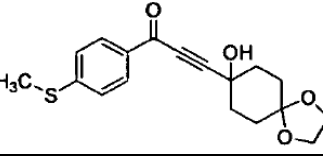
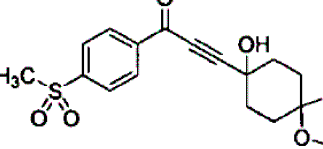
30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

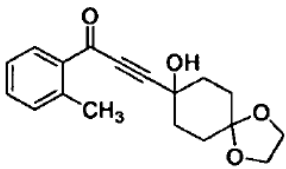
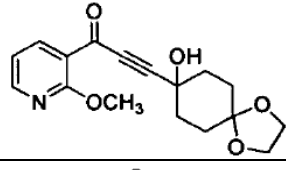
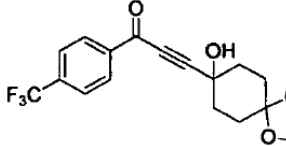
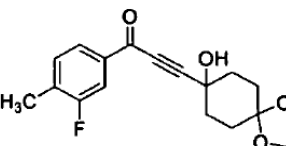
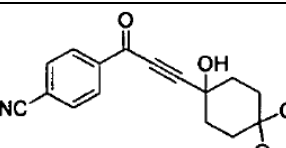
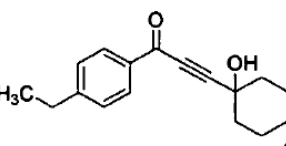
35 ESI-EM: $m/z = 303$ (M-OH) $^+$

Los siguientes compuestos se prepararon de la misma manera que la descrita anteriormente.

[Tabla 4-1]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
19		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, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,62 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 269 (M-OH) ⁺
20		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,74-1,94 (4H, m), 2,05-2,19 (4H, m), 2,60-2,82 (1H, m), 3,97 (4H, s), 7,14 (2H, dd, <i>J</i> = 7,6, 8,4 Hz), 7,49 (2H, dd, <i>J</i> = 5,2, 7,6 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 287 (M-OH) ⁺
21		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,77-1,94 (4H, m), 2,04-2,18 (4H, m), 2,20 (1H, s), 2,43 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,37 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,44 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,91 (1H, s), 7,92 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 283 (M-OH) ⁺
22		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,77-1,94 (4H, m), 2,02-2,18 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,54 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,27 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 8,00 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 315 (M-OH) ⁺
23		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,77-1,83 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,05-2,20 (4H, m), 2,37 (1H, s), 3,10 (3H, s), 3,98 (4H, s), 8,08 (2H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz), 8,29 (2H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 347 (M-OH) ⁺

[Tabla 4-2]

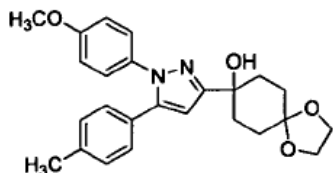
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
24		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,24-7,26 (1H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 7,2, 7,6$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,2, 8,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). ESI-EM: $m/z = 283$ (M-OH) $^+$
25		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,79-1,91 (4H, m), 2,01-2,15 (4H, m), 2,38 (1H, s), 3,97 (4H, s), 4,08 (3H, s), 6,99-7,02 (1H, m), 8,25-8,28 (1H, m), 8,36-8,37 (1H, m),
26		$^1\text{H-RMN}$ (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),
27		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 319$ (M $^+$ H) $^+$
28		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 312$ (M $^+$ H) $^+$
29		$^1\text{H-RMN}$ (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, c, $J = 7,6$ Hz), 3,98 (4H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 8,4$ Hz). ESI-EM: $m/z = 315$ (M $^+$ H) $^+$

(Ejemplo de referencia 30)

5

8-(1-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

10



15

A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (7,35 g, 42,1 mmol) en etanol (76,6 ml), se añadió gota a gota trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmol), y la solución obtenida 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 (ejemplo de referencia 15) (11,5 g, 38,3 mmol) en etanol (76,6 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,7 g, 35,0 mmol, 91 %) como un producto amorfo.

20

25

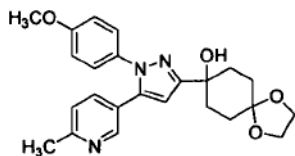
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,71-1,74 (2H, m), 1,99-2,25 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,71 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,96-4,01 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (4H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

ESI-EM: $m/z = 421$ (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 31)

5 8-(1-(4-Metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

10



15

A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (359 mg, 2,06 mmol) en etanol (4 ml), se añadió gota a gota trietilamina (286 μ l, 2,06 mmol), y la solución obtenida 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-(6-metilpiridin-3-il)-2-propin-1-ona (ejemplo de referencia 16) (563,7 mg, 1,87 mmol) en etanol (5,4 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (177 mg, 0,42 mmol, 22%) como un producto amorfo.

20

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

25

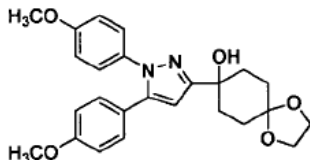
ESI-EM: $m/z = 422$ (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 32)

30

8-(1,5-Bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

35



40

A una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-2-propin-1-ona (ejemplo de referencia 17) (700 mg, 2,24 mmol) en etanol (4,5 ml), se añadió una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (470 mg, 2,69 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 5,41 mmol) en etanol (4,5 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (864 mg, 1,98 mmol, 88%) como un producto amorfo blanco.

45

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

50

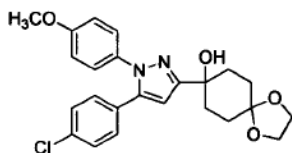
ESI-EM: $m/z = 437$ (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 33)

55

8-(5-(4-Clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

60



65

A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (457 mg, 2,62 mmol) en etanol (4,4 ml), se añadió gota a gota trietilamina (0,730 ml, 5,24 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la 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 (ejemplo de referencia 18) (700 mg, 2,18 mmol) en etanol (4,4 ml), y la

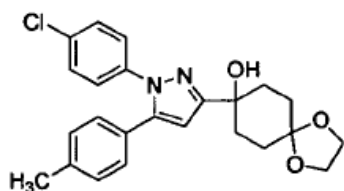
solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (756 mg, 1,71 mmol, 79%) como un producto amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 441$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

(Ejemplo de referencia 34)

8-(1-(4-Clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



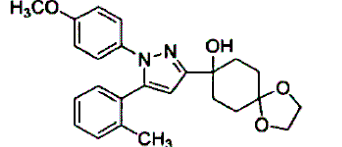
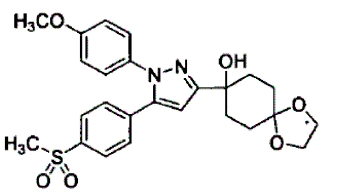
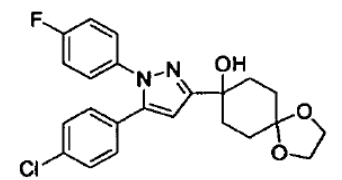
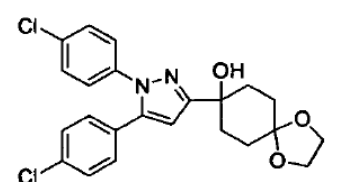
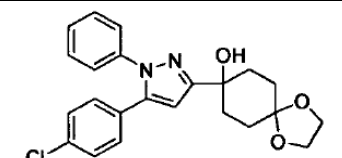
A una solución de clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (418 mg, 2,33 mmol) en etanol (4,8 ml), se añadió gota a gota trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona (ejemplo de referencia 15) (698 mg, 2,32 mmol) en etanol (4,7 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (948 mg, 2,23 mmol, rendimiento: 96%) como un producto amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 407$ ($\text{M}-\text{OH}^+$)

Los siguientes compuestos se prepararon de la misma manera que la descrita anteriormente.

[Tabla 5-1]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
35		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,72-1,75 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02-2,08 (2H, m), 2,11-2,15 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,70 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,31 (1H, s), 6,75 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,10-7,12 (2H, m), 7,15-7,19 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 421 (M ⁺ H) ⁺
36		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,72-1,75 (2H, m), 2,00-2,13 (4H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 2,69 (1H, s), 3,07 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,96-4,02 (4H, m), 6,55 (1H, s), 6,88 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,40 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,85 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 467 (M-OH) ⁺
37		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,68-1,76 (2H, m), 1,96-2,26 (6H, m), 2,67 (1H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,00-7,17 (2H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,21-7,31 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 429 (M ⁺ H) ⁺
38		¹ 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, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,29-7,32 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 445 (M ⁺ H) ⁺
39		¹ 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-EM: <i>m/z</i> = 411 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 5-2]

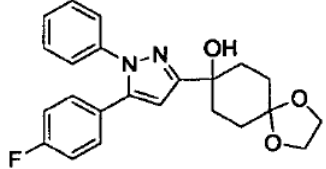
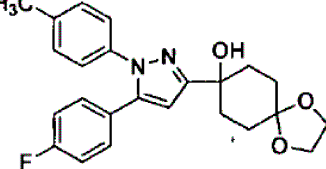
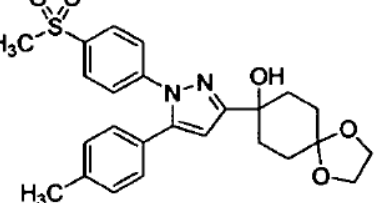
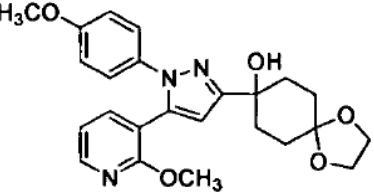
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
40		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,69-1,77 (2H, m), 1,99-2,12 (4H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,57 (1H, brs), 3,96-4,02 (4H, m), 6,49-6,51 (1H, m), 7,07-7,10 (2H, m), 7,23-7,37 (4H, m), 7,43-7,45 (1H, m). ESI-EM: $m/z = 479$ (M^+H) $^+$
41		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,14 (4H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,74 (1H, brs), 3,80 (3H, s), 3,95-4,02 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 7,08-7,17 (3H, m), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). ESI-EM: $m/z = 421$ (M^+H) $^+$
42		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,62 (1H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,08 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,25-7,28 (2H, m). ESI-EM: $m/z = 391$ (M-OH) $^+$
43		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 387$ (M-OH) $^+$

[Tabla 5-3]

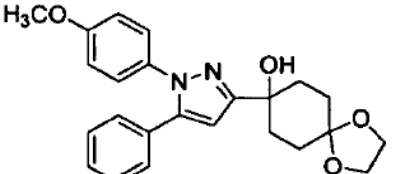
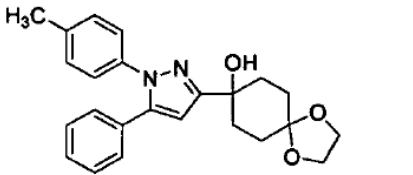
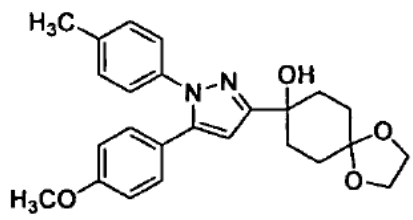
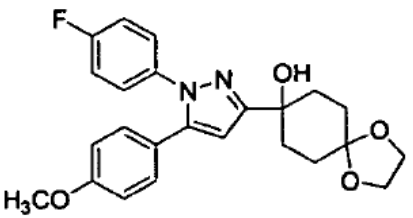
5

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
44		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 373$ (M-OH) $^+$
45		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,66 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,16-7,20 (4H, m). ESI-EM: $m/z = 407$ (M-OH) $^+$
46		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,59 (1H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,43 (1H, s), 6,99-7,05 (2H, m), 7,16-7,23 (4H, m), 7,28-7,32 (2H, m). ESI-EM: $m/z = 411$ (M-OH) $^+$
47		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,60 (1H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,43 (1H, s), 6,98-7,06 (4H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m). ESI-EM: $m/z = 395$ (M-OH) $^+$

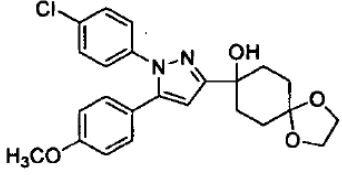
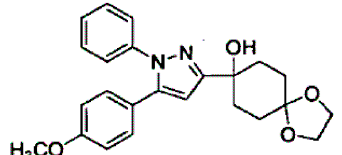
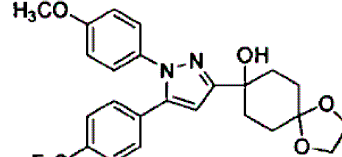
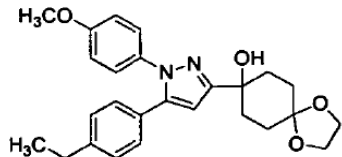
[Tabla 5-4]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
48		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,71-1,77 (2H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,66 (1H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,43 (1H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,25-7,36 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 377 (M-OH) ⁺
49		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,68 (1H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,11-7,21 (6H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 391 (M-OH) ⁺
50		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,71-1,77 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,60 (1H, s), 3,06 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,47 (1H, s), 7,11 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,16 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,87 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 451 (M-OH) ⁺
51		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,72-1,75 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,66 (1H, s), 3,67 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,98-4,01 (4H, m), 6,47 (1H, s), 6,80-6,88 (3H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 2,0, 5,2 Hz), 8,15 (1H, dd, <i>J</i> = 2,0, 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 438 (M ⁺ H) ⁺

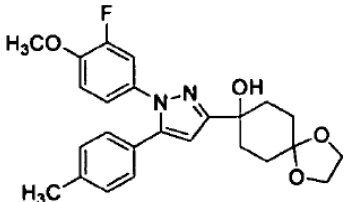
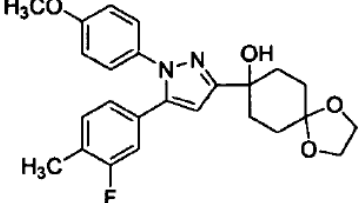
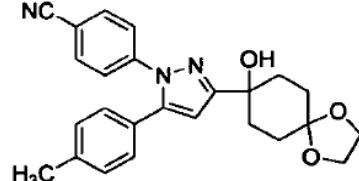
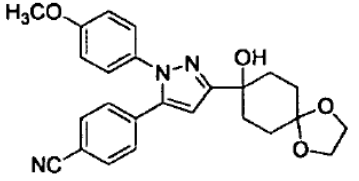
[Tabla 5-5]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
52		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,60 (2H, m), 1,73 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 3,4, 12,8 Hz), 2,22 (2H, td, <i>J</i> = 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),
53		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 2,01 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 3,2 Hz), 2,22 (2H, td, <i>J</i> = 3,2, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,24 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,44 (1H, s), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,21-7,23 (2H, m), 7,27-7,30 (3H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 391 (M ⁺ H) ⁺
54		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 1,99 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 3,2, 12,4 Hz), 2,21 (2H, td, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 421 (M ⁺ H) ⁺
55		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70 (2H, d, <i>J</i> = 13,6 Hz), 2,01 (2H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 3,6, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, <i>J</i> = 3,6, 12,4 Hz), 2,66 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,83 (2H, ddd, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,01 (2H, t, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,11 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,26 (2H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 425 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 5-6]

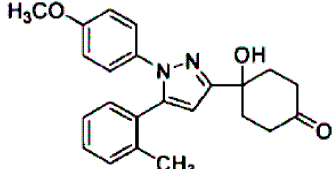
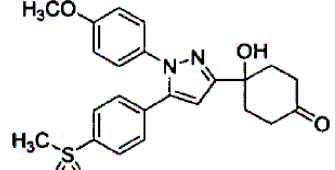
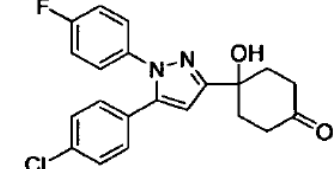
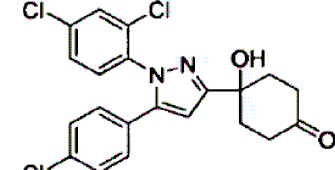
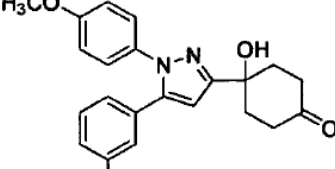
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
56		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,01 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 3,2, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, <i>J</i> = 3,2, 12,4 Hz), 2,64 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 441 (M ⁺ H) ⁺
57		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 2,01 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 4,0, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 12,0 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 7,22-7,35 (5H, m).
58		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, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,32 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz).
59		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 1,69-1,76 (2H, m), 1,98-2,26 (6H, m), 2,63 (2H, c, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 425 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 5-7]

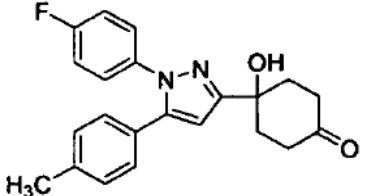
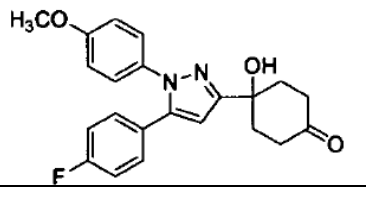
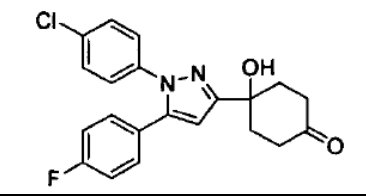
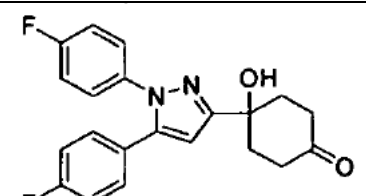
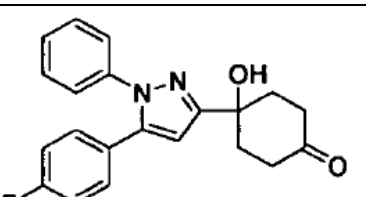
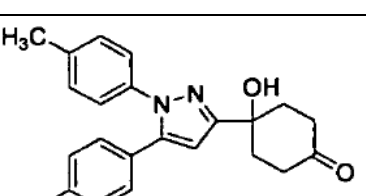
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
60		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,68-1,77 (2H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,64 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,87 (1H, t, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,94-7,01 (1H, s), 7,07-7,13 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 425 (M ⁺ H) ⁺
61		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, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,18-7,27 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 439 (M ⁺ H) ⁺
62		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-EM: <i>m/z</i> = 416 (M ⁺ H) ⁺
63		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-EM: <i>m/z</i> = 432 (M ⁺ H) ⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de la misma manera que en los ejemplos 37-41 descritos a continuación.

