

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 865**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2011 E 11701796 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2528901**

54 Título: **Compuestos de pirazol como antagonistas de CRTH2**

30 Prioridad:

27.01.2010 EP 10151785

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

16.09.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**OOST, THORSTEN;
ANDERSKEWITZ, RALF;
HAMPRECHT, DIETER WOLFGANG;
HOENKE, CHRISTOPH;
MARTYRES, DOMNIC;
RIST, WOLFGANG y
SEITHER, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

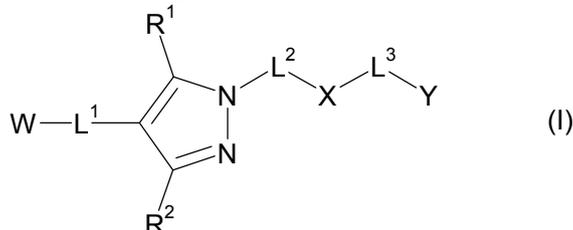
ES 2 545 865 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol como antagonistas de CRTH2

La presente invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con actividad antagonista de CRTH2,



5 en la que W, L¹, L², L³, Y, R¹ y R² tienen uno de los significados dados en la memoria descriptiva, para el uso de dichos compuestos como medicamentos; a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos junto con una o más sustancias activas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La prostaglandina D2 (PGD2) es un eicosanoide generado por el metabolismo de ácidos araquidónicos en la estimulación de células inflamatorias con alérgenos, estímulos inflamatorios o por daño del tejido. La PGD2 es liberada principalmente por mastocitos con células Th2, células dendríticas y siendo los macrófagos fuentes secundarias. La PGD2 es el principal metabolito del ácido araquidónico producido por mastocitos en la estimulación con alérgenos (Lewis et al., J. Immunol. 1.982, 129: 1.627-1.631) y se ha detectado en altas concentraciones en las vías respiratorias de pacientes asmáticos (Murray et al., N Engl J Med, 1.986, 315: 800-804; Liu et al., Am Rev Respir Dis, 1.990, 142 126-132; Zehr et al., Chest, 1.989, 95: 1.059-63; Wenzel et al., J Allergy Clin Immunol, 1.991, 87.540-548). La producción de PGD2 también se aumenta en pacientes con mastocitosis sistémica (Roberts N. Engl. J. Med. 1.980, 303, 1.400-1.404; Butterfield et al., Int Arch Allergy Immunol, 2.008, 147: 338-343) rinitis alérgica (Naclerio et al., Am Rev Respir Dis, 1.983, 128: 597-602; Brown et al., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1.987, 113: 179-183; Lebel et al., J Allergy Clin Immunol, 1.988, 82: 869-877), urticaria (Heavy et al., J Allergy Clin Immunol, 1.986, 78: 458-461), rinosinusitis crónica (Yoshimura et al., Allergol Int, 2.008, 57: 429-436), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Csanky et al., Electrophoresis, 2.009, 30: 1.228-1.234) y durante anafilaxis (Ono et al., Clin Exp Allergy, 2.009, 39: 72-80).

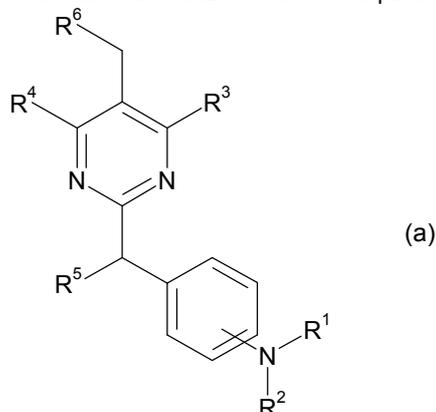
25 La instilación de PGD2 en las vías respiratorias puede provocar características de respuesta asmática incluyendo broncoconstricción (Hardy et al., 1.984, N Engl J. Med 311: 209-213; Sampson et al 1.997, Thorax 52: 513-518) y acumulación de eosinófilo (Emery et al., 1.989, J. Applied Physiol 67: 959-962). El potencial de la PGD2 para hacer funcionar respuestas inflamatorias se ha confirmado por la sobreexpresión de PGD2 sintasa humana en ratones dando como resultado una elevada inflamación del pulmón eosinófilo y la producción de citocina Th2 en respuesta a los alérgenos (Fujitani et al, 2.002 J. Immunol. 168: 443-449).

30 PGD2 es un agonista de dos receptores acoplados a proteína tipo G 7-transmembrana, el receptor DP1 de PGD2 (Boie et al., J Biol Chem, 1.995, 270: 18.910-6) y el receptor CRTH2 recientemente identificado (molécula homóloga del receptor quimioatrayente en células Th2) (también referido como receptor DP2) (Nagata et al., J. Immunol., 1.999, 162: 1.278-86).

35 CRTH2 se expresa en células Th2, eosinófilos, basófilos y mastocitos (Nagata et al., FEBS Lett, 1.999, 459: 195-199; Nagata et al., J Immunol, 1.999, 162: 1.278-1.286; Cosmi et al., Eur J Immunol, 2.000, 30: 2.972-2.979; Boehme et al., Int Immunol, 2.009, 21: 621-32). Usando agonistas selectivos de CRTH2 como 13,14 dihidro-15-ceto-PGD2 (DK-PGD2) y 15R-metil-PGD2, se ha demostrado que la activación de CRTH2 inicia procesos celulares que conducen al reclutamiento y activación de células inflamatorias (Spik et al., J. Immunol., 2.005; 174: 3.703-8; Shiraishi, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2.005, 312: 954-60; Monneret et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2.003, 304: 349-355). Se ha demostrado que usando antagonistas de CRTH2 selectivos las respuestas inflamatorias y los cambios fisiopatológicos en modelos animales de enfermedades como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y COPD se pueden disminuir (Uller et al., Respir Res. 2.007, 8:16; Lukacs et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2.008, 295: L767-79; Stearns, Bioorg. Med Chem Lett. 2.009, 19: 4.647-51; Nomiya, J Immunol, 2.008, 180: 5.680-5.688; Boehme et al., Int Immunol, 2.009, 21:1-17; Boehme et al., Int Immunol, 2.009, 21:81-93; Takeshita et al., Int Immunol, 2.004, 16: 947-59; Stebbins et al., J Pharmacol Exp Ther. 2.009). Por otra parte, la delección genética de CRTH2 en respuestas inflamatorias disminuidas en ratones en modelos animales de alergia (Shiraishi et al., J Immunol. 2.008; 180: 541-549; Oiwa, Clin Exp Allergy, 2.008, 38: 1.357-66; Satoh et al., J Immunol, 2.006, 177: 2.621-9). Por el contrario, el agonista BW245C selectivo de DP1 no fomenta respuestas inflamatorias, como migración o activación de linfocitos Th2, basófilos o eosinófilos (Yoshimura-Uchiyama et al., Clin Exp Allergy, 2.004,

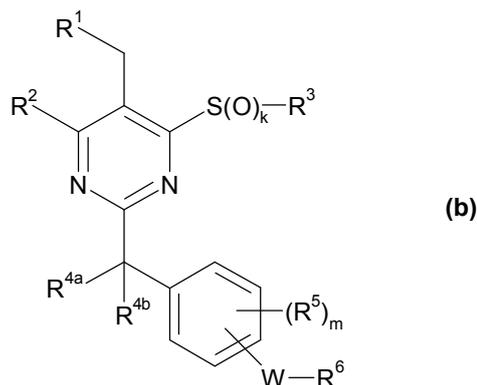
34: 1.283-90; Xue et al., Immunol, 2.005, 175: 6.531-6; Gervais et al., J Allergy Clin Immunol, 2.001, 108: 982-8). Por lo tanto, los agentes que antagonizan los efectos de PGD2 en el receptor de CRTH2 deberían ser útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias o gastrointestinales así como enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, los ojos y la piel.

5 La patente internacional WO 2004/096777 explica derivados de pirimidina de fórmula (a) y sales de los mismos



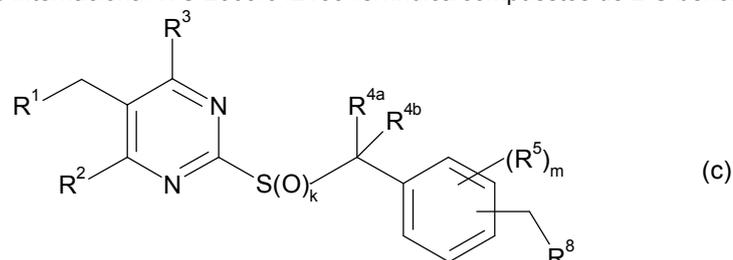
en la que R⁶ es carboxi, carboxamida, nitrilo o tetrazolilo, teniendo dichos derivados actividad antagonista de CRTH2 y se pueden usar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de CRTH2.

10 La patente internacional WO 2009/042138 reivindica compuestos de pirimidina sustituidos con alquiltio de fórmula (b),



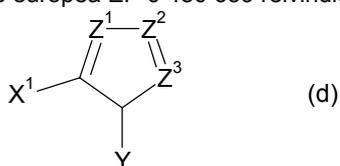
teniendo dichos compuestos actividad antagonista de CRTH2.

La patente internacional WO 2009/042139 reivindica compuestos de 2-S-bencilpirimidina de fórmula (c),



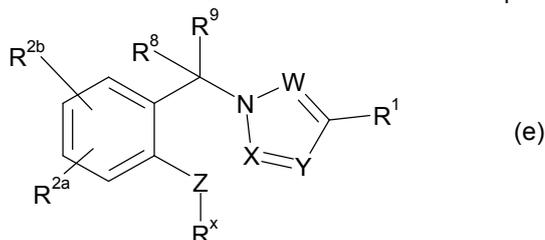
15 teniendo dichos compuestos actividad antagonista de CRTH2.

La patente europea EP 0 480 659 reivindica compuestos de fórmula general (d),



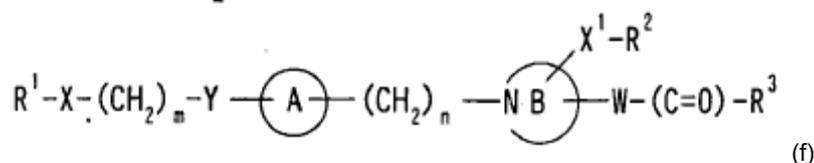
en la que Z² puede ser entre otros carboxil-(alquil C₁-C₁₀)-C= y Y puede ser bencilo sustituido, siendo útiles dichos compuestos para el tratamiento de hiperuricemia.

La patente internacional WO 2005/040128 reivindica compuestos de fórmula general (e),



siendo útiles dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades como dolor o una enfermedad inflamatoria, inmunológica, ósea, neurodegenerativa o renal.

5 La patente internacional WO 01/38325 reivindica compuestos de fórmula general (f),



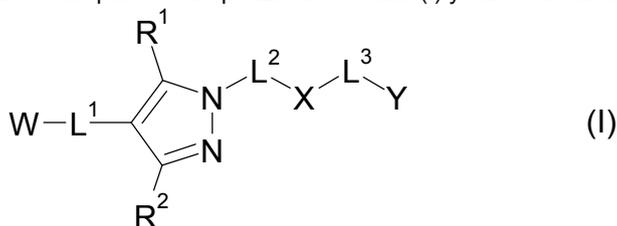
10 en la que A es un anillo aromático y B es un heteroanillo de 5 miembros que contiene nitrógeno que además puede estar sustituido, teniendo dichos compuestos actividad hipoglucémica e hipolipidémica.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar más compuestos con actividad antagonista de CRTH2.

Preferiblemente los compuestos de la presente invención tienen estabilidad química mejorada, propiedades farmacocinéticas mejoradas (PK) y/o actividad aumentada en un ensayo de células completas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Se describen compuestos de pirazol de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que:

20 W se selecciona de hidroxicarbonilo, $-C(O)-NH-S(O)_2-R^a$, tetrazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on-5-ilo, en la que R^a se selecciona de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , ciclopropilo, fenilo y toliilo;

25 L^1 es metileno, etileno, etenileno o acetileno, en los que cada átomo de carbono en metileno o etileno está no sustituido o porta 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 y en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de metileno o etileno junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en los que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembro del anillo, en que los miembros del anillo de dicho anillo se pueden sustituir opcionalmente independientemente por hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 y/o en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de metileno o etileno junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo;

35 L^2 es metileno o etileno, en que cada átomo de carbono en metileno o etileno no está sustituido o porta 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 y en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de metileno o etileno junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de metileno o etileno junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros,

- en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S como miembro del anillo y en que los miembros del anillo de dicho anillo pueden ser sustituidos opcionalmente independientemente por hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈;
- 5
- X es un resto carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros seleccionado de fen-1,4-ileno, piridin-2,5-ileno, piridazin-3,6-ileno, pirimidin-2,5-ileno y pirazin-2,5-ileno, en que los restos mencionados X no están sustituidos o pueden portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈;
- 10
- L³ se selecciona de -CH=CH-, -C≡C-, -CR^bR^c-CH(OH)-, -CR^bR^c-C(O)-, -CR^bR^c-O-, -CR^bR^c-NR^d-, -CR^bR^c-S(O)_m-, -CH(OH)-, -C(O)-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^d-C(O)-O-, -NR^d-C(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n-, -S(O)_p- y -S(O)_q-NR^d-, en los que m, n y p son 0, 1 ó 2 y q es 1 ó 2 y en que
- 15
- R^b y R^c se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y en el que dos radicales R^b y R^c unidos al mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembro de anillo y en el que los miembros del anillo de dicho anillo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈ y en el que
- 20
- Y se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)-alquenilo C₂-C₆, fenilo, fenilalquilo-C₁-C₆, fenil-alquenilo C₂-C₆, naftilo, naftil-alquilo C₁-C₆, naftil-alquenilo-C₂-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₆ y heterocicilil-alquenilo-C₂-C₆, en que
- 25
- los restos alquilo C₁-C₆ y alquenilo C₂-C₆ en los radicales mencionados Y no están sustituidos o soportan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ y alquilsulfonilo C₁-C₆ y en que dos de dichos sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono de los restos alquilo C₁-C₆ junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembros del anillo y
- 30
- en el que los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo o heterociclilo en los radicales mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, SF₅, -C(O)NR^fR^g, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-alcoxi-C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo, fenoxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros y heterocicililo de 5 ó 6 miembros, en que R^f y R^g se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈ y heterociclilo o R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica, que puede comprender un heteroátomo más seleccionado de O, N y S como un miembro del anillo y/o
- 35
- en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de los restos cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo en los radicales Y ya mencionados junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y/o
- 40
- en los que los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo o heterociclilo en los radicales Y ya mencionados pueden portar un resto carbocíclico o heterocíclico condensado, en que dicho resto carbocíclico o heterocíclico condensado no está sustituido o porta al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y heterociclilo de 5 ó 6 miembros y/o
- 45
- en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono del resto carbocíclico o heterocíclico condensado junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y donde
- 50
- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilamino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, -NR^fR^g, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)-alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₃-C₈, (cicloalquenil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆, (cicloalquenil C₃-C₈)-alquenilo C₂-C₆, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alquenilo C₂-C₆, naftilo, naftil-alquilo C₁-C₆, naftil-alquenilo C₂-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₆ y heterocicilil-alquenilo C₂-C₆, en los que

los restos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ en los radicales ya mencionados R¹ y R² no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ y alquilsulfonilo C₁-C₆ y/o en que

5 dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de dichos restos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ en los radicales ya mencionados R¹ y R² junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo, y en los que

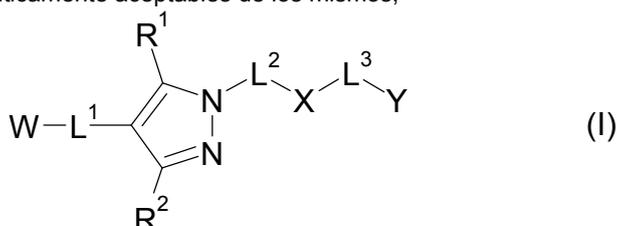
10 los restos cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo, fenilo, naftilo y heterociclilo en los radicales ya mencionados R¹ y R² no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o en que

dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de dichos restos cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈ y heterociclilo de los radicales R¹ y R² junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo, y en que

R^f y R^g se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈ y heterociclilo o

15 R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica, que puede comprender un heteroátomo más seleccionado de O, N y S como miembro del anillo.

Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



20 en la que:

W se selecciona de hidroxycarbonilo y -C(O)-NH-S(O)₂-R^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciclopropilo, fenilo y toliolo;

L¹ es metileno que está no sustituido o porta 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈;

25 L² es metileno está no sustituido o porta 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente entre sí de alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₈ o dos de dichos radicales unidos al mismo átomo de carbono de L² junto con dicho átomo de carbono forman un anillo de 3 a 6 miembros;

30 X es fen-1,4-ileno o piridin-2,5-ileno, que no están sustituidos o pueden portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈;

L³ se selecciona de -CH=CH-, -C≡C-, -CR^bR^c-CH(OH)-, -CR^bR^c-C(O)-, -CR^bR^c-O-, -CR^bR^c-NR^d-, -CR^bR^c-S(O)_m-, -CH(OH)-, -C(O)-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^d-C(O)-O-, -NR^d-C(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n-, -S(O)_p- y -S(O)_q-NR^d-, en los que m, n y p son 0, 1 ó 2 y q es 1 ó 2 y en que

35 R^b y R^c se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y en el que dos radicales R^b y R^c unidos al mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembro de anillo y en el que los miembros del anillo de dicho anillo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈ y en el que

40 R^d y R^e son independientemente entre sí H o alquilo C₁-C₆;

Y se selecciona de cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)-alquenilo C₂-C₆, fenilo, fenil-alquilo-C₁-C₆, fenil-alquenilo C₂-C₆, naftilo, naftil-alquilo C₁-C₆, naftil-alquenilo-C₂-C₆,

heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₆ y heterocicilil-alqueno-C₂-C₆, en que

los restos alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆ en los radicales mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ y alquilsulfonilo C₁-C₆ y en que dos de dichos sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono de los restos alquilo C₁-C₆ junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembros del anillo y

en el que los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo o heterociclilo en los radicales mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, SF₅, -C(O)NR^fR^g, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-alcoxi-C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo, fenoxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros y heterociclioxi de 5 ó 6 miembros, en que R^f y R^g se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈ y heterociclilo de 5 o 6 miembros, o R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica, que puede comprender un heteroátomo más seleccionado de O, N y S como un miembro del anillo y/o

en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de los restos cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo en los radicales Y ya mencionados junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y/o

en los que los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo o heterociclilo en los radicales Y ya mencionados pueden portar un resto carbocíclico o heterocíclico condensado, en que dicho resto carbocíclico o heterocíclico condensado no está sustituido o porta al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o

en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono del resto carbocíclico o heterocíclico condensado junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y naftilo, en los que

alquilo C₁-C₆ en los radicales ya mencionados R¹ y R² no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ y alquilsulfonilo C₁-C₆ y/o en que

dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de dicho alquilo C₁-C₆ en los radicales ya mencionados R¹ y R² junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo, y en los que

los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo en los radicales ya mencionados R¹ y R² no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o en que

dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de dichos restos cicloalquilo C₃-C₈ y heterociclilo de los radicales R¹ y R² junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo.

Sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) según la presente invención presentan actividad antagonista de CRTH2 significativa. Además se ha encontrado que dichos compuestos generalmente presentan estabilidad química aumentada, propiedades farmacocinéticas mejoradas (PK) y/o actividad mejorada en un ensayo de células completas.

Así los compuestos de pirazol de fórmula I según la presente invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con actividad de CRTH2.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere además al uso de compuestos de pirazol de fórmula (I) según la presente invención como medicamentos.

Además la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con actividad de CRTH2. Más específicamente la presente invención se refiere al uso de compuestos de pirazol de fórmula (I) para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoregulatoras, enfermedades o dolencias

respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, los ojos y la piel.

Además la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con actividad de CRTH2. Más específicamente la presente invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) para uso como medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoreguladoras, enfermedades o dolencias respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, los ojos y la piel.

Además la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, que contienen uno o más de los compuestos de pirazol de fórmula (I) según la presente invención como única sustancia activa o junto con una o más sustancias activas seleccionadas entre: betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR9, inhibidores de 5-LO, antagonistas de receptores de histamina, inhibidores de SYK y sulfonamidas.

Se puede determinar la actividad en ensayo de cambio de forma de eosinófilo de células completas de los compuestos de la invención, por ejemplo, según las siguientes referencias: (i) Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. Identification of indol derivatives exclusively interfering with a G protein-independent signalling pathway of the prostaglandin D2 receptor CRTH2. *Mol Pharmacol.* agosto de 2005; 68 (2): 393-402; (ii) Schuligoi R, Schmidt R, Geisslinger G, Kollroser M, Peskar BA, Heinemann A. PGD2 metabolism in plasma: kinetics and relationship with bioactivity on DP1 and CRTH2 receptors. *Biochem Pharmacol.* 30 de junio de 2007; 74 (1): 107-117; (iii) Royer JF, Schratl P, Carrillo JJ, Jupp R, Barker J, Weyman-Jones C, Beri R, Sargent C, Schmidt JA, Lang-Loidolt D, Heinemann A. A novel antagonist of prostaglandin D2 blocks the locomotion of eosinophils y basophils. *Eur J Clin Invest.* septiembre de 2008; 38 (9): 663-71.

La estabilidad química de los compuestos de la invención se puede determinar, por ejemplo, en las siguientes condiciones: (i) 3 días de incubación a 60°C en HCl 0,1 N (estabilidad hidrolítica bajo condiciones ácidas); (ii) 3 días de incubación a 60°C en disolución tampón pH 4,0 (estabilidad hidrolítica bajo condiciones débilmente ácidas); (iii) 3 días de incubación a 60 °C en disolución tampón pH 7,4 (estabilidad hidrolítica a pH fisiológico); (iv) 3 días de incubación a 20°C en peróxido de hidrógeno al 0,3 % (estabilidad frente a oxidantes); (v) 24 h de incubación bajo radiación UV ($\lambda = 300 - 800 \text{ nm}$, $P = 250 \text{ W/m}^2$) en agua (estabilidad frente a la luz). La cinética de degradación se puede determinar, por ejemplo, por análisis HPLC.

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de los compuestos de la invención se pueden determinar en especies animales preclínicas, por ejemplo, ratón, rata, perro, conejillo de Indias, minicerdo, mono cynomolgus, mono rhesus. Las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden describir, por ejemplo, por los siguientes parámetros: Tiempo medio de residencia, semivida, volumen de distribución, AUC (área bajo la curva), eliminación, biodisponibilidad después de administración oral.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES UTILIZADOS

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria tendrán el significado que les den los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal y como se usan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adhieren a los siguientes convenios.

En los grupos, radicales o restos definidos más adelante, el número de átomos de carbono se especifica con frecuencia precediendo al grupo. Como ejemplo "alquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo o radical que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo nombrado es el punto de unión del radical.

A menos que se especifique otra cosa, en todas las fórmulas y grupos se suponen y se aplican las definiciones convencionales de control de expresiones y las valencias de átomos estables convencionales.

En general, se pretenden todas las formas tautómeras y formas isómeras y sus mezclas, sean los isómeros geométricos individuales o los isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura química o compuesto, a menos que se indique específicamente en el nombre o la estructura del compuesto la estereoquímica o forma isómera específicas.

El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en

el átomo, resto o radical designado están reemplazados por una selección del grupo indicado de radicales, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye los compuestos en forma de sales, incluyendo sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen las que se forman con ácidos orgánicos e inorgánicos. Normalmente, estas sales de adición de ácidos son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden tener utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, hágase referencia a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Suiza, 2002).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o aceite y farmacéuticamente aceptables como se ha definido en la presente memoria. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitileno-sulfonato, metanosulfonato, naftileno-sulfonato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente memoria pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. También pueden formarse sales por coordinación de los compuestos con un ión de metal alcalino o alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente invención comprende sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en la presente memoria y similares.

Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetil-anilina, N-metilpiperidina, N-metil-morfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,P-dibencil-etilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Aunque puede ser posible que los compuestos de la presente invención se administren en forma de la sustancia química en bruto, también es posible presentarlos en forma de una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente memoria o una o más sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, amidas o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el destinatario de la misma. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos, que son adecuados y reconocidos en la técnica; por ejemplo, en Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización o compresión convencionales.

El término "halógeno", tal como se utiliza en esta memoria, significa un sustituyente halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos alquilo de alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ y similares), indica restos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono unidos al compuesto restante en cualquier posición de la cadena alquílica. El término

5 "alquilo C₁-C₄" de acuerdo con esto indica un resto alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Generalmente se prefiere el "alquilo C₁-C₄". Ejemplos de "alquilo C₁-C₆" incluyen: metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo o hexilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propilo incluye n-propilo e iso-propilo, butilo incluye iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, etc.

10 El término "haloalquilo C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos alquilo de haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilamino C₁-C₆, di-haloalquilamino C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆ y similares), indica restos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono en que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de halógeno seleccionado entre: flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, en particular preferiblemente flúor. El término "haloalquilo C₁-C₄" de acuerdo con esto indica restos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados de manera análoga a lo que se indicó anteriormente. Generalmente se prefiere el haloalquilo C₁-C₄. Ejemplos preferidos incluyen: CH₂F, CHF₂ y CF₃.

15 El término "alquenilo C₂-C₆", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos alquenilo de otros radicales), indica grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono unidos al compuesto restante en cualquier posición de la cadena de alquenilo y con al menos un doble enlace. El término "alquenilo C₂-C₄" de acuerdo con esto indica restos alquenilo ramificados o no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los restos alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

25 El término "alquinilo C₂-C₆", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los otros restos alquinilo de otros radicales), indica grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono unidos al compuesto restante en cualquier posición de la cadena de alquinilo y con al menos un triple enlace. El término "alquinilo C₂-C₄" de acuerdo con esto indica restos alquinilo ramificados o no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los restos respectivos. Por lo tanto, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo incluye 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

30 El término cicloalquilo "C₃-C₈", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos cicloalquilo de otros radicales), indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Se prefieren grupos alquilo cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 El término "cicloalquenilo C₃-C₈", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos cicloalquenilo de otros radicales), indica radicales carbocíclicos con 3 a 8 átomos de carbono y que contiene al menos uno, preferiblemente uno o dos dobles enlaces no conjugados. Son ejemplos cicloalquenilo, cicloalquilenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

40 El término "heterociclilo", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos heterociclilo de otros radicales), indica radicales heterocíclicos de 5 a 7 miembros y radicales heterocíclicos bicíclicos de 5 a 10 miembros que contienen uno dos o tres heteroátomos, seleccionados de O, N y S como miembros del anillo. El heterociclilo puede unirse a la molécula mediante un átomo de carbono o, si está presente, mediante un átomo de nitrógeno. El término "heterociclilo" como se usa en la presente memoria incluye heterociclilo saturado o parcialmente insaturado así como hetarilo.

45 La expresión "heterociclilo saturado o parcialmente insaturado", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos heterociclilo de otros radicales), indica radicales heterocíclico monocíclicos de 5 a 7 miembros como se definió, que contienen un número de dobles enlaces de manera que no se forme sistema aromático así como radicales heterocíclicos bicíclicos de 5 a 10 miembros como se definió anteriormente, que contiene un número de dobles enlaces de manera que no se forme sistema aromático en al menos uno de los ciclos.

50 Ejemplos de heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tiazolidina, dioxolano, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxazepan y similares.

Ejemplos de heterociclilo saturado o parcialmente insaturado bicíclico incluyen dihidropirrolizina, pirrolizina, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroimidazopiridina, tetrahidropirazolopiridina, benzopirano, benzodiazepina y similares.

5 El término "hetarilo", tal como se utiliza en la presente memoria (incluyendo los restos heterociclilo de otros radicales), indica radicales heterociclilo monocíclicos de 5 a 7 miembros, como se definió ya, que contienen un número de dobles enlaces de manera que se forme un sistema aromático radicales heterocíclicos bicíclicos de 5 a 10 miembros como se definió ya, que contienen un número de dobles enlaces de manera que se forme un sistema aromático en ambos ciclos.

Ejemplos de heterociclilo aromático monocíclico incluyen furano, tiazol, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, oxazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y similares.

10 Ejemplos de heterociclilo aromático bicíclico incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzofurano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina, imidazopiridina, pirazolopiridina y similares.

15 La expresión "resto carbocíclico o heterocíclico condensado", tal como se utiliza en la presente memoria, indica cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, restos benceno y heterociclilo como se definió anteriormente, en el que dichos restos comparten al menos un enlace con el resto cíclico al que están unidos. Como ejemplo benceno condensado a benceno es naftaleno. Se prefieren restos cíclicos condensados que compartan un enlace con el resto cíclico al que están condensados. Se prefiere más que el resto condensado sea benceno.

La expresión "anillo de 3 a 8 miembros formado por dos radicales junto con el átomo de carbono al que están unidos, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembro del anillo", tal como se utiliza en la presente memoria, indica restos cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈ y heterociclilo, como se definió anteriormente.

20 El término "amina cíclica formada por dos radicales junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en el que dicho anillo puede comprender un heteroátomo más seleccionado de O, N y S como miembro del anillo" como se usa en la presente memoria indica aminas cíclicas con 3 a 8, preferiblemente 5 ó 6, miembros del anillo. Ejemplos de dichas aminas formadas son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, imidazol y similares.

25 Los términos "heterociclil-alquilo C₁-C₆", "(cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆", "fenil-alquilo C₁-C₆" y "naftil-alquilo C₁-C₆" como se usa en la presente memoria, indica restos alquilo como se definió anteriormente, con 1 a 6 átomos de carbono, en el que uno cualquiera de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un resto cíclico como se definió anteriormente. En estos términos el resto alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁-C₄). Más preferiblemente, el resto alquilo es metilo o etilo y lo más preferido metilo. Ejemplos preferidos de fenil-alquilo C₁-C₆ son bencilo o fenetilo.

30 Los términos "heterociclil-alquenilo C₂-C₆", "(cicloalquil C₃-C₈)-alquenilo C₂-C₆", "fenil-alquenilo C₂-C₆" y "naftil-alquenilo C₂-C₆" como se usa en la presente memoria, indica restos alquenilo como se definió anteriormente, con 2 a 6 átomos de carbono, en que uno cualquiera de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un resto cíclico como se definió anteriormente. En estos términos el resto alquenilo tiene preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono (alquenilo C₂-C₄). Más preferiblemente, el resto alquenilo es etenilo. Un ejemplo preferido de fenil-alquenilo C₂-C₆ es fenetenilo.

35 Las definiciones específicas y preferidas dadas para los radicales individuales y los restos W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ y R² en la presente memoria a continuación son valiosas por sí mismas así como en asociación. Como se entenderá se prefieren compuestos de fórmula (I) en los que uno o más de los radicales individuales y restos W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ y R² tienen uno de los significados indicados como se prefiere en la presente memoria a continuación y en los que los radicales restantes y los restos son como se especificó anteriormente en la presente memoria. Son los compuestos más preferidos los compuestos de fórmula (I) en los que todos los radicales individuales y restos W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ y R² tienen uno de los significados indicados como preferidos en la presente memoria a continuación.

40 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que W es hidroxicarbonilo y -C(O)-NH-S(O)₂-R^a. En el radical W el radical R^a preferiblemente se selecciona de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, ciclopropilo, fenilo y toliilo. Más específicamente el radical R^a se selecciona de metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo, fenilo y toliilo.

Más preferidos según la presente invención son compuestos de fórmula (I) en los que W es hidroxicarbonilo.

La invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L¹ es metileno que no está sustituido o porta 1 ó 2 radicales como se definió anteriormente.

50 Los radicales portados por el resto L¹ si está presente, preferiblemente se seleccionan de alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆ o dos de dichos radicales unidos al mismo átomo de carbono de L¹ junto con dicho átomo de carbono forman un anillo de 3 a 6 miembros. Más preferiblemente dichos radicales, si están presentes, se seleccionan de alquilo C₁-

C₄.

Son más preferidos compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L¹ no está sustituido, especialmente en los que L¹ es metileno no sustituido.

5 La invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L² es metileno que no está sustituido o porta 1 ó 2 radicales como se definió anteriormente.

Los radicales portados por el resto L² si está presente, se seleccionan de alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆ o dos de dichos radicales unidos al mismo átomo de carbono de L² junto con dicho átomo de carbono forman un anillo de 3 a 6 miembros. Más preferiblemente dichos radicales, si están presentes, se seleccionan de alquilo C₁-C₄.

10 Son más preferidos compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que L² no está sustituido, especialmente en los que L² es metileno no sustituido.

También se prefieren compuestos de pirazol de fórmula (I) según la presente invención, en los que X es fen-1,4-ileno o piridin-2,5-ileno, que no están sustituidos o portan 1, 2 ó 3 radicales como se definió anteriormente.

15 Radicales portados por el resto X, si está presente, se seleccionan preferiblemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆. Más preferiblemente, radicales portados por X son alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o cicloalquilo C₃-C₆.

Se prefieren más compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que X es fen-1,4-ileno que no está sustituido o porta 1, 2 ó 3 radicales como se definió anteriormente. En particular X es fen-1,4-ileno no sustituido.

20 También se prefieren compuestos de pirazol de fórmula (I) según la presente invención, en los que L³ se selecciona de -CH=CH-, -C≡C-, -CR^bR^c-O-, -CR^bR^c-S(O)_m-, -CH(OH)-, -C(O)-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O-, -NR^d-C(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n-, -S(O)_p- y -S(O)_q-NR^d-, en los que m, n, p, q, R^b, R^c, R^d y R^e son como se definió anteriormente.

Son más preferidos compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L³ se selecciona de -CR^bR^c-O-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O-, -NR^dC(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n- y -S(O)_q-NR^d-, en los que n, q, y R^b, R^c, R^d y R^e son como se definió anteriormente.

25 Son particularmente preferidos compuestos de pirazol de fórmula (I) según la presente invención, en los que L³ es -C(O)-NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O- o -S(O)₂-NR^d-, en los que R^d es como se definió anteriormente.

En los restos arriba mencionados L³ los radicales R^b, R^c son preferiblemente H o alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente R^b y R^c son H o alquilo C₁-C₄. En particular R^b y R^c son H.

30 En los restos arriba mencionados L³ los radicales R^d, R^e son preferiblemente H o alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente R^b y R^c son H o alquilo C₁-C₄. En particular R^b y R^c son H.

Una realización específica de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que L³ es -C(O)-NR^d-, en los que R^d es como se definió anteriormente.

Otra realización específica de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que L³ es -NR^d-C(O)-, en los que R^d es como se definió anteriormente.

35 Otra realización específica de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que L³ es -NR^dC(O)O-, en que R^d es como se definió anteriormente.

Otra realización específica de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que L³ es -S(O)₂-NR^d-, en el que R^d es como se definió anteriormente.

40 También se prefieren compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que Y se selecciona de fenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alqueno C₂-C₆, naftilo, naftil-alquilo C₁-C₆, naftil-alqueno C₂-C₆, en los que los restos fenilo o naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o soportan al menos un sustituyente como se definió anteriormente y/o en los que los restos fenilo o naftilo en los radicales ya mencionados Y pueden portar un resto carbocíclico o heterocíclico condensado, en que dicho resto carbocíclico o heterocíclico condensado no está sustituido o soporta al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆,

45

alquilsulfonilo C_{1-C_6} , fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono del resto carbocíclico o heterocíclico condensado junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo.

5 Más preferidos son compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que Y se selecciona de fenilo, bencilo, fenetilo, fenetenilo, naftilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftiletlenilo, en los que los restos fenilo y naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de como se definió anteriormente.

10 Son particularmente preferidos compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que Y se selecciona de fenilo y naftilo, en los que los restos fenilo y naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente como se definió anteriormente.

Radicales portados por el resto Y, si está presente, preferiblemente se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-C_6} , cicloalquilo C_3-C_8 , haloalquilo C_{1-C_6} , alcoxi C_{1-C_6} , haloalcoxi C_{1-C_6} , alquilamino C_{1-C_6} , dialquilamino C_{1-C_6} , alquilsulfonilo C_{1-C_6} , fenilo y heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

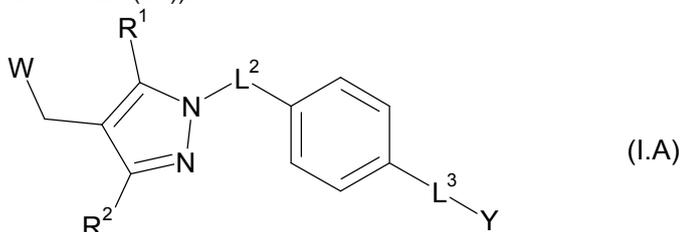
15 Más preferiblemente radicales portados por el resto Y, si está presente, se seleccionan de halógeno, alquilo C_{1-C_4} , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_{1-C_2} , alcoxi C_{1-C_4} , haloalcoxi C_{1-C_2} , alquilamino C_{1-C_4} y di-alquilamino C_{1-C_4} .

La invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C_{1-C_6} , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo y naftilo.

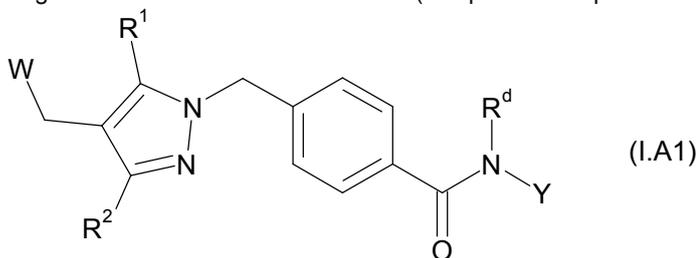
Más preferidos son compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C_{1-C_4} , cicloalquilo C_3-C_6 y fenilo.

20 Son particularmente preferidos compuestos de pirazol de fórmula (I) según la invención, en los que al menos uno de los radicales R^1 y R^2 es alquilo C_{1-C_4} . Más en particular al menos uno de los radicales R^1 y R^2 es metilo.

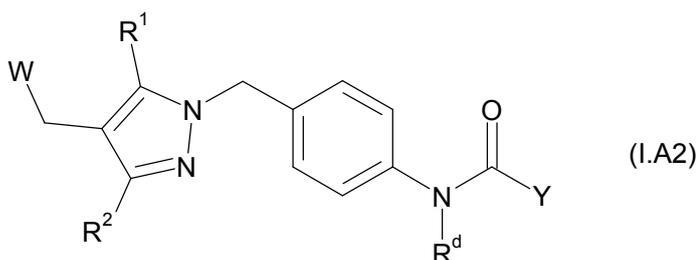
Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L^1 indica metileno, X es 1,4-fenileno y L^2 , L^3 , W, Y, R^1 , R^2 tienen uno de los significados indicados anteriormente (compuestos de pirazol de fórmula (I.A)).



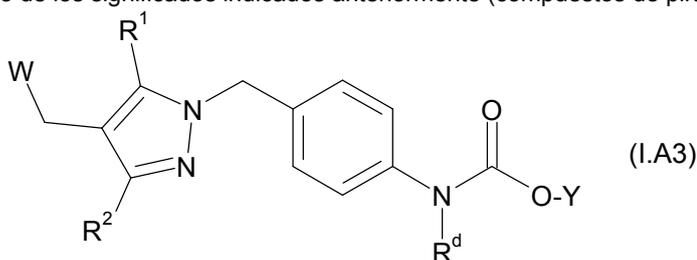
25 Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L^1 y L^2 son metileno no sustituido, X es 1,4-fenileno y L^3 es $-C(O)-NR^d$, en los que R^d es H o alquilo C_{1-C_6} y W, Y, R^1 , R^2 tienen uno de los significados indicados anteriormente (compuestos de pirazol de fórmula (I.A1)).



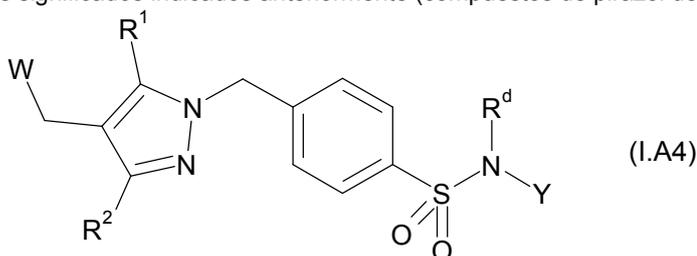
30 Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L^1 y L^2 son metileno no sustituido, X es 1,4-fenileno, L^3 es $-NR^d-C(O)-$, en los que R^d es H o alquilo C_{1-C_6} y W, Y, R^1 y R^2 tienen uno de los significados indicados anteriormente (compuestos de pirazol de fórmula (I.A2)).



Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L^1 y L^2 son metileno no sustituido, X es 1,4-fenileno, L^3 es $-NR^d-C(O)O-$, en los que R^d es H o alquilo C_1-C_6 y W, Y, R^1 y R^2 tienen uno de los significados indicados anteriormente (compuestos de pirazol de fórmula (I.A3)).



Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de pirazol de fórmula (I), en los que L^1 y L^2 son metileno no sustituido, X es 1,4-fenileno, L^3 es $-S(O)_2-NR^d-$, en los que R^d es H o alquilo C_1-C_6 y W, Y, R^1 y R^2 tienen uno de los significados indicados anteriormente (compuestos de pirazol de fórmula (I.A4)).



Son compuestos de pirazol preferidos de las fórmulas (I.A1), (I.A2), (I.A3) o (I.A4), en los que Y se selecciona de fenilo y naftilo, en los que los restos fenilo y naftilo en los radicales ya mencionados Y son no sustituidos o soportan al menos un sustituyente como se definió anteriormente.

También se prefieren compuestos de pirazol de las fórmulas (I.A1), (I.A2), (I.A3) o (I.A4), en los que W es hidroxicarbonilo.

También se prefieren los compuestos de pirazol de fórmulas (I.A1), (I.A2), (I.A3) o (I.A4), en los que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y fenilo.

También se prefieren los compuestos de pirazol de fórmulas (I.A1), (I.A2), (I.A3) o (I.A4), en los que al menos uno de los radicales R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_4 .

Son particularmente preferidos compuestos de pirazol de fórmulas (I.A1), (I.A2), (I.A3) o (I.A4), en los que Y se selecciona de fenilo y naftilo, en los que los restos fenilo y naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente como se definió anteriormente, W es hidroxicarbonilo, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y fenilo y en los que al menos uno de los radicales R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_4 .

Una realización más de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que los compuestos de fórmula (I) están presentes en la forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos individuales, preferiblemente en la forma de los compuestos enantioméricamente puros.

Una realización más de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que los compuestos de fórmula (I) están presentes en la forma de las sales de adición de ácido de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables así como opcionalmente en la forma de los solvatos y/o hidratos.

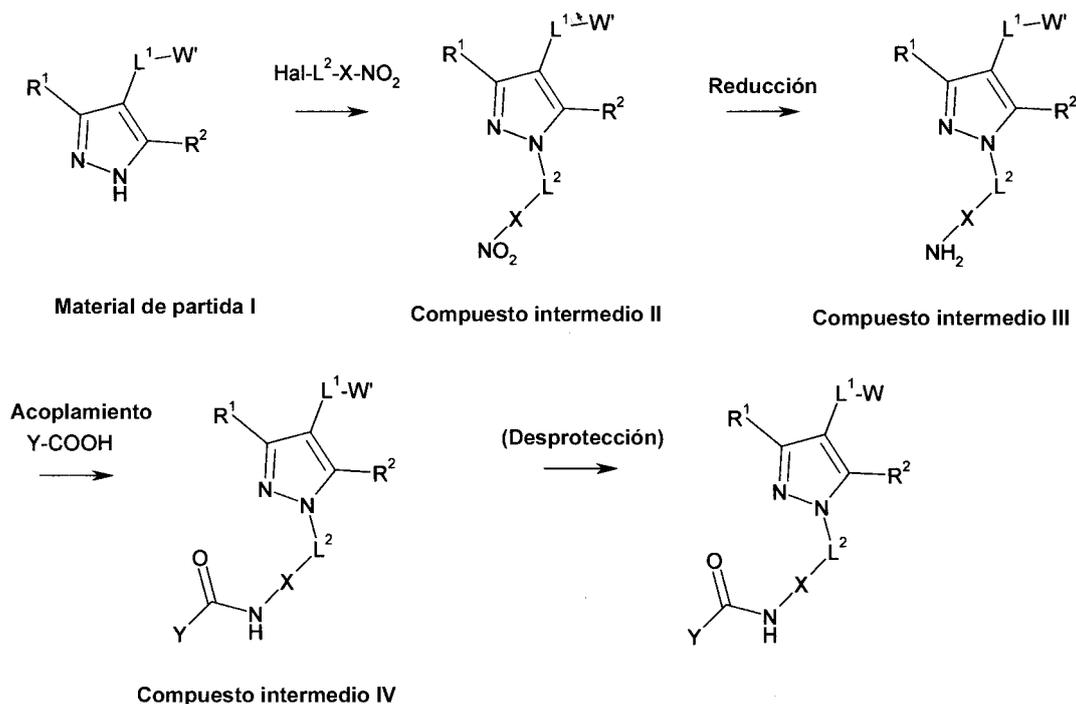
PREPARACIÓN

Los compuestos según la invención se puede obtener usando métodos de síntesis que son conocidos para el experto en la materia y se describen en la bibliografía de síntesis orgánicas. Preferiblemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados con más detalle a continuación, en particular como se describe en la sección experimental.

5

Se pueden preparar los compuestos de la invención en los que L^3 es $-NR^d-C(O)-$ según el esquema 1,

Esquema 1



10 Según el esquema 1 los compuestos de la invención se pueden preparar empleando como materiales de partida derivados de (1H-pirazol-4-ilo), que están sustituidos con sustituyentes R^1 , R^2 y con un grupo L^1-W' , en los que W' es un derivado protegido de manera adecuada de W . Se pueden obtener estos compuestos en algunos casos, de vendedores comerciales o se pueden preparar según procedimientos de la bibliografía, por ejemplo la patente internacional WO 2007/141267. Se pueden seleccionar grupos protectores adecuados de T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3ª edición, 1.999. Los grupos protectores preferidos para W que son hidroxicarbonilo son metilo, etilo, terc-butilo.

15 Se pueden obtener compuestos intermedios II por alquilación de material de partida I con halogenuros nitrosustituidos, por ejemplo, halogenuros de 4-nitrobencilo, más específicamente bromuro de 4-nitrobencilo en presencia de una base. Son bases adecuadas bases inorgánicas tales como carbonatos, especialmente carbonato de potasio. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Son temperaturas de reacción preferidas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Cuando R^1 es diferente de R^2 , la reacción de alquilación puede proporcionar una mezcla de regioisómeros. Los isómeros individuales se pueden separar por métodos que son conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice que emplea un disolvente adecuado o mezclas de disolvente o cromatografía de fase inversa preparativa, que emplea un gradiente de disolventes adecuado o trituración o cristalización de disolventes adecuados o mezclas de disolventes.

20 Se pueden preparar compuestos intermedios de amina III a partir de compuestos intermedios II por reducción del grupo nitro, por ejemplo, por hidrogenólisis en presencia de un catalizador, como paladio sobre carbono. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como metanol, etanol, ácido acético, acetato de etilo o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 50°C . Las presiones de reacción preferidas son entre presión atmosférica y 100 bar. La reducción del grupo nitro en compuesto intermedio II también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 1216-1217.