[Tabla 6-1]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
64		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,99 (3H, s), 2,34-2,39 (5H, m), 2,42-2,43 (1H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 3,19 (1H, s), 3,76 (3H, s), 6,31 (1H, s), 6,76 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,11-7,20 (5H, m), 7,25-7,28 (1H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 377 (M ⁺ H) ⁺
65		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,34-2,44 (6H, m), 2,86-2,96 (3H, m), 3,07 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,90 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,41 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,87 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 441 (M ⁺ H) ⁺
66		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,45 (6H, m), 2,82 (1H, s), 2,86-2,97 (2H, m), 6,45 (1H, s), 7,03-7,10 (2H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,22-7,33 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 385 (M ⁺ H) ⁺
67		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,45 (6H, m), 2,75 (1H, s), 2,84-2,94 (2H, m), 6,50 (1H, s), 7,09-7,12 (2H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,34-7,36 (2H, m), 7,46-7,48 (1H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 435 (M ⁺ H) ⁺
68		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,29-2,44 (9H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,00 (1H, s), 3,81 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,86 (2H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,21 (2H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 377 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 6-2]

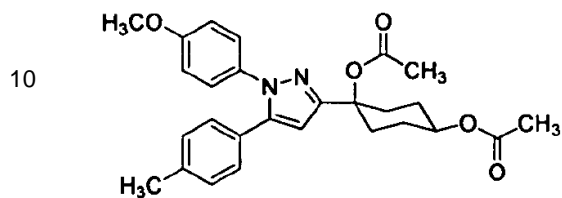
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
69		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,36 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,90 (1H, s), 6,41 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,09 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,23-7,30 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M ⁺ H) ⁺
70		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,37 (4H, m), 2,37-2,45 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,94 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,85-6,89 (2H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,17-7,21 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 381 (M ⁺ H) ⁺
71		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,36 (4H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 2,85 (1H, s), 2,87-2,96 (2H, m), 6,43 (1H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,18-7,23 (4H, m), 7,31-7,34 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 385 (M ⁺ H) ⁺
72		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,36 (4H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 2,87 (1H, s), 2,87-2,96 (2H, m), 6,42 (1H, s), 7,00-7,08 (4H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 369 (M ⁺ H) ⁺
73		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,33-2,37 (4H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,94 (1H, s), 6,43 (1H, s), 6,98-7,03 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,26-7,39 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 351 (M ⁺ H) ⁺
74		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,37 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 2,94 (1H, s), 6,40 (1H, s), 6,97-7,03 (2H, m), 7,13-7,22 (6H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 6-3]

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Datos del compuesto
75		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,36 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,39-2,46 (2H, m), 2,85 (1H, s), 2,88-2,96 (2H, m), 3,07 (3H, s), 6,46 (1H, s), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,18 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,51 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,90 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 425 (M ⁺ H) ⁺
76		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,32-2,43 (6H, m), 2,88-2,95 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,87-6,89 (1H, m), 7,17 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,45-7,47 (1H, m), 8,15-8,17 (1H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 394 (M ⁺ H) ⁺
77		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,43 (6H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 2,95 (1H, s), 3,81 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,04 (2H, t, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,80 Hz), 7,24-7,30 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 381 (M ⁺ H) ⁺

(Ejemplo de referencia 78)

5

Diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diilo

10

15

A una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexano-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (300 mg, 0,793 mmol) en diclorometano (2,6 ml), se añadieron anhídrido acético (0,187 ml, 1,98 mmol), piridina (0,192 ml, 2,38 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. De nuevo, se añadió 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. La reacción se detuvo mediante la adición de agua 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 cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (297 mg, 0,642 mmol, 81%) como un sólido blanco.

20

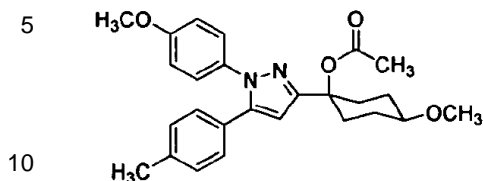
25

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-EM: *m/z* = 463 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 79)

Acetato de *c*-4-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo



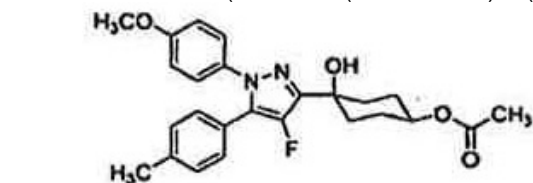
A una solución de acetato de *c*-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (ejemplo comparativo 26) (0,150 g, 0,357 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,8 ml), se añadieron hidruro de sodio al 55% (23,4 mg, 0,535 mmol) y yoduro de metilo (29,0 μ l, 0,464 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua a la solución de reacción con agitación bajo enfriamiento en hielo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (124 mg, 0,284 mmol, 80%) como un sólido blanco.

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-EM: *m/z* = 435 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 80)

Acetato de 4-(4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*c*-4-hidroxiciclohexan-*r*-1-ilo



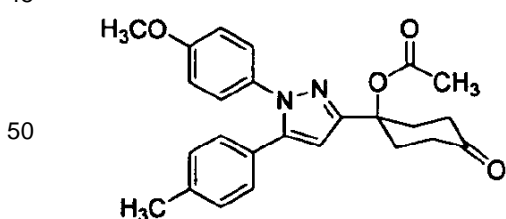
A una solución de acetato de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexano-*r*-1-ilo (ejemplo 57) (130 mg, 0,309 mmol) en acetonitrilo (3,09 ml), se añadió Selectfluor™ (120 mg, 0,340 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (61 mg, 0,140 mmol, 45%) como un producto amorfo amarillo claro.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 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).

ESI-EM: *m/z* = 439 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 81)

Acetato de 1-(1-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-ciclohexan-1-ilo



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 (ejemplo comparativo 26) (142 mg, 0,338 mmol) en diclorometano (3,38 ml), se añadió reactivo de Dess-Martin (172 mg, 0,405 mmol), y la solución obtenida se agitó a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (120 mg, 0,287 mmol, 85%) como un producto amorfo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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),

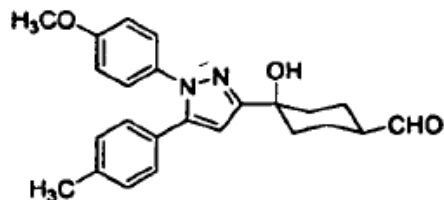
3,81 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
ESI-EM: $m/z = 419$ (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 82)

5

c-4-Hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexano-*r*-1-carbaldehído

10



15

A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (546,3 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml), se añadió terc-butóxido de potasio (178,7 mg, 1,59 mmol) a -40°C , y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota a -40°C una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexano-1-ona (ejemplo 37) (200 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (1,35 ml), y la solución obtenida 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 solución obtenida 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (87,5 mg, 0,23 mmol, 42%) como un producto oleoso incoloro.

20

25

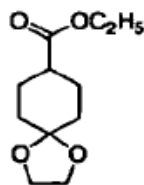
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,88-1,96 (6H, m), 2,09-2,11 (2H, m), 2,25-2,36 (5H, m), 3,80 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09-7,14 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).
ESI-EM: $m/z = 391$ (M+H)⁺

30

(Ejemplo de referencia 83)

1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

35



40

A una solución de 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (10,0 g, 58,8 mmol) en tolueno (196 ml), se añadieron etilenglicol (3,6 ml, 64,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,12 g, 5,88 mmol), y la solución obtenida se calentó hasta reflujo a 150°C . La solución resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio 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 cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (12,3 g, 57,4 mmol, 98%) como un compuesto oleoso incoloro.

45

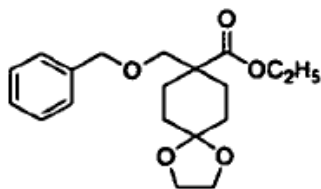
50

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, c, $J = 7,2$ Hz).
ESI-EM: $m/z = 215$ (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 84)

8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

5



10

15 A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 83) (500 mg, 2,33 mmol) en tetrahidrofurano (7,8 ml), se añadió a -78°C bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M (solución en tolueno, 4,67 ml, 2,33 mmol), y la solución obtenida se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió bencil clorometil éter (0,379 ml, 2,45 mmol), y la solución obtenida 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 anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (1,0 ml), y la solución obtenida se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se extrajo con éter y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (279 mg, 0,834 mmol, 36%) como un compuesto aceitoso incoloro.

20

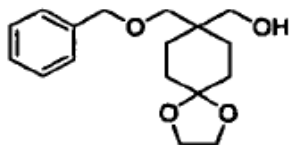
25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,52-1,68 (6H, m), 2,16-2,23 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,88-3,96 (4H, m), 4,17 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,49 (2H, s), 7,25-7,39 (5H, m).

ESI-EM: $m/z = 335$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Ejemplo de referencia 85)

30

(8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol



35

40 A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 84) (279 mg, 0,834 mmol) en tetrahidrofurano (4,2 ml), se añadió borohidruro de litio (91,0 mg, 4,17 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo, y la solución obtenida se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (183 mg, 0,625 mmol, 75%) como un compuesto aceitoso incoloro.

45

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

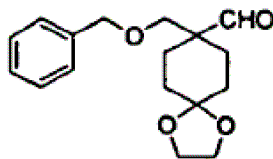
ESI-EM: $m/z = 293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

50

(Ejemplo de referencia 86)

8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído

55



60

65 A una solución de (8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol (ejemplo de referencia 85) (183 mg, 0,625 mmol) en dimetilsulfóxido (2,1 ml), se añadieron un complejo de trióxido de azufre al 50% y piridina (596 mg, 1,87 mmol) y trietilamina (0,522 ml, 3,75 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de agua a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó de manera secuencial con una solución acuosa de ácido cítrico

al 20%, una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (172 mg, 0,592 mmol, 95%) como un compuesto aceitoso incoloro.

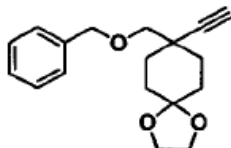
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,55-1,67 (6H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,90-3,95 (4H, m), 4,47 (2H, s), 7,25-7,36 (5H, m), 9,60 (1H, s).
ESI-EM: *m/z* = 291 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 87)

10

8-(Benciloximetil)-8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

15



20 A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (ejemplo de referencia 86) (100 mg, 0,344 mmol) en metanol (5,2 ml), se añadieron carbonato de potasio (143 mg, 1,03 mmol) y dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (165 mg, 0,861 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua 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 cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (88,9 mg, 0,310 mmol, 90%) como un compuesto aceitoso incoloro.

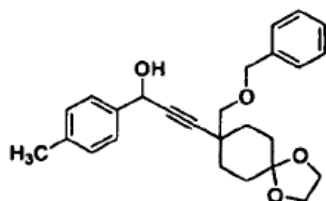
25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52-1,71 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,19 (1H, s), 3,38 (2H, s), 3,89-3,99 (4H, s), 4,61 (2H, s), 7,25-7,37 (5H, m).
30 ESI-EM: *m/z* = 287 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 88)

35

3-(8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ol

40

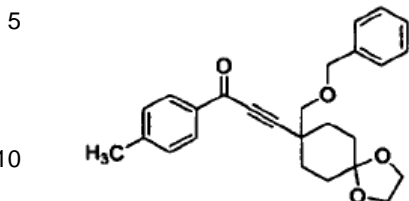


45 A una solución de 8-(benciloximetil)-8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (ejemplo de referencia 87) (393 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (4,6 ml), se añadió a -78°C *n*-butil litio 2,6 M (solución en hexano, 0,555 ml, 1,44 mmol), y la solución obtenida se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 4-metilbenzaldehído (0,178 ml, 1,51 mmol), y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente hasta 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (459 mg, 1,13 mmol, 82%) como un compuesto aceitoso incoloro.

50 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).
55 ESI-EM: *m/z* = 407 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 89)

3-(8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ona



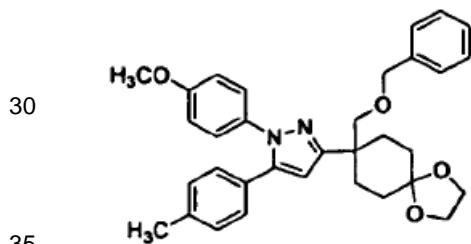
15 A una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ol (ejemplo de referencia 88) (585 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (7,2 ml), se añadió dióxido de manganeso (625 mg, 7,19 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (540 mg, 1,33 mmol, 93%) como un compuesto aceitoso incoloro.

20 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).

ESI-EM: *m/z* = 405 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 90)

25 3-(8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol



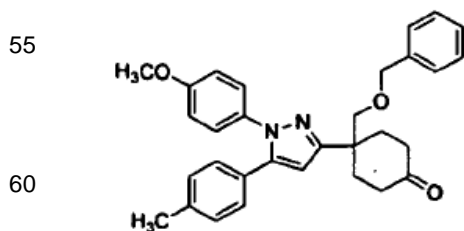
40 A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (280 mg, 1,60 mmol) en etanol (2,7 ml), se añadió gota a gota trietilamina (0,447 ml, 3,20 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ona (ejemplo de referencia 89) (540 mg, 1,33 mmol) en etanol (2,7 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (458 mg, 0,872 mmol, 65%) como un producto amorfo blanco.

45 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-EM: *m/z* = 525 (M+H)⁺

50 (Ejemplo de referencia 91)

4-(Benciloximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona



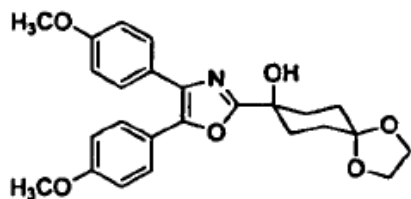
65 A una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol (ejemplo de referencia 90) (458 mg, 0,872 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (4,4 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 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 pH básico. A

continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (387 mg, 0,804 mmol, 92%) como un producto amorfo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,11-2,21 (2H, 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-EM: *m/z* = 481 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 92)

8-(4,5-Bis(4-metoxifenil)oxazol)-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

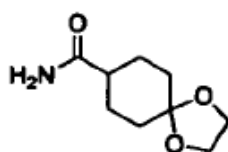


A una solución de 2-cloro-1,4-bis(4-metoxifenil)oxazol (1,01 g, 3,20 mmol), que se sintetizó mediante el procedimiento de producción conocido (documento W02007111323), en tetrahidrofurano (32 ml), se añadió a 0°C complejo de borano y tetrahidrofurano 1,09 M (4,0 ml, 4,36 mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió a -78°C n-butil litio 2,66 M (1,47 ml, mmol), y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetal (524 mg, 3,36 mmol), y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente con agitación. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M para acidificar la mezcla, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (844 mg, 1,92 mmol, 60%) como un producto amorfo amarillo claro.

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).

(Ejemplo de referencia 93)

1,4-Dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida

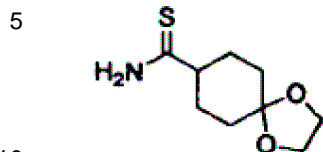


A una solución de ácido 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (823 mg, 4,42 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml), se añadieron a 0°C trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmol) y cloroformiato de n-propilo, y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir gota a gota, la solución obtenida agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió amoniaco acuoso al 28% (1,5 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó de la solución de reacción, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (694 mg, 3,75 mmol, 85%) como un producto amorfo 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-EM: *m/z* = 186 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 94)

1,4-Dioxaspiro[4.5]decano-8-carbotioamida



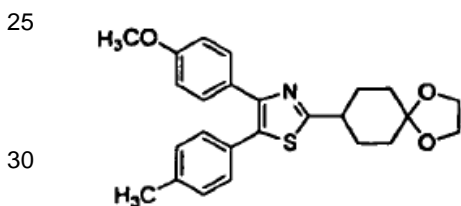
10 A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (ejemplo de referencia 93) (281 mg, 1,52 mmol) en tolueno (5 ml), se añadió reactivo de Lawson (337 mg, 0,834 mmol), y la solución obtenida se agitó a 100°C durante 1 hora antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol a la solución de reacción, y la solución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (147 mg, 0,730 mmol, 48%) como un sólido blanco.

15 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).

20 ESI-EM: *m/z* = 202 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 95)

8-(4-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



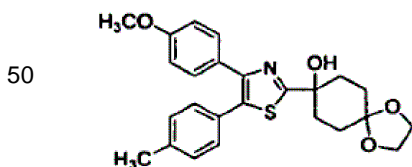
35 Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbotioamida (ejemplo de referencia 94) (389 mg, 1,93 mmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-2-(*p*-tolil)etanona (588 mg, 1,84 mmol) en acetonitrilo (9,2 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (630 mg, 1,49 mmol, 81%) como un producto amorfo incoloro.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

45 ESI-EM: *m/z* = 422 (M+H)⁺

(Ejemplo de referencia 96)

8-(4-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



55 A una solución de 8-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (ejemplo de referencia 95) (734 mg, 1,74 mmol) en tetrahidrofurano (8,7 ml), se añadió a -78°C una solución de *n*-butil litio en *n*-hexano (1,17 ml), y la solución obtenida 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 mmol) en tetrahidrofurano (8,7 ml), y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente hasta 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (417 mg, 0,954 mmol, 55%) como un producto amorfo incoloro.