30

Se pueden preparar compuestos intermedios IV de amida a partir de compuestos intermedios III de amina por acoplamiento con un ácido carboxílico Y-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una base tal como diisopropiletilamina. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C. El acoplamiento de un ácido carboxílico al grupo amino de compuesto intermedio III también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 419-421. Alternativamente, se puede emplear en vez de ácido carboxílico Y-COOH y un reactivo de acoplamiento, el correspondiente cloruro de acilo Y-CO-Cl o anhídrido Y-CO-O-CO-Y.

Los compuestos de fórmula (I) que portan un enlazador de carbamato en vez de un enlazador de amida se pueden preparar a partir de compuesto intermedio III por reacción con un cloroformiato Y-O-CO-Cl en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C.

Los compuestos de fórmula (I) que portan un enlazador de urea en vez de un enlazador de amida se pueden preparar a partir de compuesto intermedio III por reacción con un isocianato Y-N=C=O. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C.

Los compuestos de fórmula (I) que portan un enlazador de sulfonamida en vez de un enlazador de amida se pueden preparar a partir de compuesto intermedio III por reacción con un cloruro de sulfonilo Y-SO₂Cl en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C.

Los compuestos de fórmula (I) que portan un enlazador de aminometileno en vez de un enlazador de amida se pueden preparar a partir de compuesto intermedio III por reacción con un aldehído Y-CHO en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C. La aminación reductora también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 898-900.

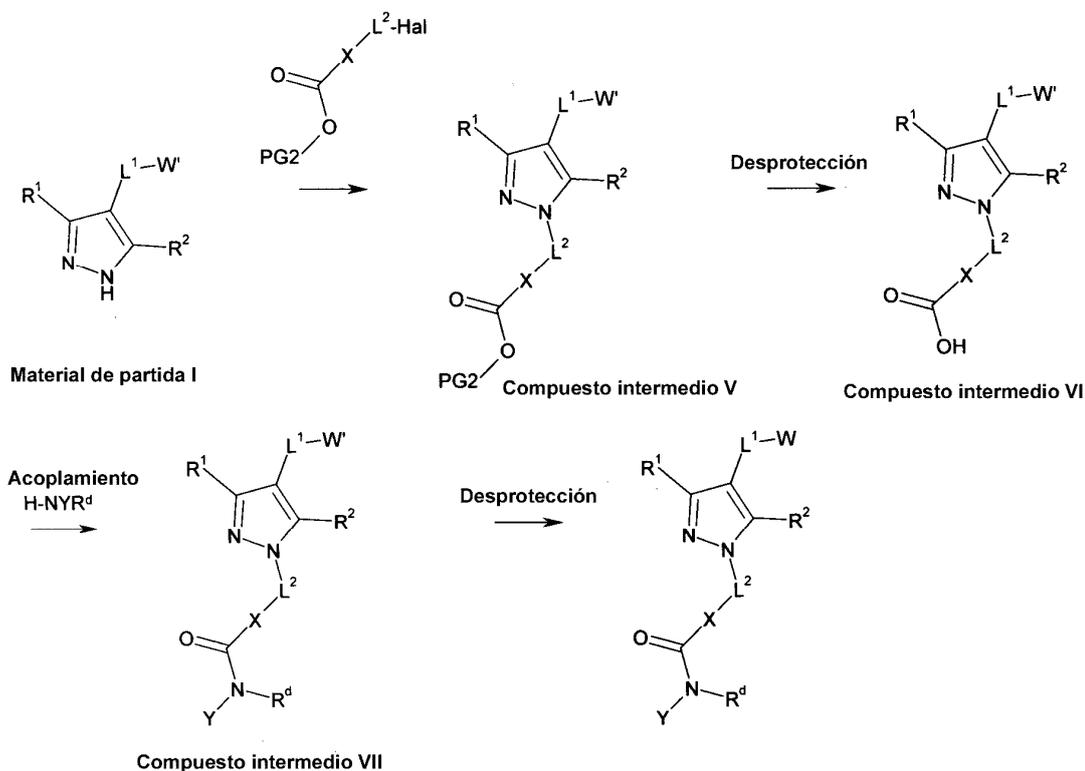
Se pueden obtener compuestos de fórmula (I) a partir de compuesto intermedio IV por eliminación del grupo protector. En el caso de un grupo hidroxicarbonilo está protegido por CH₃ o C₂H₅, esta conversión se puede llevar a cabo en condiciones acuosas en presencia de una base inorgánica, tal como NaOH o LiOH. La reacción se realiza preferiblemente en agua o una mezcla de agua con CH₃OH, C₂H₅OH, tetrahidrofurano o dioxano. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Son temperaturas de reacción preferidas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. La escisión del grupo protector también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 378-383 o en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3ª edición, 1999.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) que portan un resto derivado de ácido (1H-pirazol-4-il)-acético según la ruta representada en el esquema 1, partiendo del correspondiente derivado de ácido (1H-pirazol-4-il)-acético.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) que soporten un resto de derivado de ácido (1H-pirazol-4-il)-propiónico, según la ruta representada en el esquema 1, partiendo del correspondiente derivado (1H-pirazol-4-il)-propiónico.

Se pueden preparar compuestos (I) de la invención, en los que L³ es -C(O)NR^d- según el esquema 2.

Esquema 2



Se pueden preparar compuestos (I) de la invención en los que L^3 es $-C(O)NR^d$, empleando como materiales de partida derivados de 1H-pirazol-4-ilo, que están sustituidos con R^1 , R^2 y un resto $-L^1-W'$, en los que W' es una forma protegida de W .

Se puede obtener compuesto intermedio V por alquilación de material de partida I con un halogenuro adecuado, por ejemplo, ésteres alquílicos de ácido 4-bromometil-benzoico, en presencia de una base. Son bases adecuadas bases inorgánicas tales como carbonatos, especialmente carbonato de potasio. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Son temperaturas de reacción preferidas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Cuando R^1 es diferente de R^2 , la reacción de alquilación puede proporcionar una mezcla de regioisómeros. Los isómeros individuales se pueden separar por métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice que emplea un disolvente o mezclas de disolventes adecuadas o cromatografía de fase inversa preparativa, que emplea un gradiente adecuado de disolventes o trituración o cristalización de disolventes adecuados o mezclas de disolventes. El grupo protector usado para W' y PG2 en el esquema 2 debería ser "ortogonal" según T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3ª edición, 1999, que significa que un grupo protector se puede retirar en condiciones en que el otro permanece intacto (y viceversa).

Se puede preparar compuesto intermedio VI a partir de compuesto intermedio V por eliminación selectiva del grupo protector PG2. En el caso de PG2 = Me o Et, se puede realizar su conversión en condiciones acuosas en presencia de una base inorgánica, tal como NaOH o LiOH. La reacción se realiza preferiblemente en agua o una mezcla de agua con MeOH, EtOH, tetrahidrofurano o dioxano. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Son temperaturas de reacción preferidas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. En el caso de PG2 = terc-butilo, la desprotección se puede realizar en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético. La reacción se puede realizar en ácido trifluoroacético neto o en un disolvente inerte, tal como diclorometano. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C . La escisión del grupo protector PG2 también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 378-383 o en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3ª edición, 1999.

Se puede preparar compuesto intermedio VII de amida a partir de ácido carboxílico compuesto intermedio VI por acoplamiento con una amina H-NYR^d en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU y una base, tal como diisopropiletilamina. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de disolventes. La reacción normalmente se produce en 1 a 48 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0°C y 30°C . El acoplamiento de una amina con un ácido carboxílico también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March,

Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 419-421.

Se pueden obtener compuestos de la invención de compuesto intermedio VII por eliminación del grupo protector de W. La escisión del grupo protector de W también se puede realizar según métodos alternativos descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4ª edición, 1992, pág. 378-383 o en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3ª edición, 1999.

INDICACIONES

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son especialmente útiles para fabricar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor de CRTH2.

Una realización de la presente invención se refiere a la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunoreguladores, enfermedades o dolencias respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, los ojos y la piel. Dichas enfermedades y dolencias incluyen asma y enfermedades alérgicas, enfermedades eosinófilas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos (que por definición incluyen virus), así como patologías autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide y aterosclerosis.

Se prefiere la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas y afecciones, incluyendo rinitis alérgica o no alérgica o sinusitis, sinusitis o rinitis crónica, poliposis nasal, rinosinusitis crónica, rinosinusitis aguda, asma, asma pediátrica, bronquitis alérgica, alveolitis, enfermedad de Farmer, vías respiratorias hiperreactivas, conjuntivitis alérgica, bronquitis o pneumonitis causada por infección, por ejemplo, por bacterias o virus o helmintos u hongos o protozoos u otros patógenos, bronquiectasis, síndrome disneico agudo del adulto, edema bronquial y pulmonar, bronquitis o pneumonitis o pneumonitis intersticial causada por diferentes orígenes, por ejemplo, aspiración, inhalación de gases tóxicos, vapores, bronquitis o pneumonitis o pneumonitis intersticial causada por insuficiencia cardíaca, rayos X, radiación, quimioterapia, bronquitis o pneumonitis o pneumonitis intersticial asociada a colagenosis, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), neumopatías intersticiales o pneumonitis intersticial de diferente origen, incluyendo asbestosis, silicosis, m. Boeck o sarcoidosis, granulomatosis, fibrosis cística o celulitis eosinofílica (por ej., síndrome de Well), pneumonias eosinofílicas (por ej., síndrome de Loeffler, pneumonia eosinofílica crónica), fasciitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, asma no alérgica; broncoconstricción inducida por el ejercicio; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos, emfisema pulmonar; anafilaxis sistémica o respuestas a hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporina) síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picadura de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artropatía psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia inmunitaria (ITP adulta, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia hemolítica inmunitaria (auto-inmunitaria e inducida por fármacos), síndrome de Evans (citopenias de las plaquetas e inmunitarias de glóbulos rojos), enfermedad de Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), enfermedad celíaca, miocardiopatía inmunitaria, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluido rechazo por aloinjerto o enfermedad de injerto frente a hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatoria tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); eritema nodoso; miositis eosinofílica, fasciitis eosinofílica, tumores malignos con infiltración de leucocitos de la piel u órganos.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

De acuerdo con esto, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoreguladoras. Dichos trastornos y enfermedades incluyen, pero no se limitan a, asma y enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos (que por definición incluyen virus), patologías autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide y aterosclerosis.

Como ejemplo, se puede administrar un compuesto inmediato de fórmula (I) que inhibe una o más funciones de un receptor de CRTH2 de un mamífero (p. ej., un receptor de CRTH2 humano) para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o broncoconstricción. Como resultado, se inhibe uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, factores de crecimiento, histamina) o la liberación de un mediador inflamatorio, supervivencia o proliferación de células que expresan CCR. Por ejemplo, la activación o reclutamiento de células Th2, mastocitos, sitios basófilos y eosinófilos a inflamatorios (por ejemplo, en asma o rinitis alérgica) se puede inhibir según el método presente.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tienen actividad en el bloqueo de la activación y migración de células que expresan el receptor CRTH2 usando los agonistas de CRTH2 en los ensayos antes mencionados.

5 Enfermedades o afecciones de los seres humanos que se pueden tratar con inhibidores de la función de los receptores de CRTH2 incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo rinitis alérgica o no alérgica o sinusitis, sinusitis o rinitis crónica, poliposis nasal, rinosinusitis crónica, rinosinusitis aguda, asma, asma pediátrica, bronquitis alérgica, alveolitis, enfermedad de Farmer, vías respiratorias hiperreactivas, conjuntivitis alérgica, bronquitis o pneumonitis causada por infección, por ejemplo, por bacterias o virus o helmintos u hongos o protozoos u otros patógenos, bronquiectasis, síndrome disneico agudo del adulto, edema bronquial y pulmonar, bronquitis o pneumonitis o pneumonitis intersticial causada por diferentes orígenes, por ejemplo, aspiración, inhalación de gases tóxicos, vapores, bronquitis o pneumonitis o pneumonitis intersticial causada por insuficiencia cardíaca, rayos X, radiación, quimioterapia, bronquitis o pneumonitis o pneumonitis intersticial asociada a colagenosis, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), neumopatías intersticiales o pneumonitis intersticial de diferente origen, incluyendo asbestosis, silicosis, m. Boeck o sarcoidosis, granulomatosis, fibrosis cística o mucoviscidosis o deficiencia de α 1-antitripsina, celulitis eosinofílica (por ej., síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ej., síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fasciitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, asma no alérgica; broncoconstricción inducida por el ejercicio; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos, emfisema pulmonar; anafilaxis sistémica o respuestas a hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporina) síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picadura de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artropatía psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia inmunitaria (ITP) adulta, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia hemolítica inmunitaria (auto-inmunitaria e inducida por fármacos), síndrome de Evans (citopenias de las plaquetas e inmunitarias de glóbulos rojos), enfermedad de Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), enfermedad celíaca, miocardiopatía autoinmunitaria, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluido rechazo por aloinjerto o enfermedad de injerto frente a hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatoria tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); eritema nodoso; miositis eosinofílica, fasciitis eosinofílica, tumores malignos con infiltración de leucocitos de la piel u órganos.

COMBINACIONES

35 Los compuestos de fórmula I según la presente invención se pueden utilizar por sí mismos o combinados con otros compuestos de fórmula I. Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden combinar opcionalmente con otras sustancias farmacológicamente activas.

Estas sustancias farmacológicamente activas utilizables en la composición farmacéutica que contiene compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden seleccionar pero no se limitan a, las clases que consisten en agonistas de receptores β 2-adrenérgicos (betamiméticos de acción corta y prolongada), anti-colinérgicos (de acción corta y prolongada), esteroides anti-inflamatorios (corticosteroides orales y tópicos), miméticos de glucocorticoides disociados, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de histamina, inhibidores de la PI3-cinasa, inhibidores de tirosina cinasas no receptoras como por ejemplo LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP cinasas como por ejemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la ruta de señalización de NF- κ B como por ejemplo inhibidores de la cinasa IKK2, inhibidores de la iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como por ejemplo inhibidores de la 5-Lipooxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de la Leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR2, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR4, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de CCR10, antagonistas de CXCR1, antagonistas de CXCR2, antagonistas de CXCR3, antagonistas de CXCR4, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR \uparrow , antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato, inhibidores de la esfingosina 1-fosfato liasa, moduladores de receptores de Adenosina como por ejemplo agonistas de A2a, moduladores de receptores purinérgicos como por ejemplo inhibidores de P2X7, activadores de la Histona Desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, moduladores de PPAR gamma, inhibidores de la Rho-cinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores del receptor de tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas del receptor GABAa, inhibidores de ENaC, moduladores del receptor de Melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de

Endotelina, mucorreguladores, agentes inmunoterapéuticos, compuestos contra la inflamación de las vías respiratorias, compuestos contra la tos, agonistas de CB2, retinoides, inmunodepresores, estabilizantes de mastocitos, metilxantina, agonistas de los receptores de opioides, laxantes, agentes antiespumantes, agentes antiespasmódicos, agonistas de 5-HT4 pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas.

- 5 Se prefieren combinaciones de dos o tres sustancias activas, es decir: antagonistas de CRTH2 según la presente invención con betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de los receptores de LTD4, inhibidores de EGFR, antagonistas CCR3, antagonistas CCR5, antagonistas CCR9, inhibidores de 5-LO, antagonistas de los receptores de histamina, inhibidores de SYK y sulfonamidas o es decir:
- antagonistas de CRTH2 con betamiméticos y corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de CCR3 o antagonistas de LTD4,
 - antagonistas de CRTH2 con anticolinérgicos y betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de CCR3 o antagonistas de LTD4,
 - antagonistas de CRTH2 con corticosteroides e inhibidores de PDE4, antagonistas de CCR3 o antagonistas de LTD4,
 - antagonistas de CRTH2 con inhibidores de PDE4 y antagonistas de CCR3 o antagonistas de LTD4.

En las composiciones farmacéuticas según la presente invención los antagonistas de CRTH2 de fórmula (I) pueden estar contenidos en una forma seleccionada de tautómeros, isómeros ópticos, enantiómeros, racematos, diastereoisómeros, sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos, siempre que dichas formas existan, dependiendo del compuesto individual. Se prefieren composiciones farmacéuticas que comprenden uno a más, preferiblemente un, compuesto 1 en forma de un enantiómero sustancialmente puro.