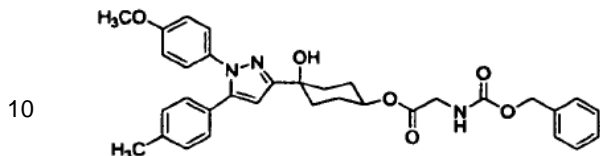
60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,73-1,79 (2H, m), 2,03-2,10 (4H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,78 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,97-4,02 (4H, m), 6,88-6,92 (2H, m), 7,16 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,47 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,55-7,58 (2H, m).

65

ESI-EM: $m/z = 438 (M+H)^+$

(Ejemplo de referencia 97)

5 Acetato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexil-2-benciloxicarbonilamino



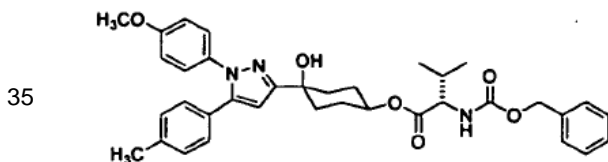
15 A una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (76,0 mg, 0,201 mmol) en diclorometano (2,00 ml), se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol), ácido 2-benciloxicarbonilaminoacético (46,2 mg, 0,241 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (46,2 mg, 0,241 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (15,4 mg, 0,100 mmol), y la solución 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (33,2 mg, 0,058 mmol, 29%) como un producto amorfo incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (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).

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

(Ejemplo de referencia 98)

30 Se sintetizó el 2-(benciloxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 97.

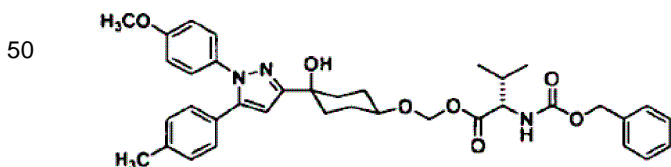


40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (3H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 0,99 (3H, d, $J = 6,4\text{ Hz}$), 1,89-2,10 (8H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,63 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,30-4,33 (1H, m), 4,88-4,95 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,28-5,30 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 7,09-7,10 (4H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,29-7,38 (5H, m).

45 ESI-EM: $m/z = 594 (M-OH)^+$

(Ejemplo de referencia 99)

50 2-(benciloxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-4-Hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexiloxi)metilo



60 A una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (199 mg, 0,506 mmol) en diclorometano (3,00 ml), se añadieron a temperatura ambiente tamices moleculares de 4A (300 mg) y diisopropil etilamina (0,210 ml, 1,21 mmol), y la solución resultante se enfrió hasta -50°C . Posteriormente, se añadieron a la misma temperatura 2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutanoato de (*S*)-yodometilo (0,187 ml, 1,26 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (232 mg, 0,904 mmol), y la solución obtenida se agitó durante 2 horas. A continuación, la solución resultante se agitó 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (123 mg, 0,192 mmol, 64%) como un producto amorfo incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

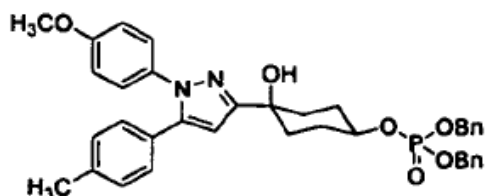
5 ESI-EM: *m/z* = 624 (M-OH)⁺

(Ejemplo de referencia 100)

4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilfosfato de dibencilo

10

15



A una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexano-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (200 mg, 0,528 mmol) en tetrahidrofurano (2,6 ml), se añadieron secuencialmente hidruro de sodio al 55% (55,3 mg, 1,27 mmol) y tetrabencilpifosfonato (370 mg, 0,687 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo, y la solución obtenida 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (251 mg, 0,393 mmol, 74%) como un compuesto oleoso transparente incoloro.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

25 ESI-EM: *m/z* = 639 (M+H)⁺

30

Con respecto a los compuestos de la presente invención, se sintetizaron los compuestos de los siguientes ejemplos 1 a 71 y los ejemplos comparativos 1 a 30. Como compuestos utilizados para la síntesis de los compuestos de los ejemplos, para los que no se describe un procedimiento de síntesis, se utilizaron compuestos disponibles comercialmente.

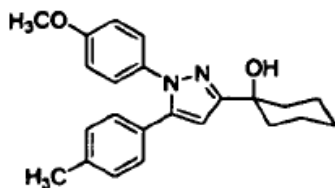
35

(Ejemplo 1)

1-(1-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanol

40

45

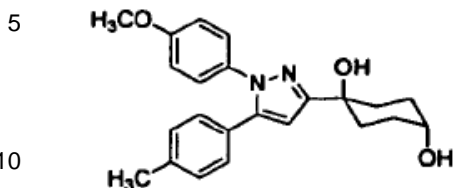
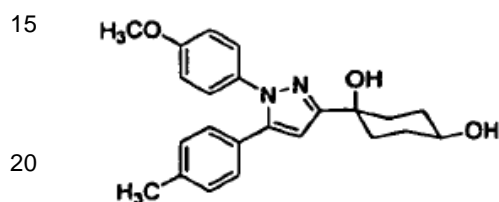


A una suspensión de 4-metoxifenilhidrazina (165 mg, 0,944 mmol) en etanol (5,0 ml), se añadió trietilamina (258 μl, 1,88), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se añadió a una solución de 3-(1-hidroxiciclohexil)-1-(4-tolil)-2-propin-1-ona (ejemplo de referencia 14) (214 mg, 0,883 mmol) en etanol (3,0 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. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (141 mg, 0,389 mmol, 44%) como un producto amorfo amarillo.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

55

(Ejemplo 2)

1-(1-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (2-A)1-(1-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (2-B)

A una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (ejemplo 37) (8,00 g, 21,3 mmol) en metanol (200 ml), se añadió borohidruro de sodio (804 mg, 21,3 mmol). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 2-A (1,66 g, 4,39 mmol, 21%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 2-B (4,85 g, 12,8 mmol, 60%) como un sólido blanco.

2-A: $^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 379$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Pf 151-153°C

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

2-B: $^1\text{H-RMN}$ (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).

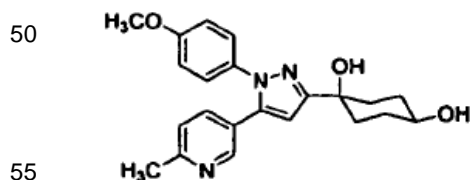
IR (KBr, cm^{-1}): 3303, 2918, 1517, 1442, 1366, 1248, 1063, 1026, 837, 807.

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

Pf 164-166°C

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

(Ejemplo 3)

1-(1-(4-Metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol

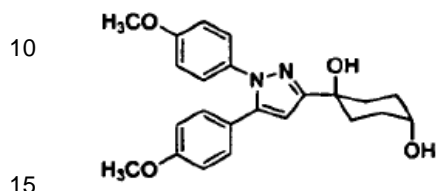
A una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (ejemplo 38) (109,5 mg, 0,29 mmol) en metanol (1,5 ml), se añadió borohidruro de sodio (12,1 mg, 0,32 mmol). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo, y la fase acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido de la extracción de la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (30,6 mg, 0,81 mmol, 28%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 8,8$

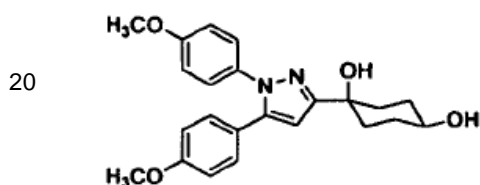
Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).
 IR (KBr, cm^{-1}): 3444, 2933, 2858, 1516, 1249, 1067, 968, 839.
 ESI-EM: $m/z = 380$ (M+H)⁺

5 (Ejemplo 4)

1-(1,5-Bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (4-A)



1-(1,5-Bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (4-B)



25 A una solución de 4-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxiciclohexan-1-ona (ejemplo 39) (523 mg, 1,38 mmol) en metanol, se añadió borohidruro de sodio (65 mg, 1,7 mmol). La solución obtenida 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 anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida para separar el componente poco polar y el componente muy polar. El componente poco polar se purificó mediante recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1) para obtener el compuesto del título 4-A (79 mg, 0,20 mmol, 14%) como un cristal blanco. El componente muy polar se purificó mediante recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1) para obtener el compuesto del título 4-B (186 mg, 0,471 mmol, 34%) como un cristal blanco.

35 4-A: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

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

ESI-EM: $m/z = 395$ (M+H)⁺

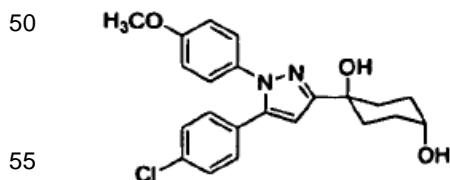
40 4-B: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,41 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 1,79-2,55 (8H, m), 2,55 (1H, s), 3,69-3,78 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

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

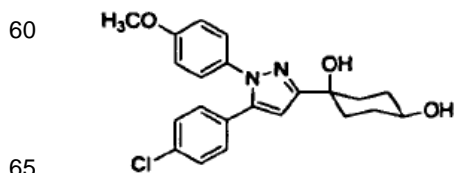
ESI-EM: $m/z = 395$ (M+H)⁺

45 (Ejemplo 5)

1-(5-(4-Clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (5-A)



1-(5-(4-Clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (5-B)



A una solución de 4-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona (ejemplo 40) (619 mg, 1,56 mmol) en metanol (15,6 ml), se añadió borohidruro de sodio (59,0 mg, 1,56 mmol). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 5-A (131 mg, 0,328 mmol, 21%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 5-B (291 mg, 0,730 mmol, 47%) como un sólido blanco.

5-A: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

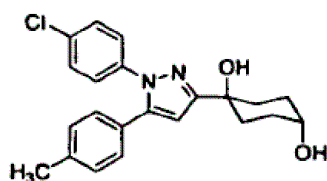
ESI-EM: *m/z* = 399 (M+H)⁺

5-B: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

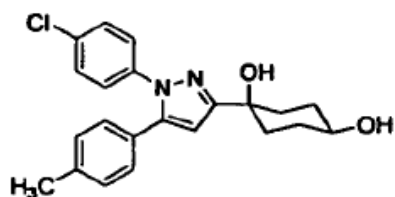
ESI-EM: *m/z* = 399 (M+H)⁺

(Ejemplo 6)

1-(1-(4-Clorofenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (6-A)



1-(1-(4-Clorofenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (6-B)



A una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (ejemplo 41) (510 mg, 1,34 mmol) en metanol (13 ml), se añadió borohidruro de sodio (53 mg, 1,40 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 6-A (114 mg, 0,298 mmol, 22%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 6-B (360 mg, 0,940 mmol, 70%) como un sólido blanco.

6-A: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

IR (KBr, cm⁻¹): 3349, 2918, 1497, 1440, 1366, 1240, 1098, 1007, 969, 833, 810.

ESI-EM: *m/z* = 383 (M+H)⁺

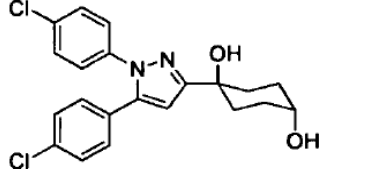
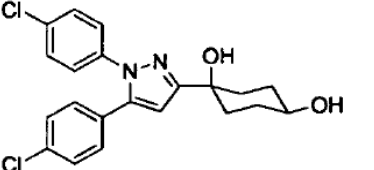
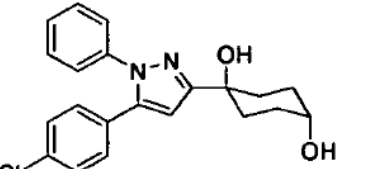
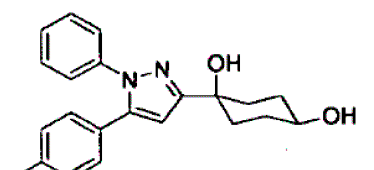
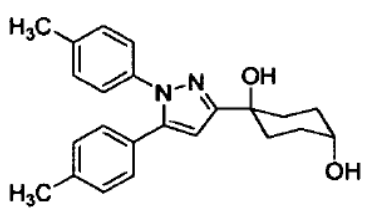
6-B: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (1H, br), 1,80-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,51 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 6,39 (1H, s), 7,09 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

IR (KBr, cm⁻¹): 3365, 2946, 1496, 1442, 1368, 1241, 1095, 1059, 1014, 970, 887.

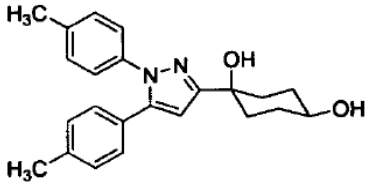
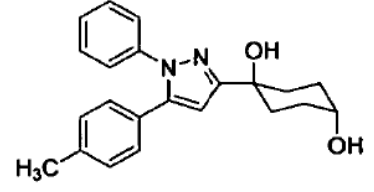
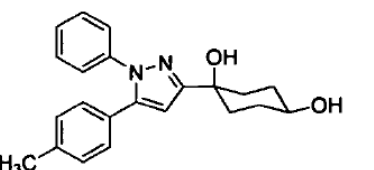
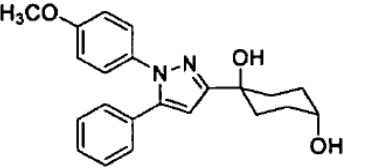
ESI-EM: *m/z* = 365 (M-OH)⁺

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente.

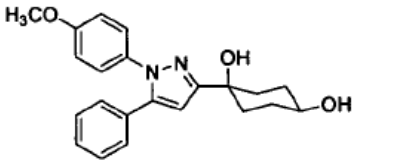
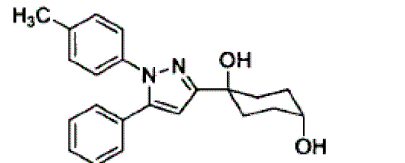
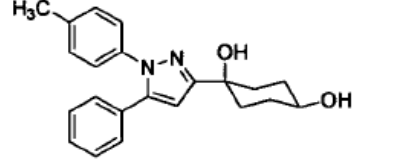
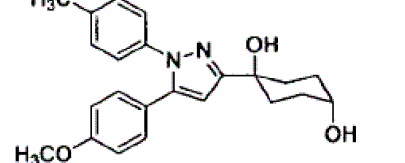
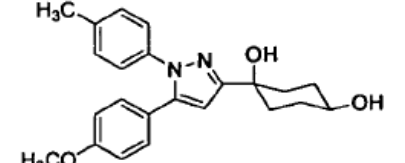
[Tabla 7-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
7		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,30-7,33 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 403 (M ⁺ H) ⁺
8		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,29-7,33 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 403 (M ⁺ H) ⁺
9		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,33 (1H, d, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 369 (M ⁺ H) ⁺
10		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,43 (1H, d, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 369 (M ⁺ H) ⁺
11		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, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). IR (KBr, cm ⁻¹): 3343, 2918, 1518, 1440, 1367, 1266, 1240, 1196, 1159, 1107, 1007, 824, 810. ESI-EM: <i>m/z</i> = 363 (M ⁺ H) ⁺

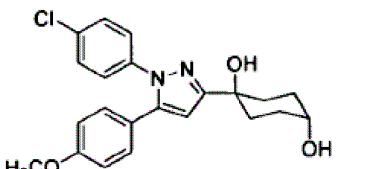
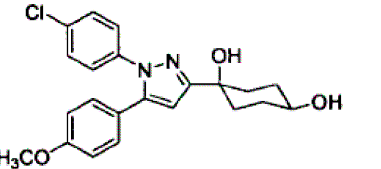
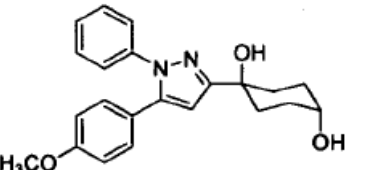
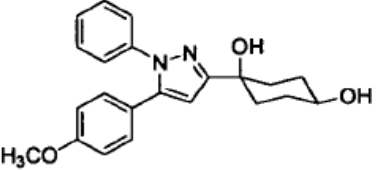
[Tabla 7-2]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
12		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 345 (M-OH) ⁺
13		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-EM: <i>m/z</i> = 349 (M ⁺ H) ⁺
14		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-EM: <i>m/z</i> = 331 (M-OH) ⁺
15		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,42 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,18-7,23 (4H, m), 7,28-7,30 (3H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M ⁺ H) ⁺

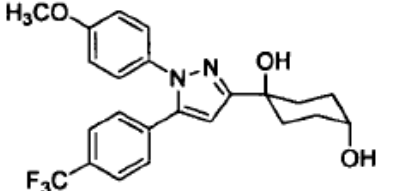
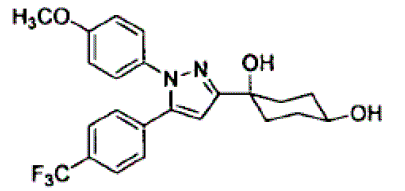
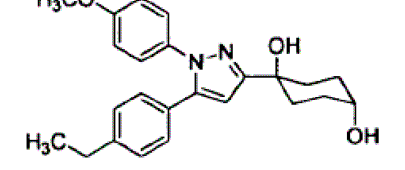
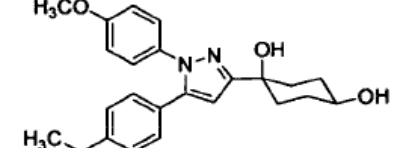
[Tabla 7-3]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,19-7,24 (4H, m), 7,28-7,31 (3H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M ⁺ H) ⁺
17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,17 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,28-7,30 (3H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 349 (M ⁺ H) ⁺
18		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, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,27-7,31 (3H, m), 7,19-7,23 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 349 (M ⁺ H) ⁺
19		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,35 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,10-7,20 (6H, m).
20		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,08-7,20 (6H, m).

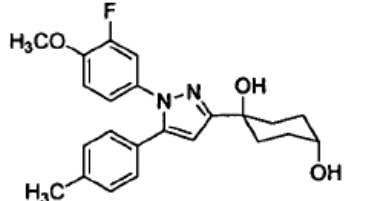
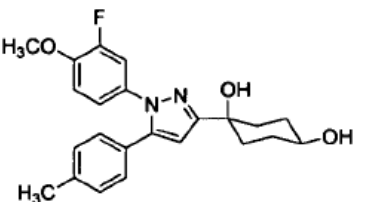
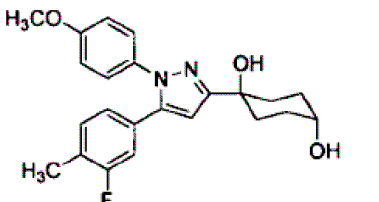
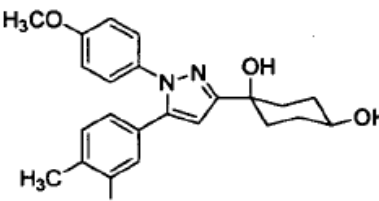
[Tabla 7-4]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
21		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 7,23 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 399 (M ⁺ H) ⁺
22		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 399 (M ⁺ H) ⁺
23		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,28-7,37 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M ⁺ H) ⁺
24		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, <i>J</i> = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 8,6 Hz), 7,27-7,36 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 7-5]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
25		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, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,55 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 433 (M ⁺ H) ⁺
26		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,44 (1H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,32 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,55 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 433 (M ⁺ H) ⁺
27		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, <i>J</i> = 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, c, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 393 (M ⁺ H) ⁺
28		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 1,41 (1H, d, <i>J</i> = 4,4 Hz), 1,80-2,09 (8H, m), 2,55 (1H, s), 2,63 (2H, c, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 393 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 7-6]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
29		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,93-7,02 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
30		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,06-7,14 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
31		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,63-1,84 (4H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,26 (3H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,18-7,23 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
32		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,41 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 1,81-2,08 (8H, m), 2,25 (3H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,17-7,24 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 7-7]

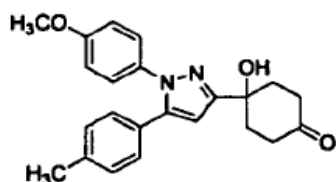
Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
33		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,32 (1H, br), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,30-2,39 (5H, m), 2,48 (1H, br), 3,89 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,88 (1H, t, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,93-7,02 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
34		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,06-7,14 (5H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
35		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,63-1,84 (4H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,26 (3H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,18-7,23 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
36		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,41 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 1,81-2,08 (8H, m), 2,25 (3H, d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,17-7,24 (2H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺

(Ejemplo 37)

5

4-Hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona

10



15

A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 30) (14,6 g, 34,7 mmol) en tetrahidrofurano (69,4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (138,9 ml), y la solución obtenida 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 a 0°C una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio hasta que se volvió básica. A continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (n-hexano/acetato de etilo, 70°C) para obtener el compuesto del título (10,5 g, 27,9 mmol, 80%) como un sólido blanco.

20

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

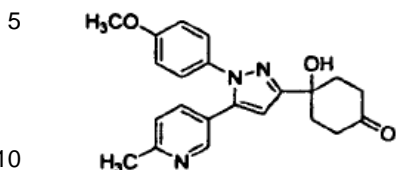
25

IR (KBr, cm⁻¹): 3321, 2929, 1712, 1518, 1463, 1299, 1249, 1179, 1114, 1027, 961, 821.

ESI-EM: *m/z* = 377 (M+H)⁺

(Ejemplo 38)

4-Hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona



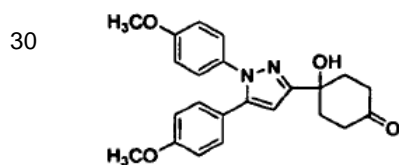
A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 31) (128,8 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (1,2 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo y se añadió gota a gota a la misma a 0°C una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio hasta que se volvió básica. A continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (109,5 mg, 0,29 mmol, 96%) como un producto amorfo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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-EM: *m/z* = 378 (M+H)⁺

(Ejemplo 39)

4-(1,5-Bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona



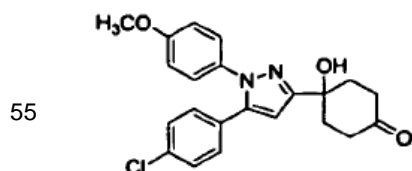
A una solución de 8-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 32) (658 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (3,75 ml), se añadió a 0°C ácido clorhídrico 6 M (7,5 ml) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se neutralizó al verterla en una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% enfriada en hielo. La solución resultante se basificó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (523 mg, 1,33 mmol, 89%) como un producto amorfo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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-EM: *m/z* = 393 (M+H)⁺

(Ejemplo 40)

4-(5-(4-Clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona



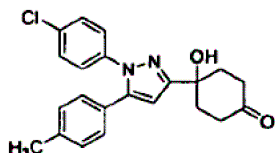
A una solución de 8-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 33) (756 mg, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 ml), se añadió a 0°C ácido clorhídrico 6 M (8,6 ml) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo y se añadió gota a gota a la misma a 0°C una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio hasta que se volvió básica. A continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (619 mg, 1,56 mmol, 91 %) como un producto amorfo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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-EM: *m/z* = 397 (M+H)⁺

5 (Ejemplo 41)

4-Hidroxi-4-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona

10



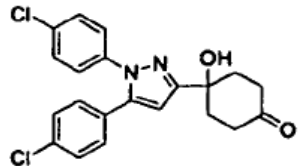
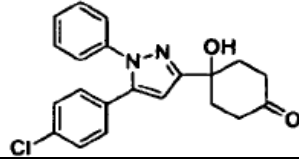
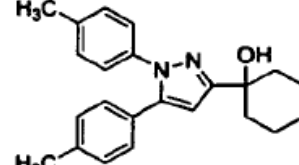
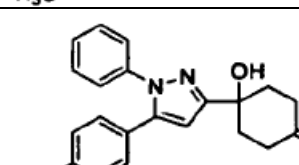
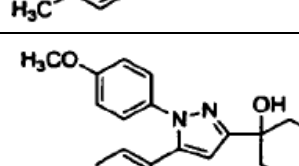
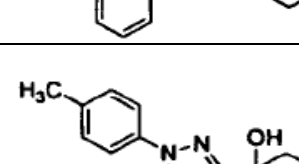
15 A una solución de 8-(1-(4-clorofenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]-decan-8-ol (ejemplo de referencia 34) (931 mg, 2,19 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (11 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se basificó al verterla 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (513 mg, 1,35 mmol, 61%) como un sólido blanco.

20 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-EM: *m/z* = 381 (M+H)⁺

25

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente.

[Tabla 8-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
42		$^1\text{H-RMN}$ (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 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31-7,35 (4H, m). ESI-EM: $m/z = 401$ (M+H) $^+$
43		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 367$ (M+H) $^+$
44		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 361$ (M+H) $^+$
45		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 347$ (M+H) $^+$
46		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 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-EM: $m/z = 363$ (M+H) $^+$
47		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 347$ (M+H) $^+$

[Tabla 8-2]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
48		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,13-7,19 (6H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 377 (M ⁺ H) ⁺
49		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, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 11,7 Hz), 7,23 (2H, t, <i>J</i> = 8,9 Hz), 7,31 (2H, d, <i>J</i> = 11,5 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 397 (M ⁺ H) ⁺
50		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, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,28-7,37 (5H, m).
51		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, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,20 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,33 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 431 (M ⁺ H) ⁺
52		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,31-2,45 (6H, m), 2,64 (2H, c, <i>J</i> = 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-EM: <i>m/z</i> = 391 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 8-3]

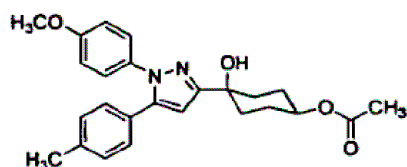
Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
53		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,31-2,45 (9H, m), 2,86-2,97 (3H, m), 3,90 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,89 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,98-7,01 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m). ESI-EM: $m/z = 395$ (M^+H^+)
54		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,26 (3H, 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-EM: $m/z = 395$ (M^+H^+)
55		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 372$ (M^+H^+)
56		$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 425$ (M^+H^+)

(Ejemplo 57)

5

Acetato de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo

10



15

A una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (500 mg, 1,32 mmol) en diclorometano (4,4 ml), se añadieron anhídrido acético (0,312 ml, 3,30 mmol), piridina (0,267 ml, 3,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (16,1 mg, 0,132 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (556 mg, 1,32 mmol, cuantitativamente) como un producto amorfo.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

25

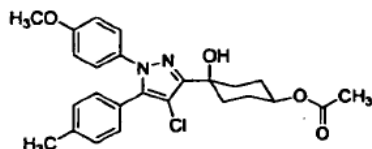
ESI-EM: $m/z = 421$ (M^+H^+)

(Ejemplo 58)

Acetato de 4-(4-cloro-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*c*-4-hidroxi-ciclohexan-*r*-1-ilo

5

10



15

20

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 (ejemplo 57) (140 mg, 0,333 mmol) en acetonitrilo (1,66 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (49 mg, 0,366 mmol). La solución obtenida se agitó a 80°C durante 15 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,147 mmol, 44%) como un sólido blanco.

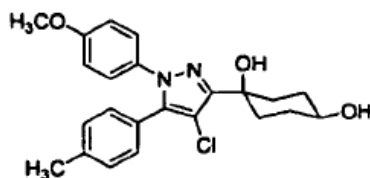
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,04 (6H, m), 2,28-2,36 (8H, m), 3,10 (1H, s), 3,79 (3H, s), 4,85-4,88 (1H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 7,11-7,16 (6H, m).

(Ejemplo 59)

25

1-(4-Cloro-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol

30



35

40

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 (ejemplo 58) (67 mg, 0,147 mmol) en metanol (1,5 ml), se añadió carbonato de potasio (102 mg, 0,736 mmol) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (58 mg, 0,140 mmol, 95%) como un sólido blanco.

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).

ESI-EM: *m/z* = 395, 397 (M-OH)⁺

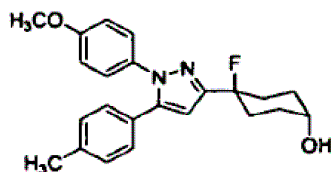
45

(Ejemplo 60)

t-4-Fluoro-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ol

50

55



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 (ejemplo 57) (100 mg, 0,238 mmol) en diclorometano (1,19 ml), se añadió DeoxofluorTM (48 μl, 0,262 mmol), y la solución obtenida 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el residuo.

A una solución del residuo obtenido en metanol (2,4 ml), se añadió carbonato de potasio (164 mg, 1,18 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución

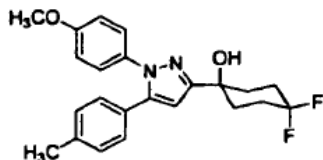
acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (22,4 mg, 0,058 mmol, 25%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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-EM: $m/z = 381$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 61)

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



A una solución de acetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-ciclohexan-1-ilo (ejemplo de referencia 81) (110 mg, 0,263 mmol) en diclorometano (2,63 ml), se añadió trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) (104 μl , 0,578 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el residuo.

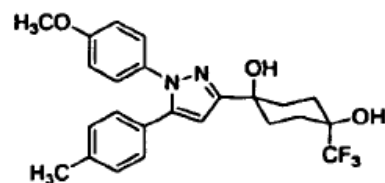
A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (193 μl) y metanol (386 μl), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 M (193 μl , 0,772 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción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

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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-EM: $m/z = 399$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 62)

1-(1-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)ciclohexan-*cis*-1,4-diol



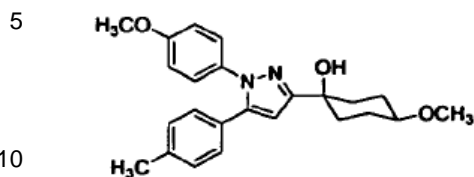
A una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanona (ejemplo 37) (620 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (6,60 ml), se añadió a 0°C (trifluorometil)trimetilsilano (535 μl , 3,62 mmol). A continuación, se añadió gota a gota a la misma fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, solución 1 M en tetrahidrofurano) (362 μl , 0,36 mmol), 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 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (410 mg, 0,92 mmol, 56%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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.

ESI-EM: $m/z = 447$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 63)

4-Metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanol

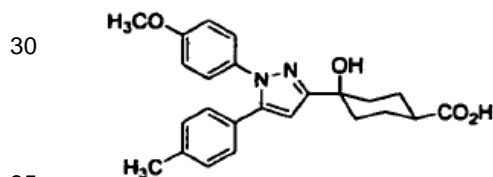
15 A una solución de acetato de *c*-4-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (ejemplo de referencia 79) (124 mg, 0,284 mmol) en metanol (2,8 ml), se añadió carbonato de potasio (197 mg, 1,42 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (102 mg, 0,260 mmol, 91%) como un producto amorfo blanco.

20 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.

ESI-EM: *m/z* = 393 (M+H)⁺

25 (Ejemplo 64)

Ácido 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexanocarboxílico

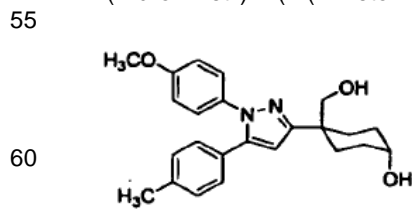
40 A una solución de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexan-*r*-1-carbaldehído (ejemplo de referencia 82) (124,9 mg, 0,32 mmol) en *t*-butanol (2,4 ml), se añadieron agua destilada (0,8 ml) y 2-metil-2-buteno (101 μl, 0,96 mmol), y la solución obtenida se enfrió en hielo. A 0°C, se añadieron a la misma dihidrogenofosfato de sodio (42,1 mg, 0,35 mmol) y clorito de sodio (72,3 mg, 0,80 mmol), y la mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y, a continuación, se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió a la misma una solución acuosa de tiosulfato de sodio y se agitó la mezcla resultante. A la mezcla, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y se extrajo la solución resultante. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (116,6 mg, 0,29 mmol, 93%) como un sólido blanco.

45 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).

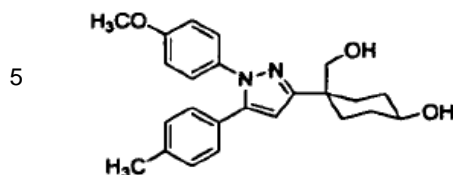
IR (KBr, cm⁻¹): 3523, 2928, 1706, 1517, 1252, 831.

50 ESI-EM: *m/z* = 407 (M+H)⁺

(Ejemplo 65)

4-(Hidroximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*trans*-1,4-ciclohexanol (65-A)

4-(Hidroxitometil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-1,4-ciclohexanol (65-B)



10 A una solución de 4-(benciloximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (ejemplo de referencia 91) (387 mg, 0,804 mmol) en metanol (8,0 ml), se añadió borohidruro de sodio (30,4 mg, 0,804 mmol). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el residuo.

15

A una solución del residuo obtenido en metanol (8,0 ml), en atmósfera de hidrógeno, se añadió paladio sobre carbono al 10% (86,0 mg, 0,080 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de aminosilice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 65-A (51,6 mg, 0,131 mmol, 16%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 65-B (164 mg, 0,418 mmol, 52%) como un producto amorfo blanco.

20

65-A: $^1\text{H-RMN}$ (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).

25

ESI-EM: $m/z = 393$ (M+H) $^+$

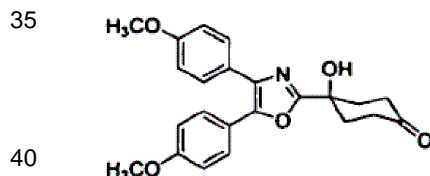
65-B: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 1,46-1,60 (4H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,33-2,40 (5H, m), 2,71 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,55 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,71-3,83 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

30

ESI-EM: $m/z = 393$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 66)

4-(4,5-Bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanona



A una solución de 8-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 92) (781 mg, 1,78 mmol) en tetrahidrofurano (4,5 ml), se añadió a 0°C ácido clorhídrico 6 M (9,0 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y se alcalinizó mediante la 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 anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano) para obtener el compuesto del título (445 mg, 1,13 mmol, 63%) como un sólido amarillo pálido.

45

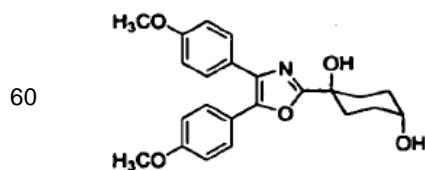
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,32-2,54 (6H, m), 2,81-2,92 (2H, m), 3,17 (1H, m), 3,84 (6H, s), 6,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

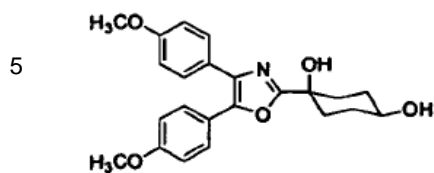
50

ESI-EM: $m/z = 394$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 67)

4-(4,5-Bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (67-A)



4-(4,5-Bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (67-B)

10 A una solución de 4-hidroxi-4-(4,5-bis(4-metoxifenil)oxazol-2-il)ciclohexan-1-ona (ejemplo 66) (395 mg, 1,00 mmol) en metanol (20 ml), se añadió borohidruro de sodio (47 mg, 1,24 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua destilada al residuo. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 67-A (73 mg, 0,18 mmol, 18%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 67-B (207 mg, 0,523 mmol, 52%) como un sólido blanco.

15 67-A: $^1\text{H-RMN}$ (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.

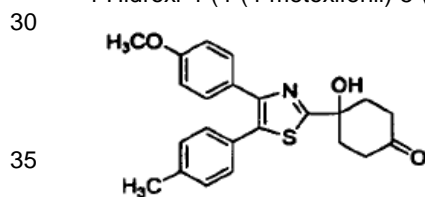
ESI-EM: $m/z = 396$ (M+H) $^+$

67-B: $^1\text{H-RMN}$ (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).