En las composiciones farmacéuticas según la presente invención puede estar presente más de un antagonista de CRTH2 de fórmula (I) y más de un compuesto farmacológicamente activo adicional.

FORMAS FARMACÉUTICAS

25 Preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, disoluciones y polvos, etc. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debería estar en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición en su conjunto.

30 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido alginico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

35 Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir en un cierto número de capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

45 Jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor por ej., un saporífero tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

50 Las disoluciones se preparan de la manera habitual, p. ej. con la adición de agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como solubilizantes o adyuvantes de disolución y las soluciones se pueden transferir a viales de inyección o ampollas o frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y

llenándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

5 Excipientes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites vegetales (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo),
alcoholes mono- o poli-funcionales (p. ej. etanol o glicerol), vehículos, tales como, p. ej. polvos minerales naturales
(p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej. ácido silícico de alta dispersión y silicatos),
azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, lejía negra sulfúrica, metilcelulosa,
10 almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

15 Para uso oral, los comprimidos pueden contener, obviamente, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes sustancias adicionales tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

20 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar como preparaciones o formulaciones farmacéuticas adecuadas para inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen agentes propulsores o disoluciones inhalables exentas de agentes propulsores. En el alcance de la presente invención, el término disoluciones inhalables sin propulsor también incluye concentrados o disoluciones estériles inhalables listas para el uso. Las formulaciones que se pueden utilizar dentro del alcance de la presente invención se describen con mayor detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

Los polvos inhalables que se pueden utilizar de acuerdo con la invención pueden contener (I) o por sí mismos o en mezcla con excipientes adecuados, fisiológicamente aceptables.

25 Si las sustancias activas (I) están presentes mezcladas con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden usar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar estos polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes. Preferentemente, se usan mono- o
30 disacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, aunque el más particularmente preferido es el monohidrato de lactosa.

35 Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención los excipientes tienen un tamaño medio de partículas máximo de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , lo más preferiblemente entre 15 y 80 μm . Algunas veces parece apropiado añadir al excipiente mencionado más arriba fracciones más finas de excipiente con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Estos excipientes más finos se seleccionan también del grupo de posibles excipientes descritos anteriormente. Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, se añade a la mezcla de excipientes la sustancia activa 1 micronizada, preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , más preferiblemente de 1 a 5 μm . Los procedimientos para
40 producir los polvos inhalables de acuerdo con la invención moliendo y micronizando y, finalmente, mezclando los ingredientes entre sí son conocidos de la técnica anterior.

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos de la técnica anterior.

45 Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos de fórmula (I) disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar contenidos en formulaciones separadas o en una formulación común, en las que los compuestos de fórmula (I) están o ambos disueltos, ambos dispersados o en cada caso sólo un componente está disuelto y el otro está dispersado. Los gases propulsores que se pueden utilizar para preparar los aerosoles de inhalación son conocidos de la técnica anterior. Los gases propulsores adecuados se seleccionan de entre hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos, tales como derivados fluorados de metano, etano,
50 propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores arriba mencionados se pueden utilizar por sí mismos o mezclados entre sí. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano halogenados, seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles de inhalación accionados con propulsor también pueden contener otros ingredientes, tales como co-disolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores del pH. Todos estos ingredientes se conocen en la técnica.

5 Los aerosoles para inhalación accionados con propulsores según la invención mencionados más arriba pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos en la técnica (IDM = inhaladores de dosis medida).

Además, las sustancias activas de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de disoluciones y suspensiones inhalables exentas de propelente. El disolvente utilizado puede ser una disolución acuosa o alcohólica, preferiblemente una disolución etanólica. El disolvente puede ser agua por sí sola o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol, comparada con agua, no está limitada, pero el máximo es preferiblemente de hasta 70 por ciento en volumen, más particularmente de hasta 60 por ciento en volumen y, lo más preferiblemente, de hasta 30 por ciento en volumen. El resto del volumen se completa con agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen compuestos de fórmula (I) se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, utilizando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse utilizando ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácidos clorhídrico y sulfúrico. También se pueden usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácidos con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, pueden utilizarse mezclas de los ácidos anteriores, especialmente en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo como saboríferos, antioxidantes o agentes complejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se prefiere en particular el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Si se desea, en estas formulaciones se puede omitir la adición de ácido edítico (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato de sodio, en calidad de estabilizante o agente complejante. Otras realizaciones pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una realización preferida, el contenido, basado en edetato de sodio, es menor que 100 mg/100 ml, preferiblemente menor que 50 mg/100 ml, más preferiblemente menor que 20 mg/100 ml. Generalmente, se prefieren disoluciones inhalables en las cuales el contenido en edetato de sodio es de 0 a 10 mg/100 ml.

30 A las disoluciones inhalables exentas de propulsor se pueden añadir co-disolventes y/u otros excipientes. Los co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicóléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. Los términos excipientes y aditivos en este contexto significan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa, pero que se pueda formular con la sustancia o sustancias activas en el disolvente fisiológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen un efecto farmacológico o, respecto a la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la duración a temperatura ambiente de la formulación farmacéutica acabada, saboríferos, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro sódico como agentes isotónicos.

Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico con la condición de que éste no se haya utilizado previamente para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que se encuentran en el cuerpo humano.

Pueden utilizarse conservantes para proteger la formulación frente a la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, en particular cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tal como benzoato sódico en la concentración conocida de la técnica anterior. Los conservantes mencionados más arriba están presentes preferiblemente en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, más preferiblemente entre 5 y 20 mg/100 ml.

La dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención depende, naturalmente, en gran medida del método de administración y de la dolencia que se esté tratando. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de fórmula (I) se caracterizan por una alta potencia, incluso con dosis en el intervalo de μg . Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden utilizar eficazmente por encima del intervalo de microgramos. Entonces, la dosificación puede estar en el intervalo de gramos, por ejemplo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas arriba mencionadas como tales,

que se caracterizan porque contienen un compuesto de fórmula (I), particularmente las formulaciones farmacéuticas arriba mencionadas que se pueden administrar por inhalación.

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

5	A)	Comprimidos		por comprimido
		Sustancia activa (I)		100 mg
		lactosa		140 mg
		almidón de maíz	240 mg	
		polivinilpirrolidona	15 mg	
10		estearato de magnesio	5 mg	
			Σ	500 mg

15 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, lactosa y parte del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime en comprimidos de forma y tamaño adecuados.

	B)	Comprimidos		por comprimido
		sustancia activa (I)		80 mg
		lactosa		55 mg
		almidón de maíz	190 mg	
20		celulosa microcristalina	35 mg	
		polivinilpirrolidona	15 mg	
		carboximetil-almidón de sodio	23 mg	
		estearato de magnesio	2 mg	
			Σ	400 mg

25 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se deseca y se tamiza. Se añaden el carboximetil almidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

30	C)	Solución en ampolla		
		sustancia activa (I)		50 mg
		cloruro sódico		50 mg
		agua para iny.		5 ml

35 La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH o bien, opcionalmente, de pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacer isotónica la disolución. La disolución resultante se filtra para separar pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y se sellan en caliente. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

40	D)	Aerosol dosificador		
		sustancia activa (I)	0,005 mg	
		trioleato de sorbitán	0,1	
		monofluorotriclorometano y TG134a: TG227 2:1		hasta 100

La suspensión se transfiere a un recipiente de aerosol convencional con válvula dosificadora. Preferiblemente, en cada actuación se liberan 50 µl de suspensión. La sustancia activa también se puede liberar en dosis mayores, si se desea (por ejemplo 0,02% en peso).

45	E)	Disoluciones (en mg/100 ml)		
		sustancia activa (I)	333,3 mg	
		cloruro de benzalconio	10,0 mg	
		EDTA	50,0 mg	
		HCl (1 N)		hasta pH 2,4

50 Esta disolución se puede preparar de la manera habitual.

F) Polvo inhalable

sustancia activa (l) 12 µg
 monohidrato de lactosa hasta 25 mg

El polvo inhalable se prepara de la manera habitual mezclando los ingredientes individuales.

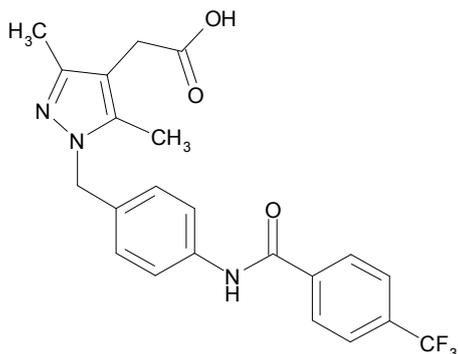
Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar más la presente invención sin limitar su alcance:

5 EJEMPLOS

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Ejemplo 1.1

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



10

Compuesto intermedio 1.1.1

Éster metílico del ácido (1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético

Se disolvió ácido (1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (1,00 g; 4,1 mmoles) en HCl metanólico 3 N (7,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida.

15

Rendimiento: 963 mg
 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 259
 Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (método A)

Compuesto intermedio 1.1.2 (por nitración)

20 Éster metílico del ácido [3,5-dimetil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

En el enfriamiento, se disolvió éster metílico de ácido (1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (compuesto intermedio 1.1.1, 3,10 g, 12,0 mmoles) en H₂SO₄ conc. (7 mL). Se enfrió la mezcla a -7°C y se añadió gota a gota HNO₃ (65%, 0,77 mL) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con diclorometano y se concentró la capa orgánica a presión reducida. El producto resultante es una mezcla de regioisómeros, con el 4-nitroisómero como producto principal.

25

Rendimiento: 3,90 g
 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 304
 Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (método A)

30 Alternativamente, se puede preparar compuesto intermedio 1.1.2 según el siguiente procedimiento:

Compuesto intermedio 1.1.2 (vía alquilación)

Éster metílico de ácido [3,5-dimetil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

A una disolución de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (3,90 g; 23 mmoles, Enamina EN300-15247) y bromuro de 4-nitrobencilo (4,60 g; 20,7 mmoles) en acetonitrilo se añadió K₂CO₃ (2,76 g; 19,9 mmoles) y se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida.

35

Rendimiento: 7,50 g (cuantitativo)
 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 304

Compuesto intermedio 1.1.3

Éster metílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

A una disolución de éster metílico del ácido [3,5-dimetil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 1.1.2, 3,90 g, 10,3 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (500 mg) y se hidrogenó la mezcla. Se separó por filtración el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla vía HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH₃).

Rendimiento: 1,18 g

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 274

Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (método B)

Ejemplo 1.1

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

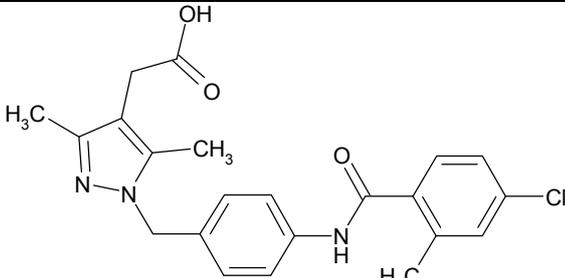
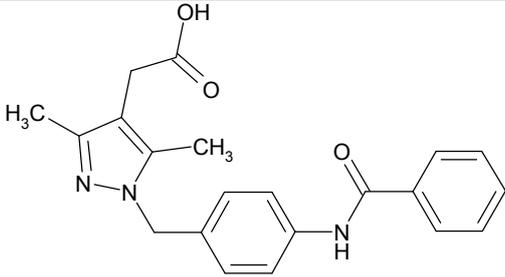
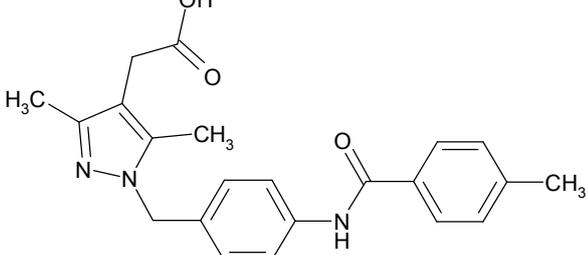
Acoplamiento: A una disolución de éster metílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 1.1.3, 85 mg, 0,26 mmoles) en dimetilformamida (1 mL) se añadió ácido 4-(trifluorometil)benzoico (62 mg, 0,32 mmoles), diisopropiletilamina (90 µL, 0,53 mmoles) y TBTU (94 mg, 0,29 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con disolución acuosa de K₂CO₃ (2 M, 0,15 mL) y se filtró sobre Alox B, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano. Saponificación: Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida y se trató el residuo restante con disolución acuosa de NaOH (4 M, 0,2 mL). Se purificó la mezcla por HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1 % de NH₃).

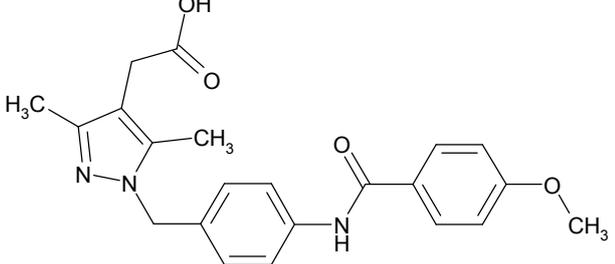
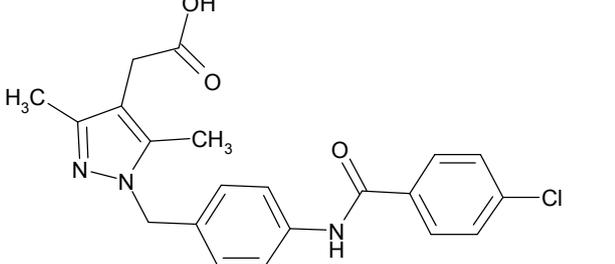
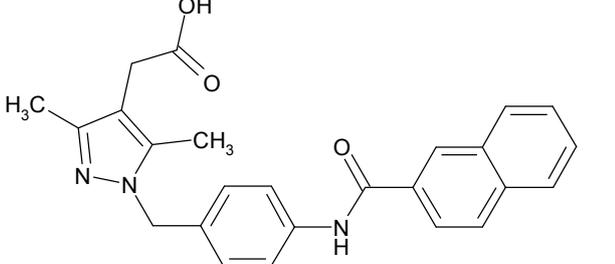
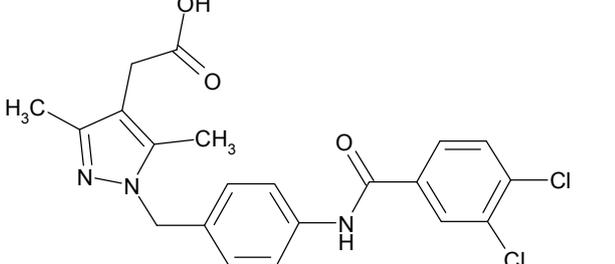
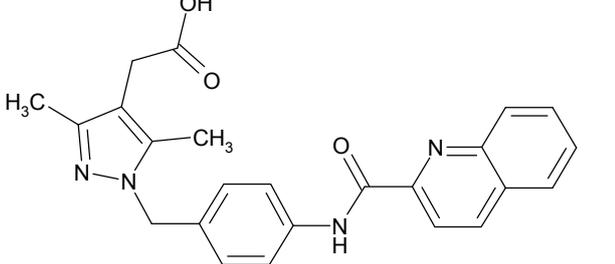
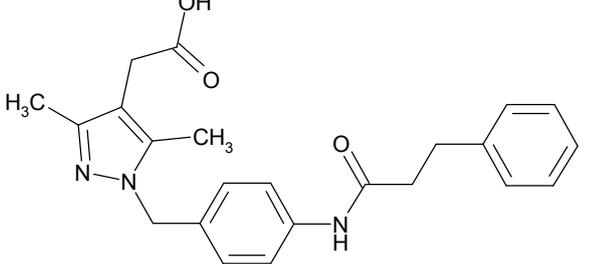
Rendimiento: 44 mg