25 IR (KBr, cm^{-1}): 3364, 1615, 1599, 1520, 1500, 1302, 1252, 1176, 1069, 1053, 1028, 965, 833.

ESI-EM: $m/z = 396$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 68)

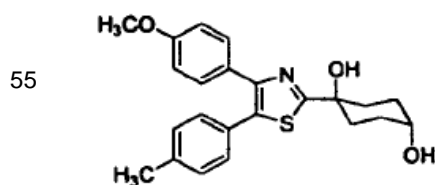
4-Hidroxi-4-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-1-ona

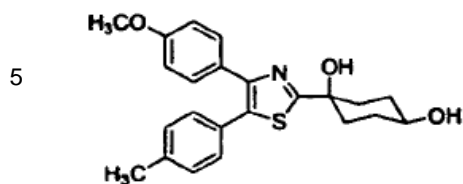
40 A una solución de 8-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 96) (469 mg, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano (5,4 ml), se añadió a 0°C ácido clorhídrico 6 M (5,4 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se basificó vertiéndola en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (352 mg, 0,895 mmol, 83%) como un sólido blanco.

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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 (2H, m).

ESI-EM: $m/z = 394$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 69)

1-(4-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (69-A)

1-(4-(4-Metoxifenil)-5-*p*-toliltiazol-2-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (69-B)

10 A una solución de 4-hidroxi-4-(4-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)ciclohexan-1-ona (ejemplo 68) (186 mg, 0,471 mmol) en metanol (4,7 ml), se añadió borohidruro de sodio (36 mg, 0,943 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

15 cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 69-A (42 mg, 0,106 mmol, 23%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 69-B (136 mg, 0,344 mmol, 73%) como un sólido blanco.

69-A: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

IR (KBr, cm^{-1}): 3409, 2923, 1613, 1515, 1252, 1179, 1004, 815.

ESI-EM: $m/z = 396$ (M+H) $^+$

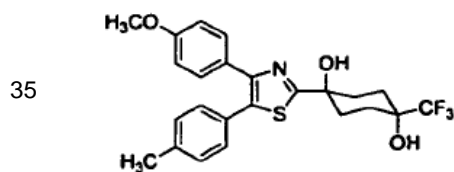
69-B: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 1,82-1,89 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,05-2,09 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,01 (1H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 7,13 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43-7,47 (2H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 2938, 1611, 1515, 1249, 1177, 1058, 816.

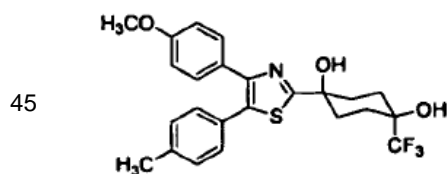
ESI-EM: $m/z = 396$ (M+H) $^+$

(Ejemplo 70)

30 1-(4-(4-Metoxifenil)-5-*p*-toliltiazol-2-il)-4-(trifluorometil)ciclohexan-*trans*-1,4-diol (70-A)



40 1-(4-(4-Metoxifenil)-5-(*p*-tolil)tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (70-B)



50 A una solución de 4-hidroxi-4-(4-(4-metoxifenil)-5-*p*-toliltiazol-2-il)ciclohexan-1-ona (ejemplo 68) (199 mg, 0,506 mmol) y reactivo de Ruppert (0,187 ml, 1,26 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M/tetrahidrofurano (0,051 ml, 0,051 mmol), y la solución obtenida se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml). Se añadieron a la misma agua destilada (0,2 ml) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M/tetrahidrofurano (1,02 ml, 1,02 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

55 Se añadió agua destilada a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo, seguido de lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 70-A (70 mg, 0,151 mmol, 30%) como un sólido blanco, y el compuesto del título 70-B (132 mg, 0,285 mmol, 56%) como un sólido blanco.

70-A: $^1\text{H-RMN}$ (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

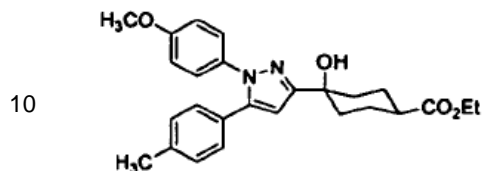
ESI-EM: $m/z = 464$ (M+H) $^+$

70-B: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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-EM: $m/z = 464 (M+H)^+$

(Ejemplo 71)

5 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexanocarboxilato de etilo

15 A una solución de ácido 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexanocarboxílico (ejemplo 64) (41,6 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml), se añadieron carbonato de potasio (41,4 mg, 0,3 mmol) y yoduro de etilo (24,8 μ l, 0,3 mmol), y la solución obtenida se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio 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 cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (44,1 mg, 0,10 mmol, 97%) como un producto amorfo blanco.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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, c, $J = 6,8$ 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-EM: $m/z = 435 (M+H)^+$

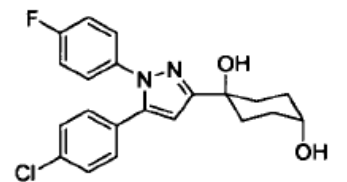
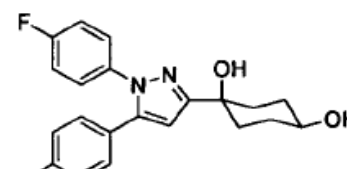
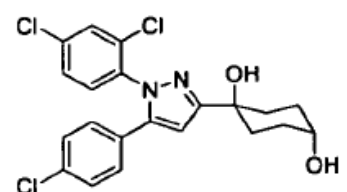
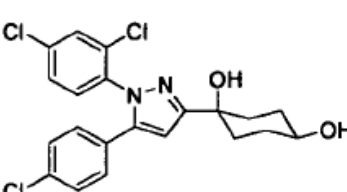
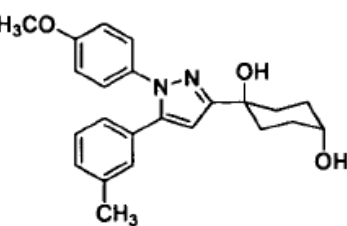
25 Los compuestos de los siguientes ejemplos comparativos 1 a 25 se prepararon mediante el mismo procedimiento que en los ejemplos 2 a 6 anteriores.

[Tabla 9-1]

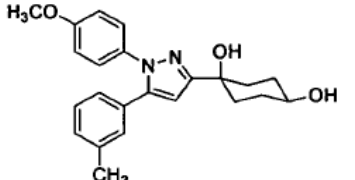
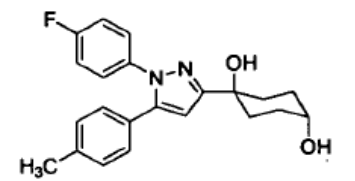
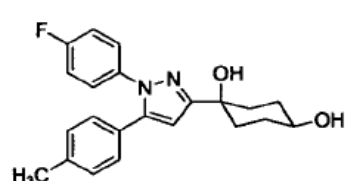
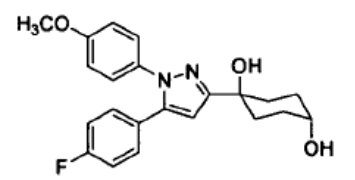
30

Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
1		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,67-1,73 (3H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,05-2,12 (2H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,59 (1H, s), 3,76 (3H, s), 4,03-4,06 (1H, m), 6,35 (1H, s), 6,72 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,11-7,21 (6H, m). ESI-EM: $m/z = 379 (M^+H)^+$
2		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,85-1,99 (10H, m), 2,06-2,09 (2H, m), 2,66 (1H, s), 3,75-3,75 (4H, m), 6,28 (1H, s), 6,75 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,14-7,20 (3H, m), 7,24-7,28 (1H, m). IR (KBr, cm^{-1}): 3326, 2939, 1516, 1249, 1069, 834. ESI-EM: $m/z = 361 (M-OH)^+$, 379 (M^+H) $^+$
3		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,63-1,83 (5H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,58 (1H, s), 3,07 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,04-4,06 (1H, m), 6,57 (1H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). ESI-EM: $m/z = 443 (M^+H)^+$
4		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,80-2,00 (9H, m), 3,06 (3H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,4$ Hz). ESI-EM: $m/z = 443 (M^+H)^+$

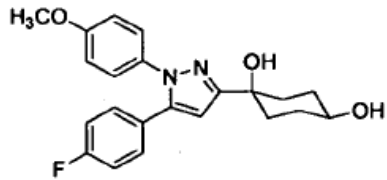
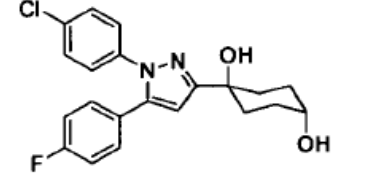
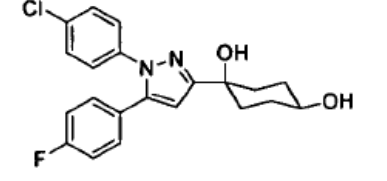
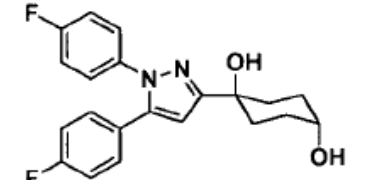
[Tabla 9-2]

Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
5		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, brs), 1,64-1,73 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,45 (1H, brs), 4,03-4,10 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,23-7,32 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 387 (M ⁺ H) ⁺
6		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, d, <i>J</i> = 5,2 Hz), 1,80-2,09 (8H, m), 2,45 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,01-7,08 (2H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,22-7,31 (4H, m). ESI-EM: <i>m/z</i> = 387 (M ⁺ H) ⁺
7		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, brs), 1,63-1,71 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,32-2,40 (3H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,09-7,12 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 437 (M ⁺ H) ⁺
8		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,44 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 1,79-2,09 (8H, m), 2,37 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,08-7,11 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 437 (M ⁺ H) ⁺
9		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,34 (1H, d, <i>J</i> = 3,6 Hz), 1,64-1,73 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,31-2,40 (2H, m), 2,56 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,85 (2H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,09-7,18 (3H, m), 7,22 (2H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 379 (M ⁺ H) ⁺

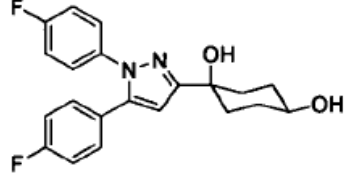
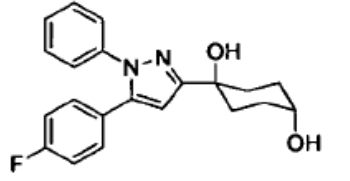
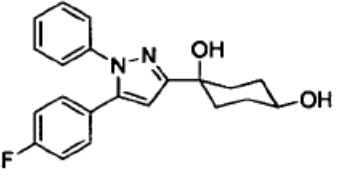
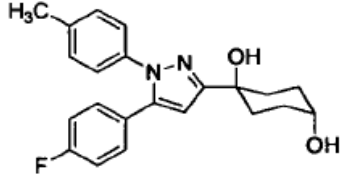
[Tabla 9-3]

Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
10		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,43 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 1,83-2,00 (6H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,56 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 7,08-7,18 (3H, m), 7,20 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 379 (M ⁺ H) ⁺
11		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,36 (1H, brs), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,51 (1H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,99-7,05 (2H, m), 7,09 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,24-7,30 (2H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3342, 2921, 1516, 1439, 1368, 1227, 1196, 1156, 1005, 840, 810. ESI-EM: <i>m/z</i> = 367 (M ⁺ H) ⁺
12		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,50 (1H, brs), 1,80-1,99 (6H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,54 (1H, s), 3,71-3,78 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,99-7,05 (2H, m), 7,08 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,23-7,28 (2H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3374, 2938, 2876, 1515, 1436, 1416, 1362, 1238, 1192, 1167, 1111, 1092, 1064, 1018, 973, 886, 843, 799. ESI-EM: <i>m/z</i> = 349 (M-OH) ⁺
13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,54 (1H, brs), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,52 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,84-6,88 (2H, m), 6,96-7,02 (2H, m), 7,16-7,21 (4H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3355, 2931, 1516, 1249, 1003, 830. ESI-EM: <i>m/z</i> = 383 (M ⁺ H) ⁺

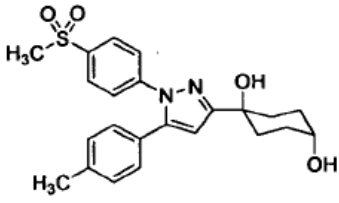
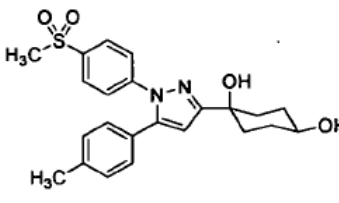
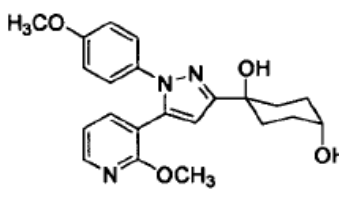
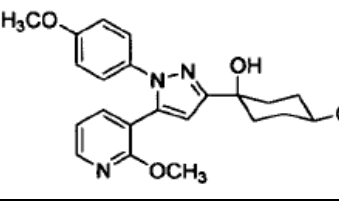
[Tabla 9-4]

Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
14		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, brs), 1,80-2,00 (6H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,53 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,83-6,88 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,16-7,20 (4H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3412, 2937, 1609, 1517, 1444, 1300, 1251, 1159, 1066, 971, 839. ESI-EM: <i>m/z</i> = 365 (M-OH) ⁺
15		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,42 (1H, brs), 1,63-1,72 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,50 (1H, s), 4,04-4,09 (1H, m), 6,46 (1H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,17-7,22 (4H, m), 7,29-7,32 (2H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3366, 2936, 1499, 1362, 1231, 1002, 840. ESI-EM: <i>m/z</i> = 387 (M ⁺ H) ⁺
16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,46 (1H, brs), 1,80-1,99 (6H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,47 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,17-7,22 (4H, m), 7,28-7,32 (2H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3459, 2937, 1602, 1500, 1374, 1231, 1071, 963. ESI-EM: <i>m/z</i> = 369 (M-OH) ⁺
17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, brs), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,31-2,39 (2H, m), 2,51 (1H, br), 4,03-4,08 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,98-7,06 (4H, m), 7,11-7,20 (2H, m), 7,23-7,26 (2H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3399, 2933, 1609, 1515, 1444, 1368, 1228, 1159, 1073, 999, 840, 815. ESI-EM: <i>m/z</i> = 371 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 9-5]

Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,47 (1H, brs), 1,80-2,00 (6H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,48 (1H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,98-7,06 (4H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3369, 2941, 1609, 1515, 1236, 1159, 1066, 973, 841. ESI-EM: <i>m/z</i> = 353 (M-OH) ⁺
19		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,40 (1H, brs), 1,65-1,72 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,55 (1H, s), 4,04-4,08 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,97-7,02 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,27-7,36 (5H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3361, 2932, 1604, 1502, 1438, 1363, 1231, 1000, 812, 766. ESI-EM: <i>m/z</i> = 353 (M ⁺ H) ⁺
20		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45-1,46 (1H, m), 1,81-2,01 (6H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,97-7,02 (2H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,30-7,36 (3H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3349, 2941, 1601, 1502, 1436, 1359, 1232, 1066, 834. ESI-EM: <i>m/z</i> = 335 (M-OH) ⁺
21		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,38 (1H, brs), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,56 (1H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,12-7,21 (6H, m). IR (KBr, cm ⁻¹): 3363, 2926, 1613, 1509, 1440, 1364, 1231, 1001, 818. ESI-EM: <i>m/z</i> = 367 (M ⁺ H) ⁺

[Tabla 9-6]

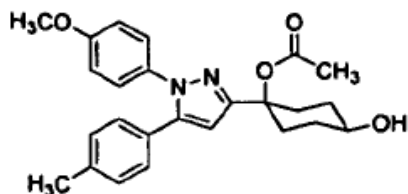
Ejemplo comparativo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
22		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43(1H, brs), 1,65-1,73 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,48 (1H, br), 3,06 (3H, s), 4,05-4,09 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz). IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 2930, 1594, 1504, 1364, 1306, 1150, 958, 781. ESI-EM: $m/z = 427$ (M^+H^+)
23		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,46 (1H, m), 1,84-2,00 (6H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (1H, s), 3,05 (3H, s), 3,74-3,78 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz). IR (KBr, cm^{-1}): 3402, 2932, 1594, 1505, 1364, 1305, 1153, 961, 780. ESI-EM: $m/z = 409$ (M-OH^+)
24		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (1H, s), 1,67-1,72 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,67 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,06-4,10 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 5,2, 7,2$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 2,0, 7,2$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 2,0, 5,2$ Hz). ESI-EM: $m/z = 396$ (M^+H^+)
25		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,46 (1H, m), 1,87-1,97 (6H, m), 2,05-2,06 (2H, m), 2,52 (1H, s), 3,67 (3H, s), 3,74-3,79 (4H, s), 6,45 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 5,2, 7,2$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 2,0, 7,2$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,0, 5,2$ Hz). ESI-EM: $m/z = 396$ (M^+H^+)

(Ejemplo comparativo 26)

5

Acetato de *c*-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo

10



15

A una solución de diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*cis*-1,4-diilo (ejemplo de referencia 78) (297 mg, 0,642 mmol) en metanol (4,3 ml), se añadió carbonato de potasio (89,0 mg, 0,642 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (213 mg, 0,507 mmol, 79%) como un sólido blanco.

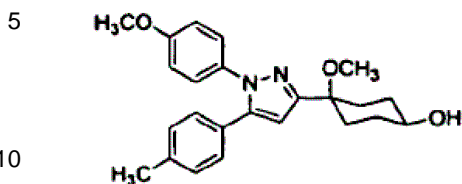
20

25

$^1\text{H-RMN}$ (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-EM: $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

(Ejemplo comparativo 27)

4-Metoxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexanol



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 (ejemplo 57) (200 mg, 0,476 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,4 ml), se añadieron hidruro de sodio al 55% (31,1 mg, 0,713 mmol) y yoduro de metilo (39,0 μ l, 0,618 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo. La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió agua a la solución de reacción con agitación bajo enfriamiento en hielo y la solución resultante se agitó durante 15 minutos, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) y se purificó adicionalmente mediante reprecipitación y lavado (*n*-hexano/dietil éter) para obtener el compuesto del título (60,5 mg, 0,139 mmol, 29%) como un sólido blanco.

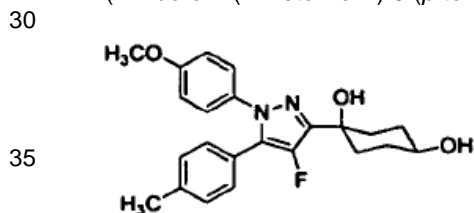
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (1H, brs), 1,70-1,78 (2H, m), 1,84-1,95 (4H, m), 2,25-2,34 (5H, m), 3,18 (3H, s), 3,68-3,77 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,43 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 3407, 2937, 1516, 1457, 1368, 1298, 1249, 1185, 1071, 1035, 969, 833.

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

(Ejemplo comparativo 28)

1-(4-Fluoro-1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol



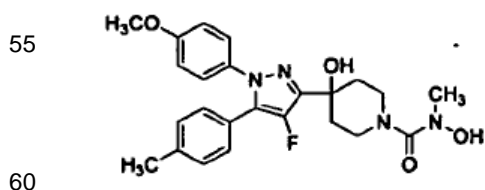
A una solución de acetato de 4-(4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*c*-4-hidroxi-ciclohexan-*r*-1-ilo (ejemplo de referencia 80) (90 mg, 0,205 mmol) en metanol (2,0 ml), se añadió carbonato de potasio (142 mg, 1,03 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (62 mg, 0,156 mmol, 76%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (1H, s), 1,83-1,95 (4H, m), 2,06-2,08 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,70 (1H, s), 3,77-3,81 (4H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 7,12-7,19 (6H, m).

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

(Ejemplo comparativo 29)

4-(4-Fluoro-1-(4-metoxifenil)-5-(4-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1-(*N*-hidroxi-*N*-metilcarbamoil)-4-piperidinol



A una solución de 4-(4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-5-(4-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-piperidinol (3,61 g, 9,46 mmol) en tetrahidrofurano (946 ml), se añadieron a 0°C trifosgeno (1,12 g, 3,78 mmol) y trietilamina (1,65 ml, 11,8 mmol) y la solución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la solución de reacción, se añadieron clorhidrato de *N*-metilhidroxilamina (988 mg, 11,8 mmol) y trietilamina (3,43 ml, 24,6 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a 80°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua

destilada a la solución de reacción. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (n-hexano/acetato de etilo, 80°C) para obtener el compuesto del título (2,96 g, 6,51 mmol, 68%) como un sólido amarillo pálido.

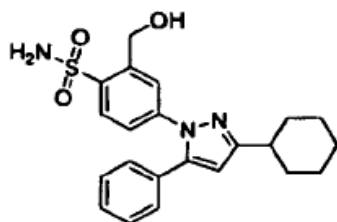
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,94-1,98 (2H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,86 (1H, s), 3,00 (3H, s), 3,50-3,56 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,92-3,95 (2H, m), 6,84-6,87 (3H, m), 7,10-7,19 (6H, m).

IR (KBr, cm⁻¹): 3382, 1630, 1513, 1440, 1251, 1164, 1108, 1031, 836.

ESI-EM: *m/z* = 438 (M-OH)⁺

(Ejemplo comparativo 30)

4-(3-Ciclohexil-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(hidroximetil)bencenosulfonamida



A una suspensión de 4-hidrazinil-2-(hidroximetil)bencenosulfonamida (224 mg, 0,884 mmol) en etanol (4,0 ml), se añadieron trietilamina (246 μl, 1,77 mmol) y 1-ciclohexil-3-fenilpropan-1,3-diona (185 mg, 0,803 mmol) y la solución obtenida se agitó a 100°C durante 72 horas. Se añadió agua 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 cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice, n-hexano/cloroformo/acetona) para obtener el compuesto del título (51,5 mg, 0,125 mmol, 16%) como un producto amorfo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,89 (8H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 3,28 (1H, br), 4,94 (2H, d, *J* = 5,2 Hz), 5,56-5,63 (2H, m), 6,35 (1H, s), 7,05-7,38 (6H, m), 7,48-7,54 (1H, m), 7,83 (1H, d, *J* = 8,8 Hz).

ESI-EM: *m/z* = 412 (M+H)⁺

(Ejemplo 72)

Efecto sobre el dolor nociceptivo

Utilizando un modelo de ratón con contorsiones inducidas por ácido acético con el que se puede evaluar el dolor nociceptivo, se estudió el efecto analgésico del compuesto (I).

1. Procedimiento experimental

Se mantuvieron en ayunas ratones ddY machos de 5 a 6 semanas de vida durante no menos de 16 horas, durante las cuales se administró agua ad libitum. A continuación, se administró por vía oral la solución del compuesto de prueba o su vehículo (10 ml/kg). Como vehículo de la solución del compuesto de prueba, se utilizó dimetilsulfóxido (referido en lo sucesivo como DMSO): Tween 80:agua destilada (1:1:8) o hidroxipropil-β-ciclodextrina (referida en lo sucesivo como HP-β-CD) al 27%. Cuarenta y cinco minutos después de la administración del vehículo o el compuesto de prueba, se administró por vía intraperitoneal una solución de ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) para inducir respuestas de contorsión (comportamientos, tales como extender el cuerpo y doblar el cuerpo hacia atrás). Se contaron durante 10 minutos el número de respuestas de contorsión que se produjeron a partir de 10 minutos después de la administración de la solución de ácido acético y se utilizó el número de respuestas de contorsión como índice del dolor.

El número promedio de respuestas de contorsión obtenidas en el grupo de vehículo se definió como el 100% y la dosis del compuesto de prueba con la que se suprimió el 50% de la respuesta se representó como el valor de ED₅₀.

2. Resultados

Los resultados se muestran en la tabla 10.

[Tabla 10]

Compuesto	ED ₅₀ (mg/kg)	Vehículo	
Ejemplo 1	3,78	A	
Ejemplo 2-A	1,80	A	
Ejemplo 2-B	1,40	A	
Ejemplo 3	6,07	B	
Ejemplo 6-A	7,97	B	
Ejemplo 28	5,27	B	
Ejemplo 29	3,77	A	
Ejemplo 30	3,73	B	
Ejemplo 31	0,41	B	
Ejemplo 33	2,69	B	
Ejemplo 35	4,69	B	
Ejemplo 37	1,95	A	
Ejemplo 57	1,77	B	
Ejemplo 59	9,92	B	
Ejemplo 60	1,37	B	
Ejemplo 62	0,54	B	
Ejemplo 63	5,36	B	
Ejemplo 64	1,19	B	
Ejemplo 65-A	1,44	B	
Ejemplo 67-B	7,32	B	
Ejemplo 69-A	3,02	B	
Ejemplo 70-B	9,65	B	
Ejemplo 71	1,58	A	
Ejemplos comparativos 1 a 28	> 10	Ejemplos comparativos 8, 24, 26	A
		Ejemplos comparativos 1 a 7, 9 a 23, 25, 27	B
Ejemplo comparativo 30	> 10	B	

Vehículo A = DMSO:Tween 80:agua destilada (1:1:8), vehículo B = HP-β-CD al 27%

5 Todos los compuestos de los ejemplos 1, 2-A, 2-B, 3, 6-A, 28-31, 33, 35, 37, 57, 59, 60, 62 64, 65-A, 67-B, 69-A, 70-B y 71 descritos en la tabla 10 mostraron valores de ED₅₀ de 0,41 a 9,92 mg/kg. En cuanto a los ejemplos comparativos 1 a 28, los valores de ED₅₀ fueron superiores a 10 mg/kg. Estos resultados indican que el compuesto (I) tiene un efecto analgésico excelente. Además, el compuesto del ejemplo comparativo 30 no provocó una
 10 reducción significativa en el número de respuestas de contorsión incluso mediante la administración de 10 mg/kg del compuesto (prueba t).

(Ejemplo 73)

15 Efecto en el modelo de ligadura del nervio ciático de ratón

Utilizando un modelo de ligadura del nervio ciático de ratón (modelo de Seltzer) con el que se puede evaluar el dolor neuropático, se estudió el efecto analgésico del compuesto (I).

20 El modelo de dolor neuropático se preparó según el procedimiento de Seltzer y otros. Se anestesiaron ratones ICR macho de 5 semanas de vida con pentobarbital sódico (70 mg/kg, i.p.), y se expuso el nervio ciático en la región femoral de la pata trasera derecha, seguido de la ligadura por triplicado y de manera firme del nervio ciático bajo el microscopio, de manera que sólo la mitad del grosor del mismo se presionó con sutura de seda de 8-0 (NATSUME SEISAKUSHO), para disponer del grupo de ligadura. El grupo en el que se expuso el nervio ciático, pero no se ligó,
 25 se dispuso como un grupo de control (Placebo). En cuanto a la evaluación del dolor neuropático (referida en lo sucesivo como la prueba de von Frey), los ratones se mantuvieron en jaulas acrílicas (NATSUME SEISAKUSHO) colocadas en redes, como mínimo, durante 1 hora para la habituación y se utilizó un filamento (North Coast Medical Inc. CA, Estados Unidos), que ejerce una presión de 0,16 g, para estimular mecánicamente ambas patas traseras plantares al presionarlas con el filamento 3 veces durante 3 segundos/tiempo a intervalos de 3 segundos. Se puntuó el comportamiento de escape que se produjo después de la aplicación de la estimulación mecánica (0: no hay
 30 respuesta, 1: mostró un comportamiento de escape lento y leve en respuesta a la estimulación, 2: mostró un comportamiento de escape rápido sin encogerse (comportamiento de sacudir las piernas con rapidez y continuidad) o sin lamerse (comportamiento de lamerse las patas), 3: mostró un comportamiento de escape rápido encogiéndose o lamiéndose, y se utilizó el total de las puntuaciones obtenidas en las pruebas de presión por triplicado como índice del dolor. La prueba de von Frey se llevó a cabo 7 días después de la operación de ligadura del nervio ciático para
 35 obtener el valor previo antes de la administración oral del compuesto de prueba, y también se lleva a cabo 1 hora, 2

horas y 3 horas después de la administración oral para obtener valores a utilizar como índices del efecto analgésico. Para proporcionar un control positivo, se utilizó gabapentina (30 mg/kg, administración oral).

5 Los resultados se muestran en las figuras 1 a 4 y en la tabla 11. En las figuras 1 a 4, la ordenada indica la puntuación total de la prueba de von Frey, y un valor elevado indica un dolor más fuerte. La abscisa indica el tiempo (horas) después de la administración del compuesto de prueba. Como vehículo de la solución del compuesto de prueba, se utilizó HP-β-CD al 27% en los experimentos de la figura 1, la figura 3 y la figura 4, y se utilizó DMSO:Tween 80:agua destilada (1:1:8) en el experimento de la figura 2. Se evaluó el efecto farmacológico mediante análisis estadístico mediante la prueba t no apareada múltiple corregida con el método de Dunnett utilizando el grupo de vehículo (ligadura + vehículo) en cada tiempo de medición como control. Los símbolos “**” en las figuras indican la significación estadística (**: p < 0,01, ***: p < 0,001).

15 En base a los resultados de la prueba de von Frey con los compuestos del ejemplo 2-A (figura 1), el ejemplo 2-B (figura 2), el ejemplo 62 (figura 3) y el ejemplo comparativo 29 (figura 4), la gabapentina y el compuesto del ejemplo comparativo 29, que eran los controles positivos, mostraron el efecto analgésico más fuerte 1 hora después de la administración oral, y el efecto analgésico disminuyó drásticamente 3 horas después de la administración oral. Por otro lado, en los casos de administración oral del compuesto del ejemplo 2-A en una cantidad de 0,3 mg/kg, y la administración oral de los compuestos del ejemplo 2-B y el ejemplo 62 en cantidades de 0,3 y 1,0 mg/kg, respectivamente, se mantuvo un efecto analgésico fuerte incluso 3 horas después de la administración oral. A partir de estos resultados, se puso de manifiesto que el compuesto (I) que tiene un esqueleto de ciclohexano es continuamente eficaz en el dolor neuropático.

25 Tal como se muestra en la tabla 11, en base a los resultados de la prueba de von Frey llevada a cabo 1 hora después de la administración oral de los compuestos del ejemplo 4-B, el ejemplo 30, el ejemplo 31, el ejemplo 59, el ejemplo 64 y el ejemplo 67-B, todos estos compuestos mejoraron de manera significativa la puntuación total de von Frey en comparación con el grupo de vehículo. De este modo, se puso de manifiesto que estos compuestos son eficaces en el dolor neuropático.

[Tabla 11]

30

Compuesto	Dosis (mg/kg) (n =5 a 6)	Puntuación total de von Frey observada 1 hora después de la administración oral (promedio ± error estándar)			Tasa de mejora de la puntuación	Vehículo
		Grupo de control	Grupo de vehículo	Grupo administrado con compuesto	%	
Ejemplo 4-B	10	0,8 ± 0,2	5,4 ± 0,4	2,2 ± 0,5**	70	A
Ejemplo 30	10	0,4 ± 0,2	5,0 ± 0,3	1,2 ± 0,6***	83	A
Ejemplo 31	3	0,4 ± 0,2	4,8 ± 0,4	0,7 ± 0,5***	93	B
Ejemplo 59	10	0,2 ± 0,2	4,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6**	66	A
Ejemplo 64	1	0,4 ± 0,2	4,8 ± 0,4	2,3 ± 0,5*	57	C
Ejemplo 67-B	10	0,8 ± 0,2	5,4 ± 0,4	0,8 ± 0,7***	100	A

Vehículo A = DMSO:Tween 80:agua destilada (1:1:8), vehículo B = HP-β-CD al 27%, vehículo C = metilcelulosa al 0,5%

35 En los casos en que se utilizó el vehículo A o B, el compuesto se administró como una solución del compuesto de prueba, y en los casos en que se utilizó el vehículo C, el compuesto se administró como una suspensión del compuesto de prueba.

La tasa de mejora de la puntuación se calculó de la siguiente manera:

30 tasa de mejora de la puntuación = 100 - (puntuación del grupo administrado con el compuesto – puntuación del grupo de control)/(puntuación del grupo de vehículo – puntuación del grupo de control) x 100.

Los símbolos “**” en la tabla indican la significación estadística (*: p < 0,05, **: p < 0,01, ***: p < 0,001) en base a la comparación con el grupo de vehículo (prueba t no apareada múltiple corregida con el método de Dunnett).

(Ejemplo 74)

45 Efecto en el modelo de ratón que tiene dolor debido a neuralgia diabética

Utilizando un modelo de ratón que tenía dolor debido a neuralgia diabética inducida por estreptozotocina (referida en lo sucesivo como STZ), con el que se puede evaluar el dolor neuropático diabético, se estudió el efecto analgésico del compuesto (I).

50 Se administró por vía intraperitoneal STZ (250 mg/kg) o una solución salina fisiológica a ratones ICR macho de 5 semanas de vida, para preparar ratones con diabetes y un grupo de control de los mismos. Los ratones con diabetes

en el presente documento significa los ratones cuyo nivel de glucosa en sangre en una alimentación completa no es inferior a 350 mg/dl cuando se recogió una pequeña cantidad de sangre de la vena de la cola 6 días después de la administración de STZ y el nivel de glucosa en sangre se midió utilizando un medidor de glucosa en sangre Precision Xceed y un electrodo para la medición de la glucosa en sangre Smartblue (Abbott).

Siete días después de la administración de STZ, se llevó a cabo la prueba de von Frey para los ratones con diabetes como en el caso descrito anteriormente de la evaluación del dolor neuropático, y se seleccionaron los individuos que mostraron una puntuación total de 5 o superior como individuos con el estado enfermo de dolor debido a la neuralgia diabética. Los individuos seleccionados se dividieron en grupos de manera que la puntuación total se volvía regular entre los grupos, seguido de la administración oral de los compuestos de prueba. Una hora después de la administración oral, se llevó a cabo adicionalmente la prueba de von Frey, y se utilizó el valor obtenido como un índice del efecto analgésico. Como control positivo, se utilizó pregabalina (10 mg/kg, administración oral).

Los resultados se muestran en la figura 5. En la figura 5, la ordenada indica la puntuación total de la prueba de von Frey, y un valor más elevado indica un dolor más fuerte. Como vehículo de la suspensión del compuesto de prueba, se utilizó metilcelulosa al 0,5%. Se evaluó el efecto farmacológico mediante análisis estadístico utilizando el grupo de administración de STZ + administración de vehículo como control, mediante la prueba de Williams para el grupo administrado con el ejemplo 2B y mediante la prueba t no apareada para el grupo administrado con pregabalina. Los símbolos “*” y “#” en la figura indican la significación estadística basada en la comparación con el grupo de administración de STZ + administración de vehículo (*: $p < 0,025$, #: $p < 0,05$).

En base a los resultados de la prueba de von Frey obtenidos con el compuesto del ejemplo 2-B, la administración oral de 1 y 10 mg/kg del compuesto mejoró de manera significativamente la puntuación total de la prueba de von Frey. Se puso de manifiesto a partir de estos resultados de la prueba que el compuesto (I) es eficaz para el dolor debido a la neuralgia diabética.

(Ejemplo 75)

Ensayo de estabilidad microsomal de hígado humano y de ratón

Se llevó a cabo un ensayo de estabilidad microsomal de hígado, que se sabe que es un ensayo in vitro para la evaluación de la estabilidad de un compuesto contra el metabolismo hepático, para evaluar la estabilidad del compuesto (I) contra el metabolismo hepático humano y de ratón.