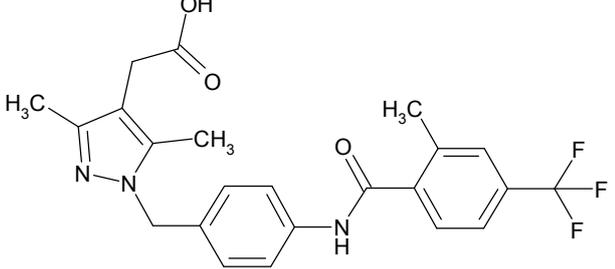
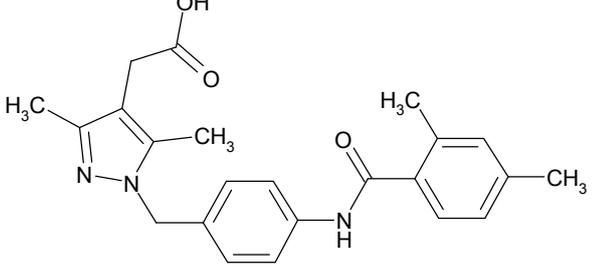
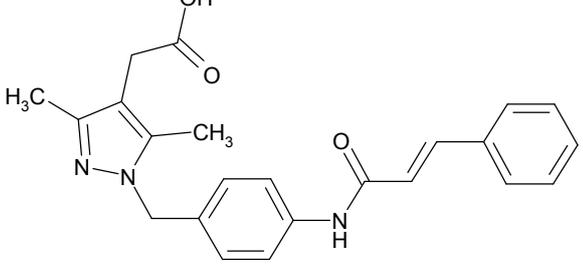
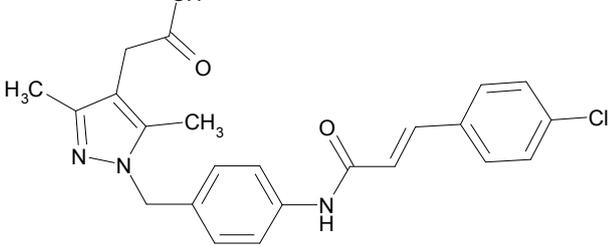
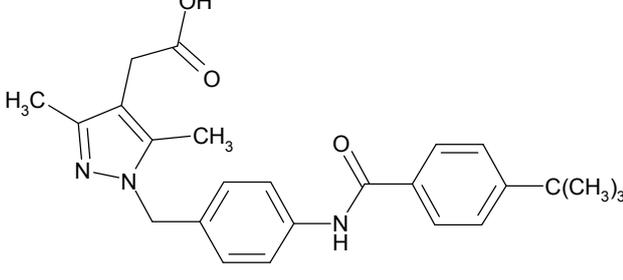
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 432

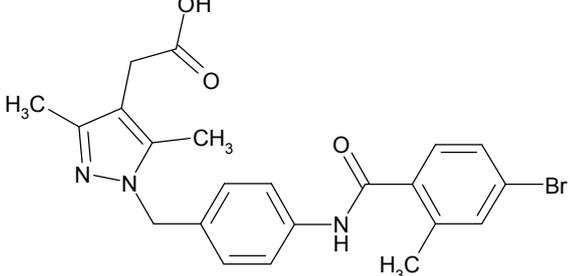
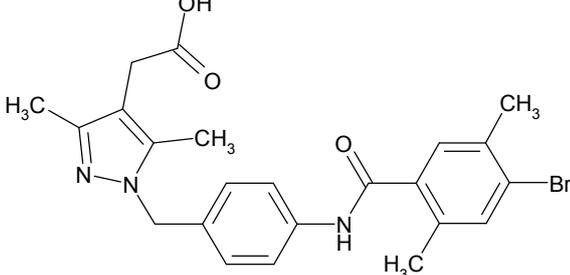
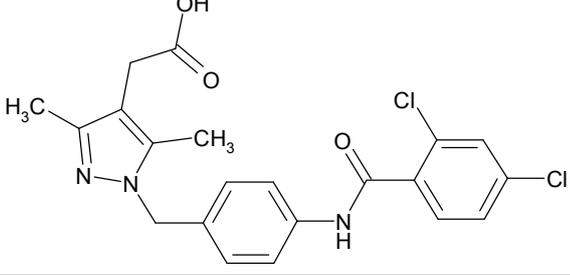
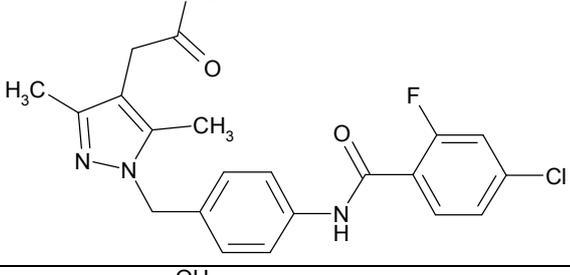
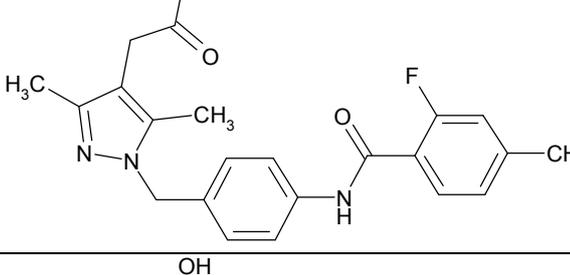
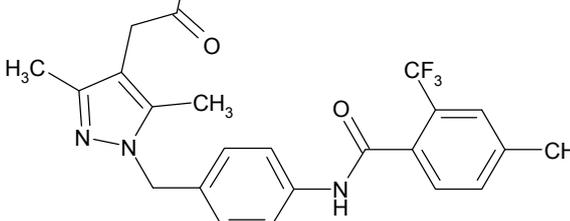
Tiempo de retención de HPLC: 1,94 min (método A)

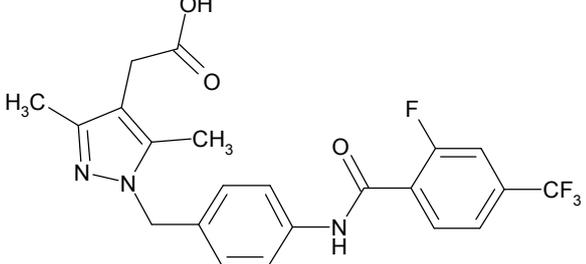
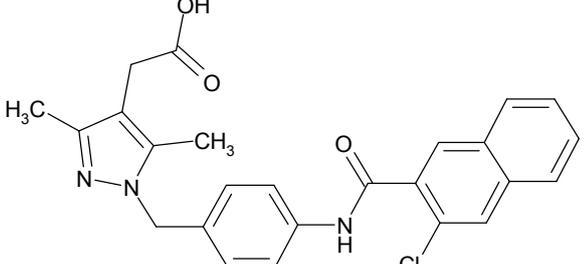
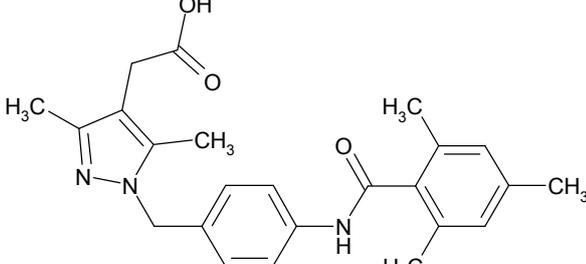
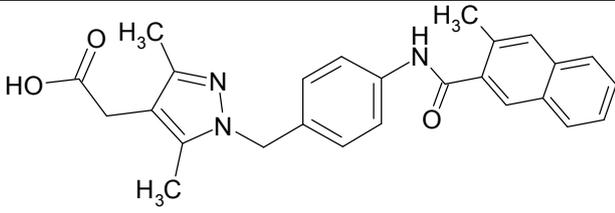
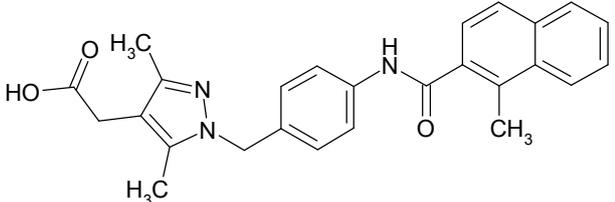
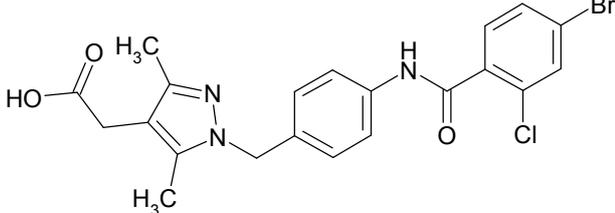
Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito por ejemplo 1.1, empleando los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

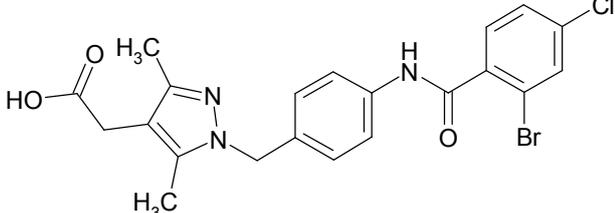
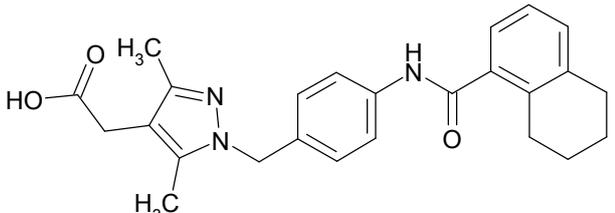
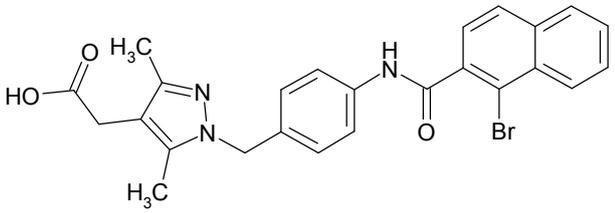
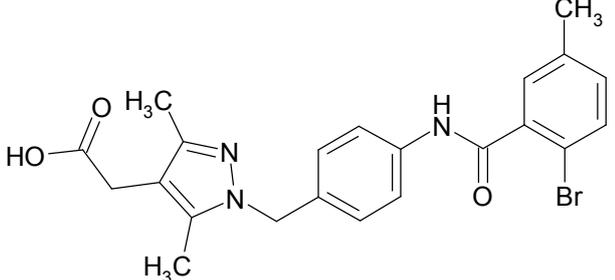
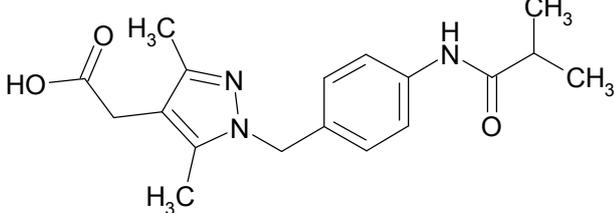
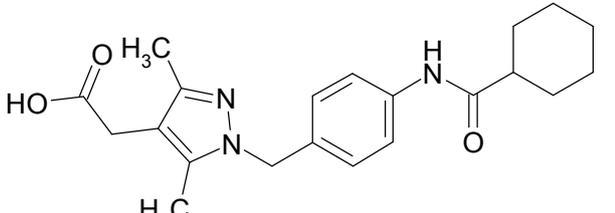
Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.2		412/414 (Cl) (M+H) ⁺	1,86 min método A
1.3		364 (M+H) ⁺	1,63 min método A
1.4		378 (M+H) ⁺	1,75 min método A

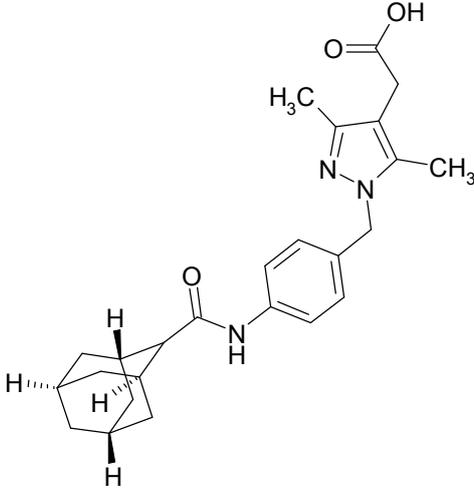
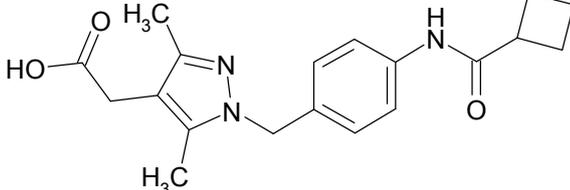
Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.5		394 (M+H) ⁺	1,68 min método A
1.6		398/400 (Cl) (M+H) ⁺	1,82 min método A
1.7		414 (M+H) ⁺	1,90 min método A
1.8		432/434/436 (Cl) ₂ (M+H) ⁺	1,99 min método A
1.9		415 (M+H) ⁺	1,94 min método A
1.10		392 (M+H) ⁺	1,76 min método A

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.11		446 (M+H) ⁺	2,12 min método A
1.12		392 (M+H) ⁺	1,78 min método B
1.13		390 (M+H) ⁺	1,84 min método A
1.14		424/426 (Cl) (M+H) ⁺	1,97 min método A
1.15		420 (M+H) ⁺	2,04 min método B

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.16		456/458 (Br) (M+H) ⁺	1,87 min método B
1.17		470/472 (Br) (M+H) ⁺	1,99 min método B
1.18		432/434/436 (Cl2) (M+H) ⁺	1,80 min método B
1.19		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1,81 min método B
1.20		396 (M+H) ⁺	1,78 min método B
1.21		446 (M+H) ⁺	1,79 min método B

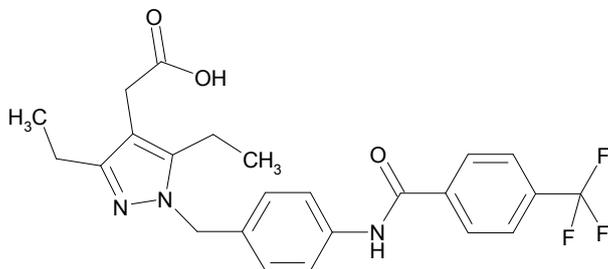
Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.22		450 (M+H) ⁺	1,68 min método B
1.23		448/450 (Cl) (M+H) ⁺	1,88 min método B
1.24		406 (M+H) ⁺	1,80 min método B
1.25		428	0,99 min método J
1.26		428	0,98 min método J
1.27		476	0,97 min método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.28		476	0,95 min método J
1.29		418	0,98 min método J
1.30		492	0,99 min método J
1.31		456	0,92 min método J
1.32		330	0,73 min método J
1.33		370	0,88 min método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
1.34		422	1,44 min método D
1.35		342	0,77 min método J

Ejemplo 2.1

Ácido {3,5-dietil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



5

Compuesto intermedio 2.1.1

Éster terc-butílico del ácido [3,5-dietil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó éster terc-butílico del ácido [3,5-dietil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético según la preparación de compuesto intermedio 1.1.2, usando en la reacción de alquilación éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la patente internacional WO2007/141267) en vez de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético.

10

Compuesto intermedio 2.1.2

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]-acético según la preparación de compuesto intermedio 1.1.3 usando en la reacción de hidrogenación compuesto intermedio 2.1.1 en vez de compuesto intermedio 1.1.2.

15

Espectro de masas ESI:

[M+H]⁺ = 344

Tiempo de retención de HPLC:

1,90 min (método A)

20

Ejemplo 2.1

Ácido {3,5-dietil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

Acoplamiento: A una disolución de éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]-acético

(compuesto intermedio 2.1.2, 99 mg, 0,29 mmoles) en dimetilformamida (1,5 mL) se añadió ácido 4-(trifluorometil)benzoico (67 mg, 0,34 mmoles), diisopropiletamina (90 μ L, 0,53 mmoles) y TBTU (82 mg, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con

5 Escisión de éster terc-butílico: Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se trató el residuo con ácido trifluoroacético/hexano (2 ml). Después de 42 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH_3).