Se llevaron a cabo un total de 4 rondas de experimentos para las combinaciones del compuesto del ejemplo 2-B o el compuesto del ejemplo comparativo 29 como compuesto de prueba y microsomas de hígado humano (Xenotech) o microsomas de hígado de ratón (Xenotech) como microsomas del hígado.

Los reactivos respectivos a utilizar para el ensayo de estabilidad microsomal de hígado se prepararon de la siguiente manera. Es decir, se disolvió una cantidad apropiada de sal disódica de D-glucosa 6-fosfato (referida en lo sucesivo como G6P) en agua destilada a 100 mmol/l, para preparar una solución acuosa de G6P de 100 mmol/l. En 5 ml de agua destilada, se disolvieron 1000 unidades de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa de levadura (referida en lo sucesivo como G6PDH), para preparar una solución acuosa de G6PDH de 200 unidades/ml. Se disolvió una cantidad apropiada de $MgCl_2$ en agua destilada a 100 mmol/l para preparar una solución acuosa de $MgCl_2$ de 100 mmol/l. A 500 ml de una solución acuosa de K_2HPO_4 200 mmol/l, se añadió una solución acuosa de KH_2PO_4 200 mmol/l (aproximadamente 130 ml), y el pH se ajustó a 7,4, para preparar un tampón de pH 7,4 de KH_2PO_4/K_2HPO_4 200 mmol/l (referido en lo sucesivo como PB 200 mmol/l). Se disolvió en agua destilada la sal tetrasódica de la β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en forma reducida (referida en lo sucesivo como NADPH), de manera que el contenido de NADPH llega a 10 mmol/l en base a la pureza (pureza de NADPH) en los datos de ensayo descritos en el documento adjunto, para preparar una solución acuosa de NADPH de 10 mmol/l.

El ensayo de estabilidad microsomal de hígado se llevó a cabo según el siguiente procedimiento. En primer lugar, se mezclaron los reactivos enumerados en la tabla 12 (con exclusión de los microsomas) para preparar una mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se dividió en alícuotas en volúmenes de 130 μ l a 4 pocillos (que desempeñan la función como pocillos para la reacción a minuto 0, pocillo para la reacción a 30 minutos, pocillo para la reacción a 20 minutos y pocillo para la reacción a 10 minutos, respectivamente) en una placa de tubo de 96 pocillos (BM Equipment Co., Ltd; referido en lo sucesivo como placa). La placa entera se recubrió con un capuchón de silicona y la placa se sometió a preincubación al sumergirse en un baño de agua a 37°C durante 10 minutos.

Después de la preincubación, se añadieron 3,75 μ l de una suspensión de microsomas 20 mg/ml + 16,25 μ l de agua destilada (20 μ l en total) al pocillo para la reacción a 30 minutos, y la placa se recubrió con el capuchón, seguido de la inmersión de la placa en un baño de agua a 37°C para iniciar la reacción.

Diez minutos después del inicio de la reacción, se añadieron 3,75 μ l de una suspensión de microsomas 20 mg/ml + 16,25 μ l de agua destilada (20 μ l en total) al pocillo para la reacción a 20 minutos, y 20 minutos después del inicio de

la reacción se añadieron 3,75 µl de una suspensión de microsomas 20 mg/ml + 16,25 µl de agua destilada (20 µl en total) al pocillo para la reacción a 10 minutos. La reacción continuó adicionalmente manteniendo la placa sumergida en el baño de agua a 37°C.

5 Treinta minutos después del inicio de la reacción, se extrajo la placa del baño de agua, y se añadieron a cada pocillo 120 µl de acetonitrilo, seguido por el recubrimiento de la placa con el capuchón, la agitación de la placa durante 10 segundos con Direct Mixer (“mezclador directo”), y la detención de la reacción mediante 10 minutos de enfriamiento con hielo. Después de detener la reacción, se añadieron 3,75 µl de una suspensión de microsomas 20 mg/ml + 16,25 µl de agua destilada (20 µl en total) al pocillo para la reacción a minuto 0.

10

[Tabla 12]

	Cantidad a añadir (µl)	Concentración final
NADPH 10 mmol/l	15,0	1 mmol/l
G6P 100 mmol/l	15,0	10 mmol/l
G6PDH 200 unidades/ml	0,75	1 unidad/ml
MgCl ₂ 100 mmol/l	12,0	8 mmol/l
PB 200 mmol/l	75,0	100 mmol/l
Compuesto de prueba 0,05 mol/l	6,0	2 µmol/l
Agua destilada	6,25	
-----	-----	-----
Microsomas (20 mg/ml)	3,75	0,5 mg/ml
Agua destilada	16,25	
Cantidad total	150,0	-

15

El líquido de reacción en cada pocillo se centrifugó a 4°C a 2.500 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante se transfirió a una microplaca recubierta de vidrio (TOMSIK Plate+) para iniciar el análisis de LC/MS/MS. Las condiciones para el análisis LC/MS/MS fueron las siguientes.

20

Sistema HPLC: NANOSPACE SI-2 (Shiseido)
 Columna: CAPCELLPAK MG S-5 2,0 mm
 DI*50 mm C18 (Shiseido)
 Fase móvil: Ácido fórmico al 0,1%/Acetonitrilo
 Velocidad de flujo: 0,4 ml/min
 Programa del gradiente: 30→80B%, 0,5 a 5 min. (Lineal)
 Sistema MS/MS: API-5000 (Applied Biosystems)

25

Para el cromatograma del líquido de reacción en cada pocillo obtenido mediante el análisis de LC/MS/MS, se confirmó el área del pico del compuesto de prueba, y se calculó la tasa de compuesto de prueba restante (%) a cada tiempo de reacción t (min) tomando el área de pico en el tiempo de reacción de 0 minutos como del 100%. La tasa de compuesto de prueba restante se representó de manera semilogarítmica frente al tiempo de reacción y se ajustó a la ecuación 1 mediante el método de mínimos cuadrados, calculando así la constante k de velocidad de eliminación (l/min.). Además, la k obtenida se divide por la concentración de proteína de los microsomas para calcular la depuración intrínseca hepática CL_{int} (ml/min/mg) (ecuación 2).

30

Tasa de sustrato restante = A x exp(-kt) ...Ecuación 1
 CL_{int} = k/concentración de proteína de los microsomas ...Ecuación 2

35

Los valores de la depuración intrínseca hepática obtenidos como resultado del total de 4 veces el ensayo de estabilidad microsomal de hígado se muestran en la tabla 13 y la tabla 14. Una depuración intrínseca hepática más elevada indica un metabolismo más rápido del compuesto en los microsomas del hígado.

40

[Tabla 13]

Compuesto de prueba	Depuración intrínseca hepática (ml/min/mg)	
	Ratón	Humano
Ejemplo 2-B	0,0168	0,0148
Ejemplo comparativo 29	0,267	0,110

45

Tal como se muestra en la tabla 13, la depuración intrínseca hepática obtenida mediante el ensayo de estabilidad microsomal del hígado utilizando el compuesto del ejemplo 2-B como el compuesto de prueba fue extremadamente más pequeña que utilizando el compuesto del ejemplo comparativo 29 como el compuesto de prueba. A partir de estos resultados de la prueba, se puso de manifiesto que el compuesto (I) que tiene un esqueleto de ciclohexano mejora de manera destacada la estabilidad metabólica en el hígado.

50

La Tabla 14 muestra los resultados del ensayo de estabilidad microsomal de hígado humano. Cuando se comparan

con el ejemplo comparativo 29 en la tabla 13, los ejemplos 2-A, 4-B, 28, 30, 33, 35, 59, 62, 64 y 67-B mostraron una depuración intrínseca hepática humana más pequeña, lo que indica que se mejoró la estabilidad metabólica en el hígado.

5 [Tabla 14]

Compuesto de prueba	Depuración intrínseca hepática humana (ml/min/mg)	Compuesto de prueba	Depuración intrínseca hepática humana (ml/min/mg)
Ejemplo 2-A	0,0451	Ejemplo 4-B	0,00869
Ejemplo 28	0,00319	Ejemplo 30	0,00392
Ejemplo 33	0,0580	Ejemplo 35	0,0250
Ejemplo 59	0,0446	Ejemplo 62	0,0333
Ejemplo 64	0,00206	Ejemplo 67-B	0,0127

(Ejemplo 76)

10 Prueba de farmacocinética (PK)

Se administraron por vía oral a ratones el ejemplo 2-B o el ejemplo comparativo 29, y se midió el nivel en plasma después de la administración para estudiar la influencia de la mejora de la estabilidad metabólica en los microsomas del hígado sobre el cambio en el nivel en plasma del compuesto.

15 Antes de la administración se pusieron en ayunas durante 17 horas ratones CD1 (ICR) hembras de 7 semanas de vida que habían sido alimentados ad libitum con pélets (Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua corriente. La alimentación a los ratones se inició de nuevo 4 horas después de la administración.

20 Se disolvió el compuesto del ejemplo 2-B en DMSO:Tween 80:agua destilada (1:1:8), o se disolvió el compuesto del ejemplo comparativo 29 en una solución acuosa de HP- β -CD al 27%, para preparar cada solución a administrar que contenía el compuesto a una concentración de 0,2 mg/ml.

25 En el caso de la administración intravenosa de la solución, el animal se fijó en un soporte, y la administración se llevó de la vena de la cola sin anestesia utilizando una jeringa con una aguja de inyección (25 G) unida a la misma. En el caso de la administración oral, se utilizó una jeringa con una aguja de alimentación fijado a la misma sin anestesia para forzar la solución en el estómago.

30 En cuanto a los ratones a los que se administró la solución por vía intravenosa, se recogió sangre un total de 8 veces de la vena yugular o del corazón 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración intravenosa. En cuanto a los ratones a los que se administró la solución por vía oral, se recogió sangre un total de 8 veces de la vena yugular o del corazón 15, 30 y 45 minutos y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración oral. Además, de la vena yugular o del corazón de ratones a los que no se administró la solución, se recogió sangre como blanco. La sangre recogida se centrifugó a 4°C a 12.000 rpm durante 5 minutos, y el plasma de ratón obtenido y el plasma para el blanco se almacenaron a aproximadamente -20°C hasta la preparación de las muestras para análisis.

35 A 50 μ l de una muestra de plasma de ratón, o de una muestra de plasma de ratón diluida de manera apropiada con el plasma para el blanco, se añadieron una solución de patrón interno y 150 μ l de metanol, y la mezcla resultante se agitó, seguido del enfriamiento de la mezcla a 4°C durante 20 minutos. En cuanto a las muestras para la curva de calibración, se preparó mediante el mismo proceso plasma para el blanco al que se añadió una solución patrón para una curva de calibración. Después del enfriamiento cada muestra se centrifugó (Hitachi Koki Co., Ltd.) a 4°C a 2.000 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante se transfirió a una placa de filtro de 0,20 μ m (Whatman), seguido de filtración centrífuga (Hitachi Koki Co., Ltd.) a 4°C a 2.000 rpm durante 10 minutos. El filtrado obtenido se sometió a análisis de LC/MS/MS. Las condiciones para el análisis de LC/MS/MS fueron las mismas que en el ensayo de estabilidad microsomal de hígado humano y de ratón descrito anteriormente.

40 A partir de los resultados del análisis de LC/MS/MS, se preparó una curva de calibración utilizando Analysis 1.4 (Applied Biosystems). En base al análisis de LC/MS/MS y la curva de calibración preparada, se calculó la concentración en cada muestra de medición utilizando Analysis 1.4. Para 3 veces de cada uno de los experimentos mediante la administración intravenosa y la administración oral, se calculó el nivel promedio en plasma en cada punto de tiempo, y se llevó a cabo un análisis de PK utilizando los valores obtenidos (figura 6 y figura 7; cada representación indica el nivel promedio en plasma en cada punto de tiempo y su \pm desviación estándar; i.v. indica los datos de la prueba mediante administración intravenosa; y p.o. indica los datos de la prueba mediante administración oral). El parámetro PK se calculó utilizando WinNonlin (Pharsight) mediante el análisis independiente de los modelos (administración intravenosa: Modelo 201, administración oral: Modelo 200). Además, la biodisponibilidad (BA) se calculó mediante normalización dividiendo AUC_{0-24h} desde el punto de tiempo de la

administración intravenosa o de la administración oral hasta el punto de tiempo de la recogida final de sangre entre la dosis.

Tal como se muestra en la figura 6 y la figura 7, el nivel promedio en plasma en los ratones a los que se administró el compuesto del ejemplo 2-B fue superior que el nivel promedio en plasma en los ratones a los que se administró el compuesto del ejemplo comparativo 29, en todos los puntos de tiempo. Además, la BA, que indica la proporción de la absorción oral, fue del 88% para el compuesto del ejemplo 2-B, pero bajó hasta el 54% para el compuesto del ejemplo comparativo 29. Además, la depuración corporal total, que indica la velocidad de desaparición de un compuesto, fue de 971 ml/h/kg para el compuesto del ejemplo 2-B, pero se incrementó hasta 5.672 ml/h/kg para el compuesto del ejemplo comparativo 29. A partir de estos resultados de la prueba, se puso de manifiesto que el compuesto (I) que tiene un esqueleto de ciclohexano mejora de manera destacada la estabilidad metabólica en comparación con compuestos similares que no tienen el esqueleto de ciclohexano.

(Ejemplo 77)

Evaluación de la seguridad utilizando ratones

1. Procedimiento experimental

Se sometieron ratones Crlj:CD1 de 7 semanas de vida a la administración oral repetida del ejemplo 2-B o del ejemplo comparativo 29 durante 5 días, y se llevaron a cabo la observación de signos clínicos, la medición del peso corporal, la hematología, la química de la sangre, la autopsia macroscópica, la medición del peso de los órganos y la histopatología. Además, el día 1 y el día 5 después de la administración, se llevó a cabo la medición de TK. Se confirmó la exposición a los compuestos respectivos.

Las dosis del ejemplo 2-B fueron 0, 40, 200 y 1.000 mg/kg/día, y las del ejemplo comparativo 29 fueron 0, 30, 100 y 300 mg/kg/día. La solución a administrar se preparó utilizando una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% como vehículo, de manera que el volumen de administración se convierte en 10 ml/kg.

2. Resultados

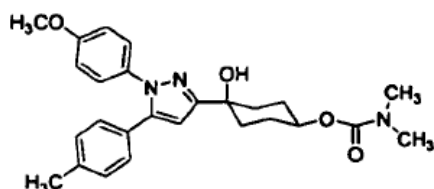
En los animales a los que se administró el ejemplo 2-B, se sugirieron posibilidades de inducción de hepatotoxicidad, efectos sobre los órganos/tejidos del sistema inmune y la inducción de toxicidad gastrointestinal a 1000 mg/kg/día, y se supuso que el nivel de efecto adverso no observado era de 200 mg/kg/día.

Por otro lado, en los animales a los que se administró el ejemplo comparativo 29, se sugirieron posibilidades de inducción de la hepatotoxicidad y de fosfolipidosis inducida por fármacos se sugirieron a no menos de 30 mg/kg/día, y se supuso que el nivel de efecto adverso no observado era inferior a 30 mg/kg/día. A partir de estos resultados, se puede esperar que los derivados de ciclohexano (I) representados por el ejemplo 2-B sean superiores al compuesto descrito en el documento de patente 1, en vista de la seguridad.

(Ejemplo 78)

Se sintetizaron profármacos del ejemplo 2-B.

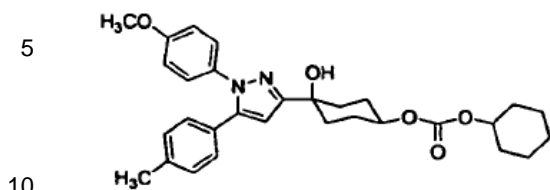
Dimetilcarbamato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (78-A)



Se agitó en hielo durante 10 minutos una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (230 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml). Al líquido de reacción, se añadió hidruro de sodio (26,4 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, seguido de la adición gota a gota a la misma de cloruro de dimetilcarbamato (84 μ l, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (95,6 mg, 0,21 mmol, 35%) como un producto amorfo amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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-EM: $m/z = 450$ (M+H) $^+$

4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilcarbonato de ciclohexilo (78-B)

Se enfrió en hielo una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (250 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml) y se añadió a la misma hidruro de sodio (63,4 mg, 1,45 mmol), seguido de la agitación de la mezcla resultante a la misma temperatura durante 10 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla 1-yodoetilcarbonato de ciclohexilo (354 mg, 1,18 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al líquido de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (161 mg, 0,29 mmol, 44%) como un producto amorfo blanco.

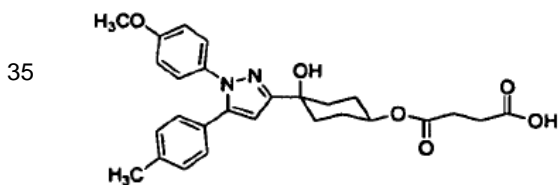
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23-1,28 (4H, m), 1,31-1,40 (2H, m), 1,44-1,56 (4H, m), 1,70-1,79 (4H, m), 1,93-2,08 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,82 (1H, s), 3,79 (3H, s), 4,57-4,64 (1H, m), 4,67-4,71 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,08-7,08 (4H, m), 7,19 (2H, *J* = 8,4 Hz).

ESI-EM: *m/z* = 505 (M+H)⁺

Mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos.

[Tabla 15-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
78-C		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 1,97-2,09 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,62 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, c, <i>J</i> = 8,0 Hz), 4,69-4,71 (1H, m), 6,37 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 451 (M ⁺ H) ⁺
78-D		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, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-EM: <i>m/z</i> = 463 (M ⁺ H) ⁺

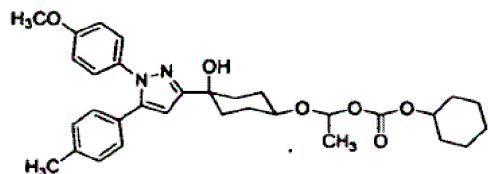
Éster mono-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexílico del ácido succínico (78-E)

A una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (250 mg, 0,66 mmol) en DMF (3,3 ml), se añadió hidruro de sodio (63,4 mg, 1,45 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la misma anhídrido succínico (99 mg, 0,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas, seguido de la adición de ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo al líquido de reacción y la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (87,0 mg, 0,18 mmol, 28%) como un producto amorfo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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-EM: $m/z = 479$ (M+H)⁺

(4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexiloxi)etilcarbonato de ciclohexilo (78-F)



A una solución de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (ejemplo 2-B) (400 mg, 1,05 mmol) en dicloroetano (5,4 ml), se añadieron 1-yodoetilcarbonato de ciclohexilo (567 mg, 1,90 mmol), diisopropiltilamina (460 μ l, 2,64 mmol) y cloruro de plata (273 mg, 1,90 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 12 horas, seguido de dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y filtrar el líquido de reacción a través de Celite. Al filtrado se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (31,9 mg, 0,058 mmol, 5,1%) como un producto amorfo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, c, $J = 5,2$ 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).

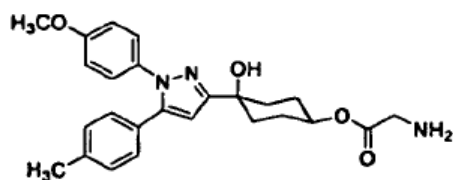
ESI-EM: $m/z = 549$ (M+H)⁺

Mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos.

[Tabla 15-2]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
78-G		¹ 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, c, $J = 4,8$ 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-EM: $m/z = 495$ (M ⁺ H) ⁺
78-H		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ : 1,23 (9H, s), 1,89-2,00 (6H, m), 2,05-2,08 (2H,), 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-EM: $m/z = 493$ (M ⁺ H) ⁺

2-aminoacetato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (78-I)



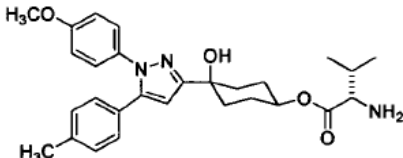
A una solución de 2-benciloxicarbonilaminoacetato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (ejemplo de referencia 97) (33,2 mg, 0,058 mmol) en metanol (2,00 ml), se añadió a temperatura ambiente paladio sobre carbono al 10% (6,16 mg, 50% en peso), y la mezcla resultante se agitó durante 14 horas en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de NH sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (18,4 mg, 0,042 mmol, 73%) como un producto amorfo incoloro.

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-EM: $m/z = 436$ (M+H)⁺

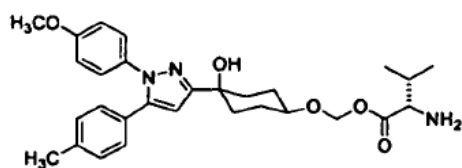
Mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente, se preparó el siguiente compuesto.

5 [Tabla 15-3]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos del compuesto
78-J		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-EM: $m/z = 460$ (M-OH) ⁺

2-amino-3-metilbutanoato de (S)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (78-K)

10



15

A una solución mezclada de 2-benciloxycarbonilamino-3-metilbutanoato de (S)-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (ejemplo de referencia 99) (122 mg, 0,190 mmol) en dioxano/etanol (2,00 ml/2,00 ml) y 2,2'-bipiridilo (15,0 mg, 0,096 mmol), se añadió a temperatura ambiente paladio sobre carbono al 10% (49,0 mg, 40% en peso), y la mezcla resultante se agitó durante 14 horas en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (38,6 mg, 0,076 mmol, 40%) como un producto amorfo incoloro.

20

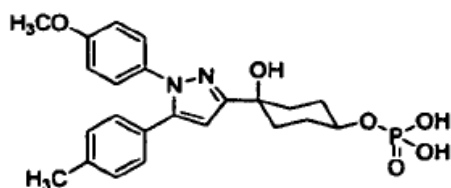
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,92 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,02 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,90-2,12 (9H, m), 2,34 (3H, s), 3,32-3,34 (1H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 3,81 (3H, s), 5,41 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 5,47 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 6,38, (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,09-7,12 (4H, m), 7,18-7,22 (2H, m).

25

ESI-EM: $m/z = 490$ (M-OH)⁺

Dihidrogenofosfato de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilo (78-L)

30



35

A una solución mezclada de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexilfosfato de dibencilo (ejemplo de referencia 100) (251 mg, 0,393 mmol), metanol (2,6 ml) y acetato de etilo (2,6 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10% (41,8 mg, 50% en peso), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de diclorometano/dietil éter para obtener el compuesto del título (97,2 mg, 0,212 mmol, 54%) como un sólido blanco.

40

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

45

ESI-EM: $m/z = 459$ (M+H)⁺

APLICACIÓN INDUSTRIAL

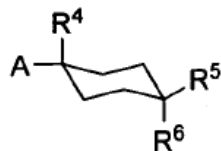
50

El derivado de ciclohexano de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo pueden ejercer una acción analgésica contra el dolor nociceptivo, el dolor neuropático y el dolor neuropático diabético, y tiene menos efectos secundarios, de manera que se pueden utilizar como producto farmacéutico para una amplia gama de síntomas del dolor.

55

REIVINDICACIONES

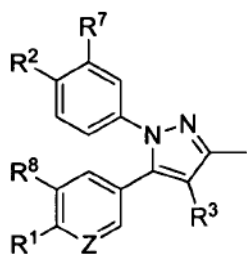
1. Derivado de ciclohexano representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



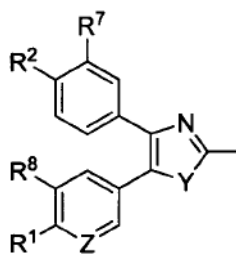
(I)

en el que

A representa un sustituyente representado por las fórmulas generales (IIa) o (IIb):



(I I a)



(I I b) ;

R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o ciano;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R⁴ representa un átomo de flúor, hidroximetilo o hidroxilo;

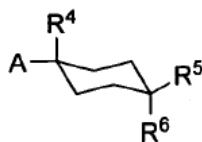
R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, haloalquilo C₁-C₃, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo o alquilcarbonilo C₂-C₅, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo;

R⁷ y R⁸ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

Z representa un átomo de nitrógeno o metina.

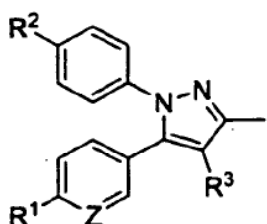
2. Derivado de ciclohexano, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



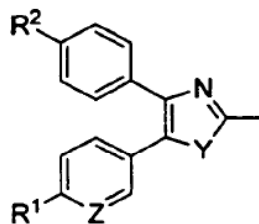
(I)

en el que

A representa un sustituyente representado por las fórmulas generales (IIc) o (II d):



(I I c)



(I I d)

- R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;
- 5 R⁴ representa un átomo de flúor, hidroximetilo o hidroxilo;
- R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, haloalquilo C₁-C₃, carboxilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo o alquilcarbonilo C₂-C₅, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo;
- Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y
- 10 Z representa un átomo de nitrógeno o metina.
3. Derivado de ciclohexano, según la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² representan cada uno, de manera independiente, trifluorometilo, metilo o metoxi.
- 15 4. Derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno.
5. Derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ representa hidroximetilo o hidroxilo.
- 20 6. Derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ y R⁶ representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, trifluorometilo, carboxilo, metoxi, hidroxilo o acetiloxi, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo oxo.
- 25 7. Derivado de ciclohexano de fórmula general (I), según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R⁵ y R⁶ representa dimetilcarbamoiloxi, etoxicarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, 3-carboxipropanoiloxi, aminoacetoxi, (S)-2-amino-3-metilbutanoiloxi, pivaloil-oximetoxi, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etoxi, 1-(etoxicarboniloxi)-etoxi, 1-((S)-1-amino-2-metilpropiloxicarboniloxi)etoxi o dihidroxifosforiloxi, y el otro de R⁵ o R⁶ es un átomo de hidrógeno.
- 30 8. Producto farmacéutico que comprende el derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Producto analgésico que comprende una cantidad eficaz del derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 10. Fármaco terapéutico para utilizar en el tratamiento del dolor neuropático y/o el dolor nociceptivo, que comprende una cantidad eficaz del derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 11. Fármaco terapéutico para utilizar en el tratamiento del dolor neuropático diabético, que comprende una cantidad eficaz del derivado de ciclohexano, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

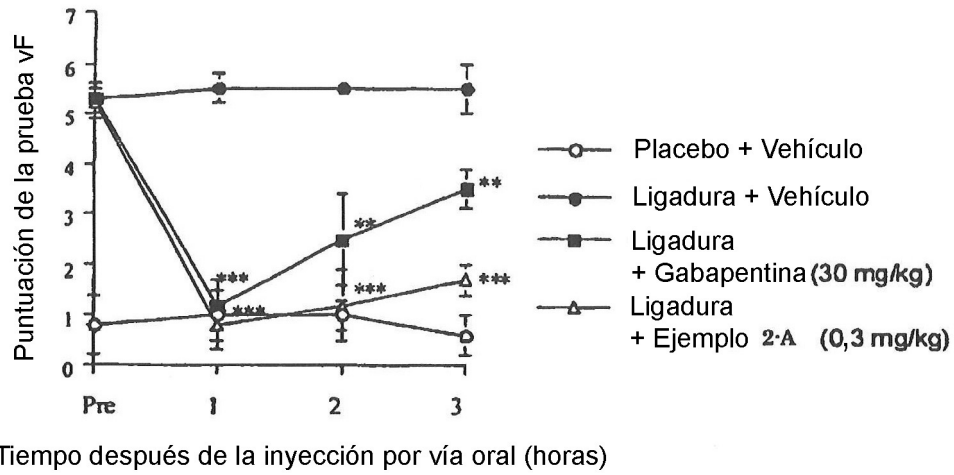


Fig.1

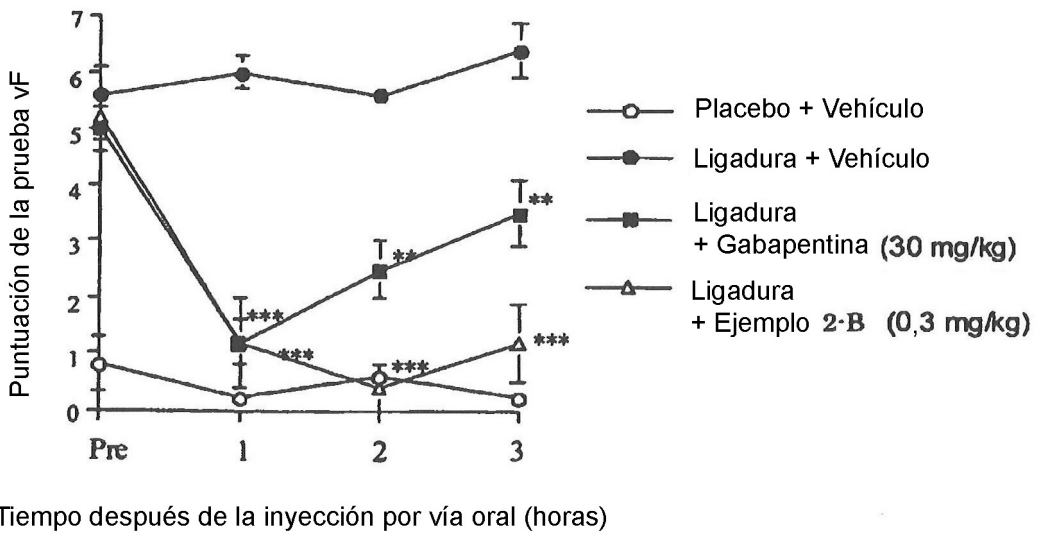


Fig.2

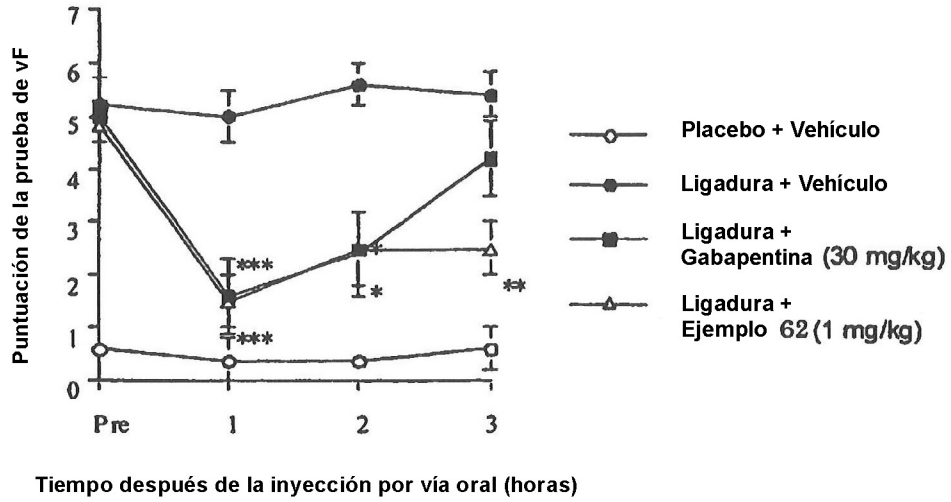


Fig.3

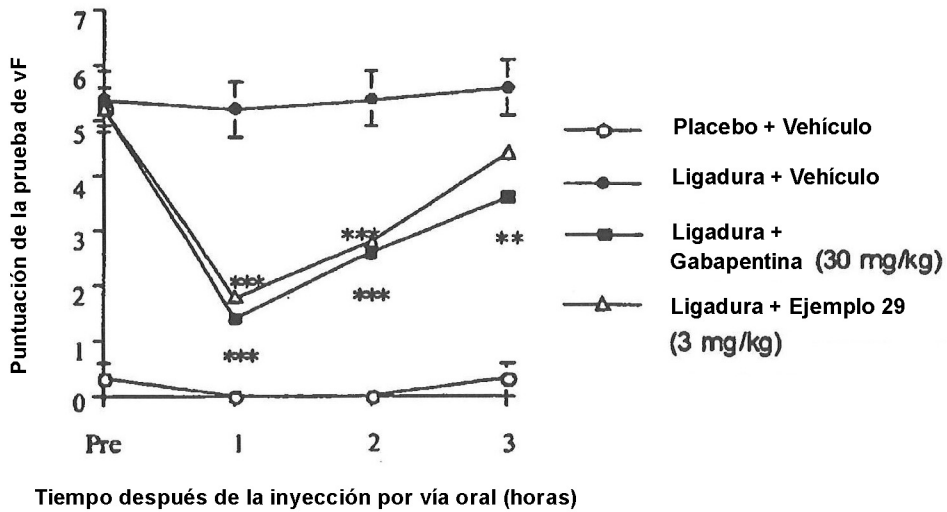


Fig.4

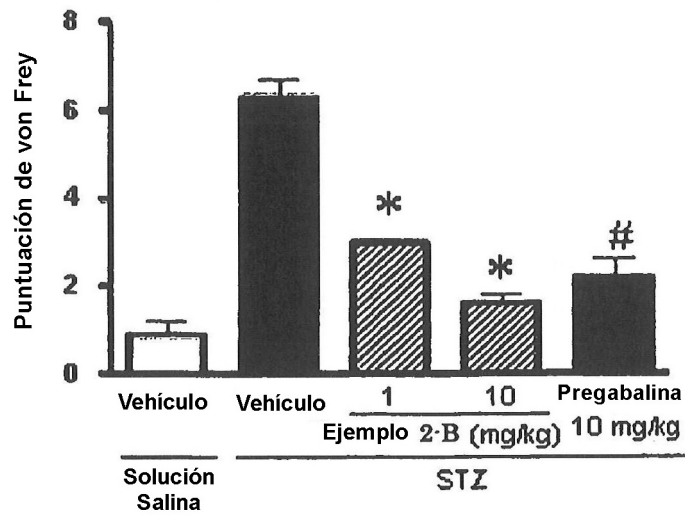


Fig.5

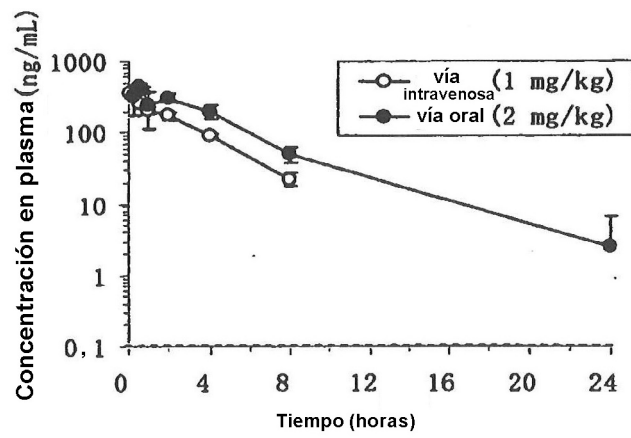


Fig.6

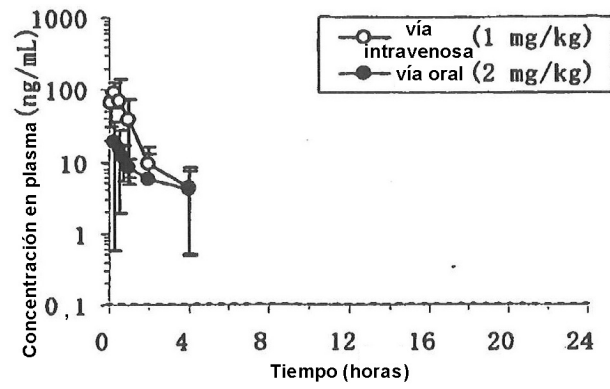


Fig.7