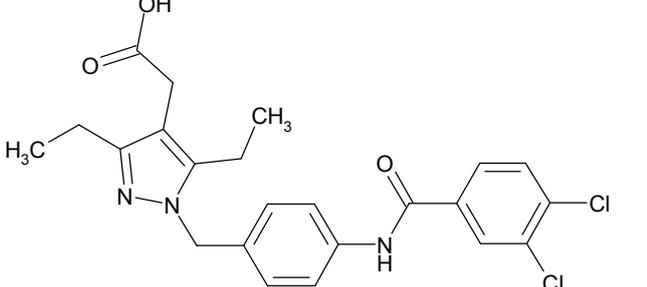
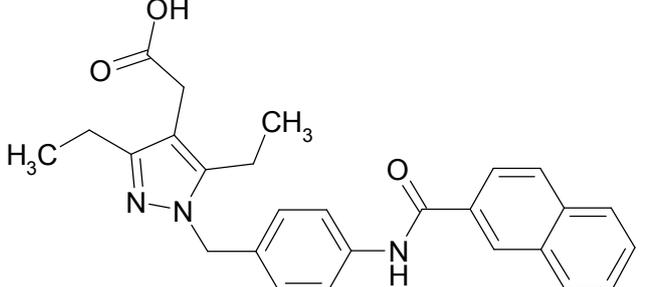
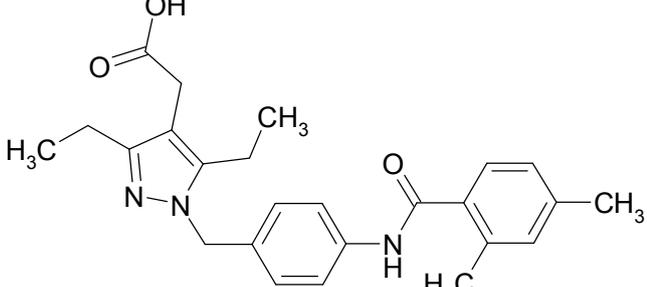
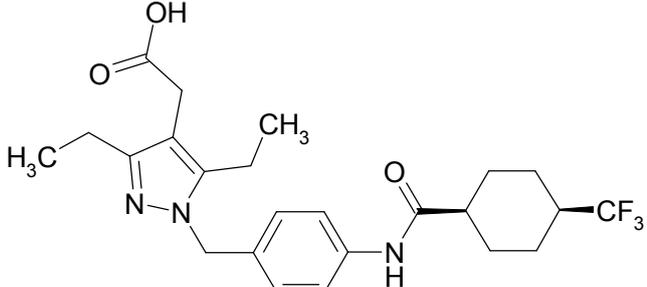
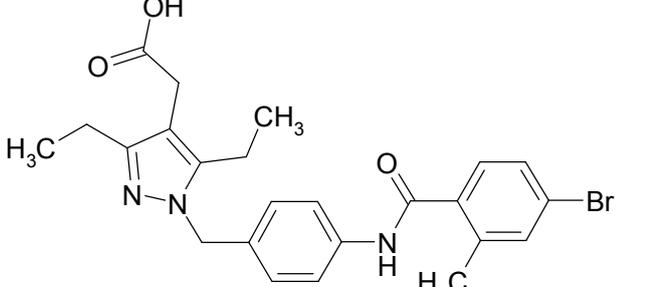
Rendimiento: 39 mg

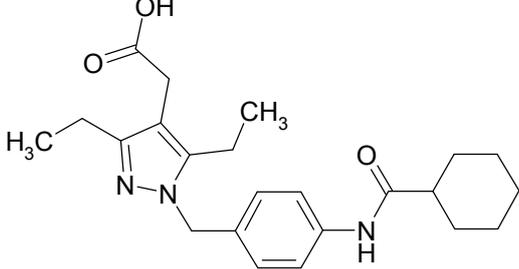
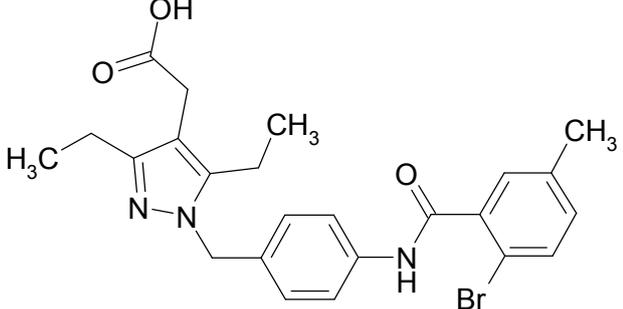
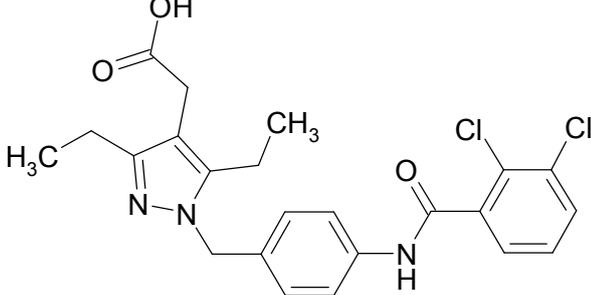
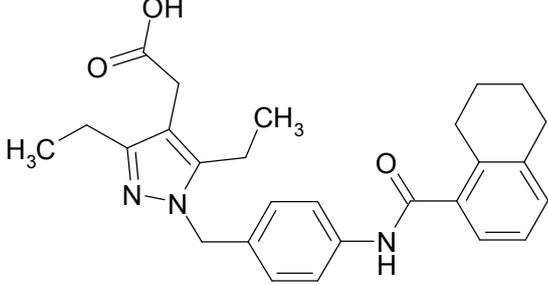
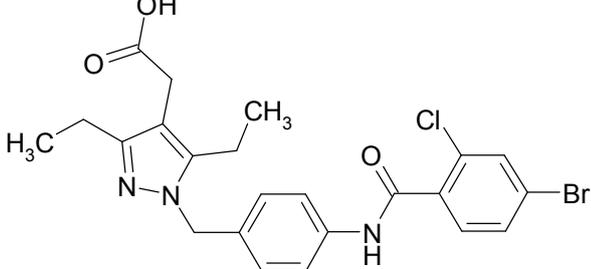
Espectro de masas ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$

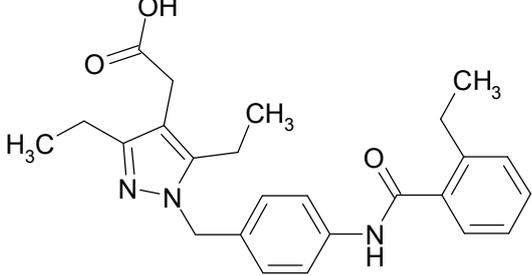
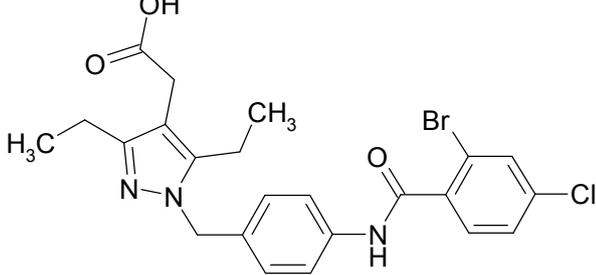
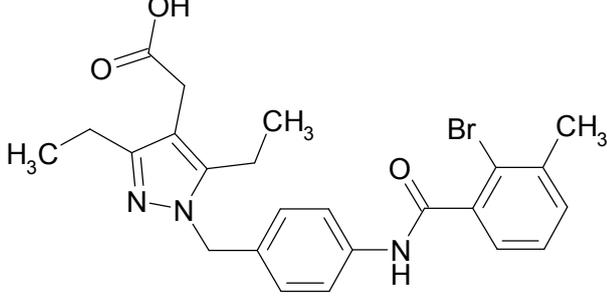
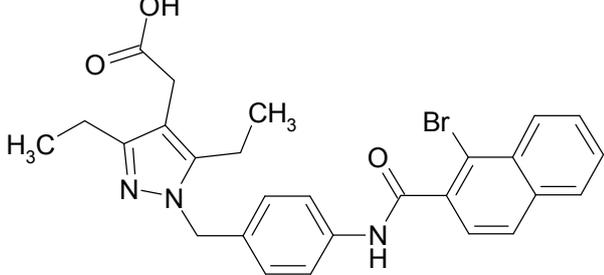
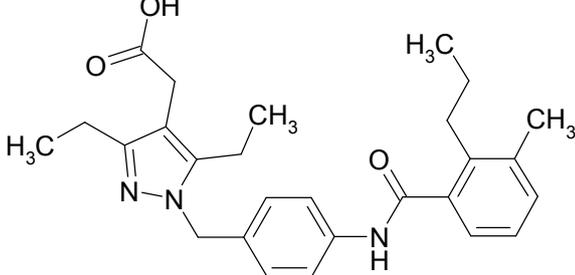
10 Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (método B)

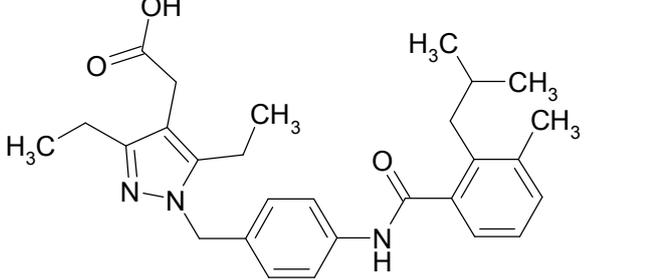
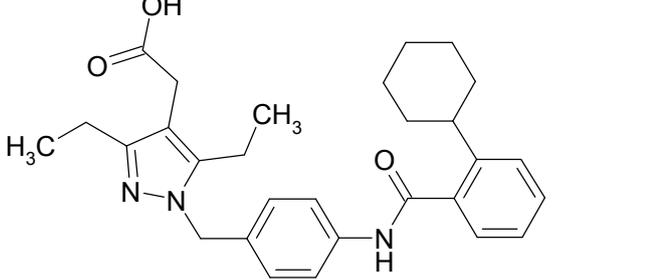
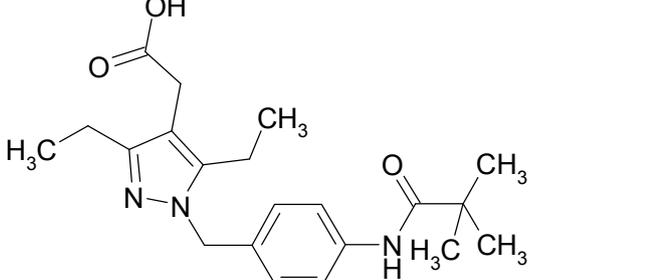
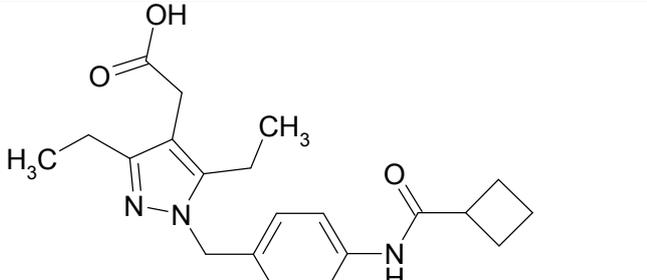
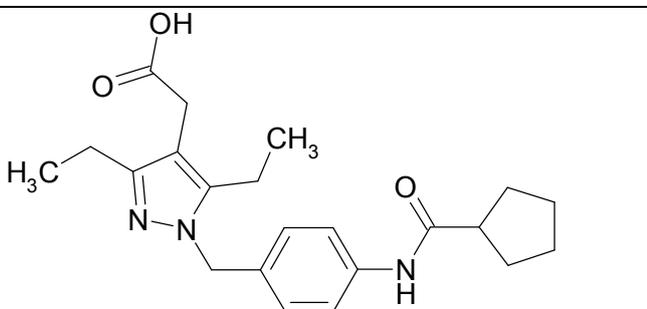
Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el ejemplo 2.1, empleando los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.2		440/442 (Cl) (M+H) ⁺	1,95 min método B
2.3		392 (M+H) ⁺	1,76 min método B
2.4		406 (M+H) ⁺	1,87 min método B
2.5		426/428 (Cl) (M+H) ⁺	1,92 min método B

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.6		460/462/464 (Cl ₂) (M+H) ⁺	2,06 min método B
2.14		442	1,04 min método J
2.15		420	0,99 min método J
2.16		466	1,3 min método J
2.17		484	1,04 min método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.18		398	0,95 min método J
2.19		484	1,00 min método J
2.20		460	1,01 min método J
2.21		446	1,04 min método J
2.22		504	1,03 min método J

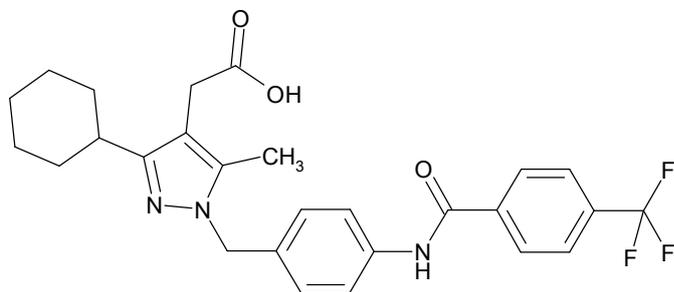
Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.23		420	0,98 min método J
2.24		504	1,02 min método J
2.25		484	0,99 min método J
2.26		520	1,05 min método J
2.27		448	1,09 min método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.28		462	1,12 min método J
2.29		474	1,16 min método J
2.30		372	0,88 min método J
2.31		370	0,85 min método J
2.32		384	0,9 min método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.33		450	1,12 min método J
2.34		358	0,81 min método J
2.35		432	0,99 min método J

Ejemplo 2.7

Ácido {3-ciclohexil-5-metil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



5 Compuesto intermedio 2.7.1

Éster terc-butílico del ácido [3-ciclohexil-5-metil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó éster terc-butílico del ácido [3-ciclohexil-5-metil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético según la preparación de compuesto intermedio 1.1.2, usando en la reacción de alquilación éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, patente internacional WO2007 / 141267, empleando 1-ciclohexil-butano1,3-diona en vez de heptano-3,5-diona en vez de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético.

10

Compuesto intermedio 2.7.2

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il]-acético según la preparación de compuesto intermedio 1.1.3 usando en la reacción de hidrogenación compuesto intermedio 2.7.1 en vez de compuesto intermedio 1.1.2.

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 384$

Ejemplo 2.7

Ácido {3-ciclohexil-5-metil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

Se preparó el Ejemplo 2.7 según el procedimiento para el ejemplo 2.1, empleando compuesto intermedio 2.7.2 en vez de compuesto intermedio 2.1.2 en la reacción de acoplamiento.

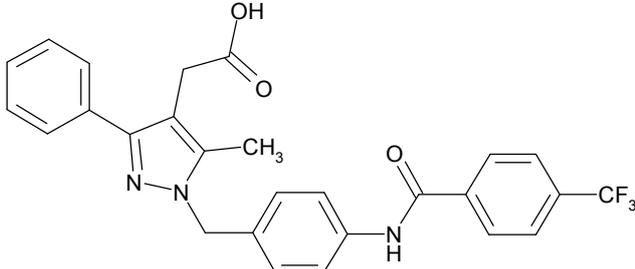
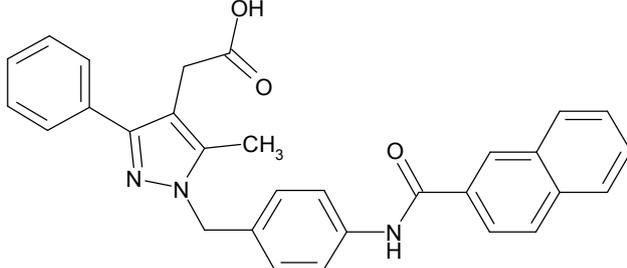
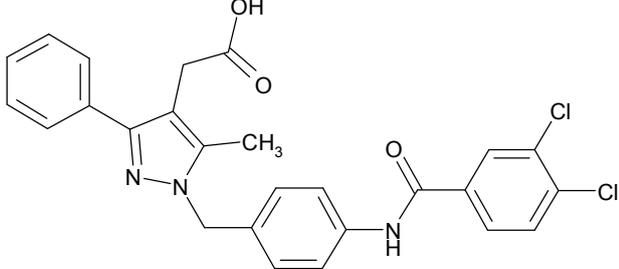
Rendimiento: 35 mg (30% del valor teórico)

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 500$

Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (método D).

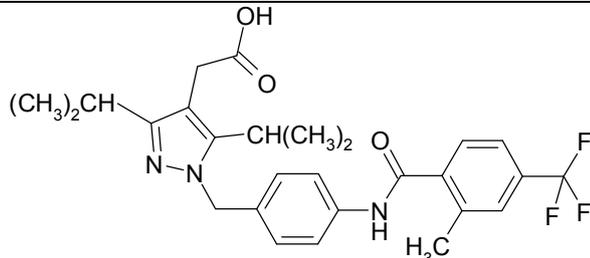
Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 2.7, que emplea en la etapa de alquilación éster terc-butílico del ácido (3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, la patente internacional WO 2007/141267, que emplea 1-fenil-butano-1,3-diona en vez de heptano-3,5-diona) en vez de éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético y que emplea en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

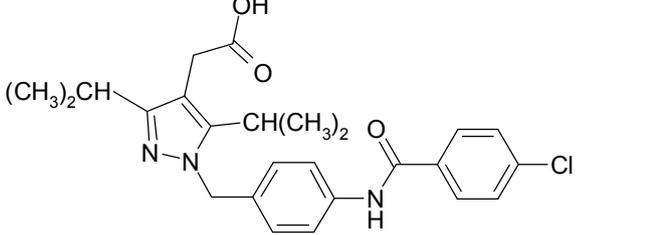
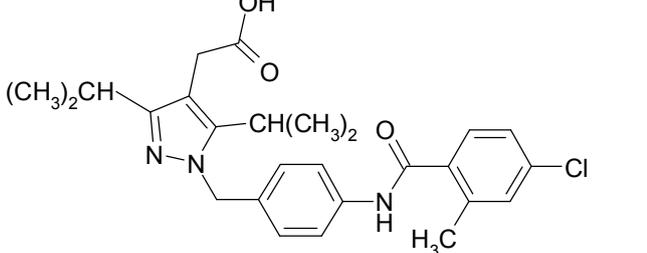
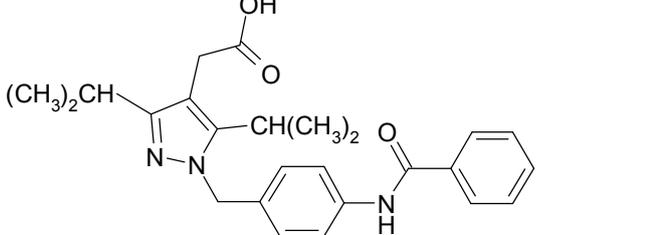
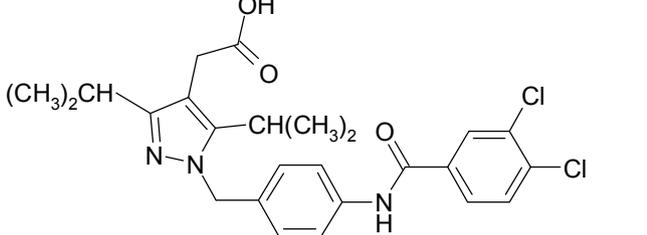
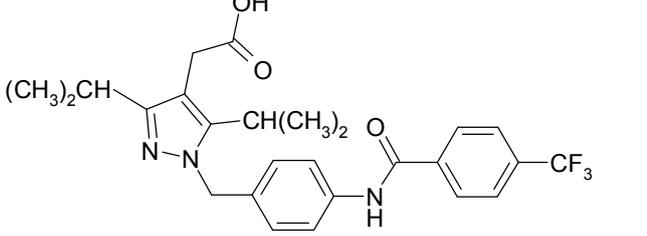
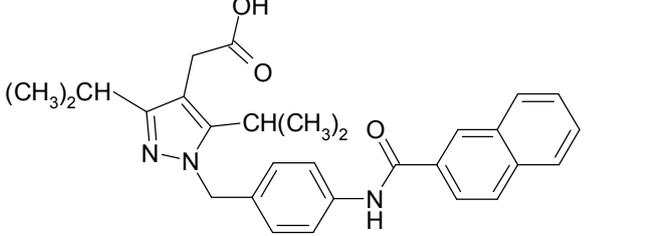
Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.8		476	1,47 Método D
2.9		494	1,47 Método D
2.10		494	1,53 min Método D

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.11		494	1,46 min Método D
2.12		476	1,48 min Método D
2.13		494	Método D

Ejemplos de Síntesis 2.36 – 2.42

- 5 Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 2.7, que emplea en la etapa de alquilación éster terc-butílico del ácido (3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, la patente internacional WO2007/141267, que emplea 2,6-dimetil-heptano-3,5-diona en vez de heptano-3,5-diona) en vez de éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético y que emplea en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.36		502	1,13 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.37		454	1,06 min Método J
2.38		468	1,09 min Método J
2.39		420	0,97 min Método J
2.40		488	1,15 min Método J
2.41		488	1,11 min Método J
2.42		470	1,1 min Método J

Ejemplos de Síntesis 2.43 – 2.45

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 2.7, empleando en la etapa de alquilación éster etílico del ácido (3,5-difenil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, la patente internacional WO2007/141267, empleando 2,6-difenil-

heptano-3,5-diona en vez de heptano-3,5-diona) y éster etílico del ácido bromoacético en vez de éster terc-butílico del ácido bromoacético) en vez de éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético y que emplea en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.43		522	1,27 min Método J
2.44		538	1,31 min Método J
2.45		556	1,31 min Método J

5

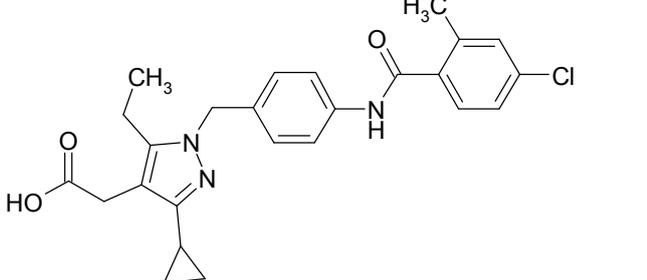
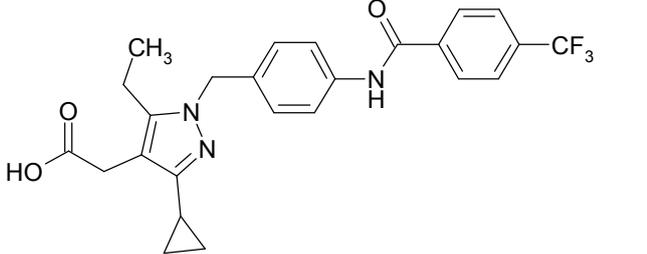
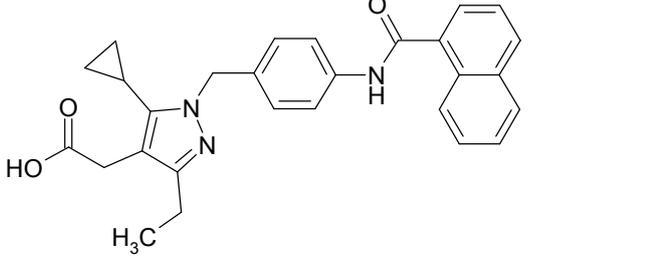
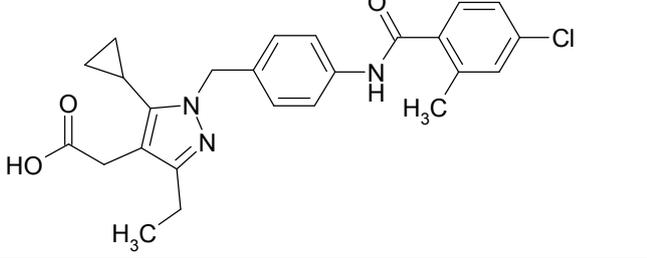
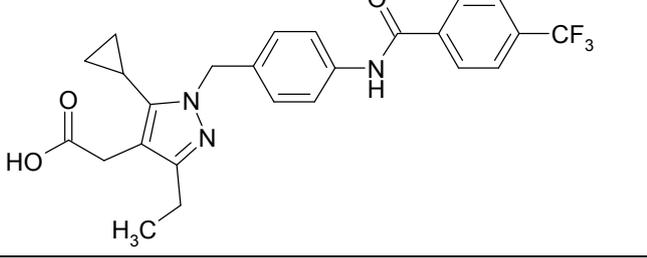
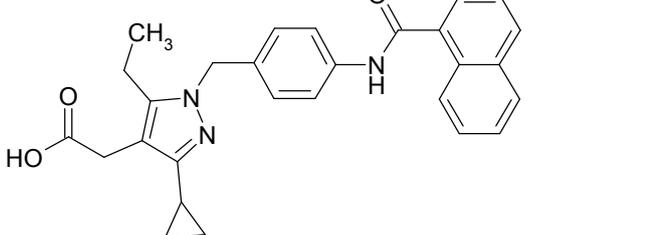
Ejemplos de Síntesis 2.46 – 2.51

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 2.7, empleando en la etapa de alquilación éster etílico del ácido (3-ciclopropil-5-etil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, la patente internacional WO2007/141267, que emplea 2-ciclopropil-6-etil-3,5-diona en vez de heptano-3,5-diona) en vez de éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético y que emplea en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Cada ejemplo es un único regioisómero; los compuestos intermedios requeridos ácido acético [1-(4-amino-bencil)-3-ciclopropil-5-etil-1H-pirazol-4-il]-acético y ácido [1-(4-amino-bencil)-5-ciclopropil-3-etil-1H-pirazol-4-il]-acético se obtienen en una única reacción y son separables por MPLC.

20

25

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.46		452	1,06 min Método J
2.47		472	1,08 min Método J
2.48		454	1,03 min Método J
2.49		452	1,05 min Método J
2.50		472	1,08 min Método J
2.51		454	1,04 min Método J

Ejemplos de Síntesis 2.52 – 2.53

- 5 Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 2.7, empleando en la etapa de alquilación éster terc-butílico del ácido (3-metil-5-etil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, la patente internacional WO2007/141267, que emplea hexano-2,4-diona en vez de heptano-3,5-diona) en vez de éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético y que emplea en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Cada ejemplo es un regioisómero único que se obtiene.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.52		446	1,01 min Método J
2.53		446	1,01 min Método J

10 EJEMPLOS DE SÍNTESIS 2.55 – 2.59

- Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 1.1, empleando en la etapa de reducción éster terc-butílico del ácido (5-metil-1-(4-nitrobenzil)-1H-pirazol-4-il)-acético o en el caso del ejemplo 2.59 (5-etil-1-(4-nitrobenzil)-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la patente internacional WO2008/138876, en vez de (3,5-dimetil-1-(nitrobenzil)-1H-pirazol-4-il)-acético y empleando en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento. Cada ejemplo excepto el ejemplo 2.59 es un regioisómero único; los compuestos intermedios requeridos éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-acético y éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-acético se obtienen en una única reacción y son separables por MPLC.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.55		400	1,01 min Método J
2.56		418	1,05 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.57		400	1,00 min Método J
2.58		400	1,01 min Método J
2.59		414	1,05 min Método J

EJEMPLO DE SÍNTESIS 2.60

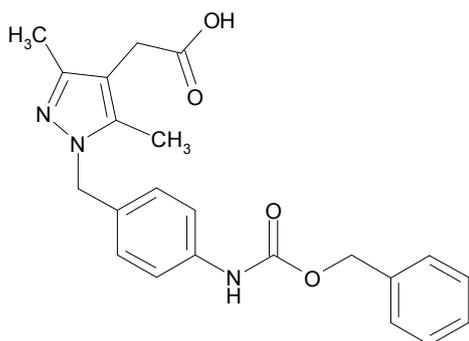
El siguientes ejemplo se puede preparar de manera análoga al ejemplo 2.7, empleando en la etapa de alquilación éster metílico del ácido (3-metoxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, la patente internacional WO2007/141267, que emplea éster metílico del ácido 3-oxo-butírico en vez de heptano-3,5-diona) en vez de (éster terc-butílico del ácido (3-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-acético y que emplea en el acoplamiento de la amida los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

El ejemplo se obtuvo una mezcla de regioisómeros.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
2.60		430	1,06 min Método J

Ejemplo 3.1

Ácido [1-(4-benzyloxycarbonylamino-benzil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético



Formación de carbamato: A una disolución de éster metílico de ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 1.1.3, 70 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (1 mL) se añadió diisopropiletilamina (55 μ L, 0,32 mmoles) y cloroforniato de bencilo (55 μ L, 0,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre Alox B, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano. Saponificación: Después de eliminar los volátiles a presión reducida, se disolvió el residuo restante en metanol (1 mL) y se trató con disolución acuosa de NaOH (4 M, 0,2 mL). Se neutralizó la mezcla con HCl acuoso y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH_3).

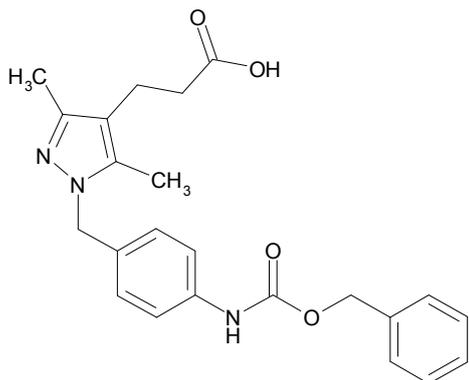
Rendimiento: 34 mg

Espectro de masas ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394$

Tiempo de retención de HPLC: 1,84 min (método B)

Ejemplo 3.2

Ácido 3-[1-(4-benzyloxycarbonylamino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-propiónico



Se preparó el Ejemplo 3.2 según el método descrito para el método 3.1, empleando compuesto intermedio 8.1.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3.

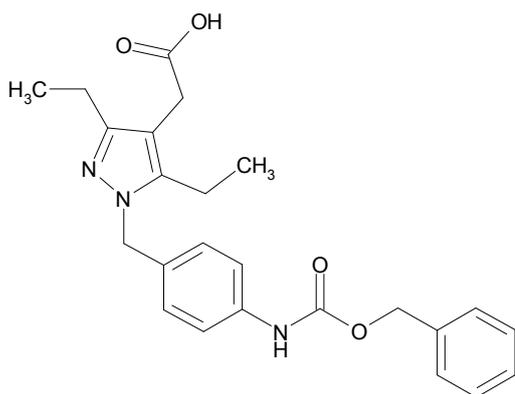
Rendimiento: 100 mg (45% del valor teórico)

Espectro de masas ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408$

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (método D).

Ejemplo 3.3

Ácido [1-(4-benzyloxycarbonylamino-bencil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]-acético



Se preparó el Ejemplo 3.3 según el método descrito para el método 3.1, empleando compuesto intermedio 2.1.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 en la etapa de formación de carbamato. La escisión posterior del éster terciario se realizó en condiciones ácidas como se describió para el ejemplo 2.1.

- 5 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 422$
 Tiempo de retención de HPLC: 1,93 min (método B)

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 3.1, empleando en la etapa de formación de carbamato los correspondientes cloroformatos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
3.4		462	1,06 min Método J
3.5		428	1,00 Método J
3.6		472	1,02 min Método J
3.7		444	1,04 min Método J

EJEMPLO DE SÍNTESIS 3.8

El siguiente ejemplo se puede preparar de manera análoga al ejemplo 3.1, en que el éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético está Boc-prottegido.

5

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
3.8		360	0,89 min Método J

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 3.9 - 3.12

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 3.3, empleando en la etapa de formación de carbamato los correspondientes cloroformatos como parejas de acoplamiento.

10

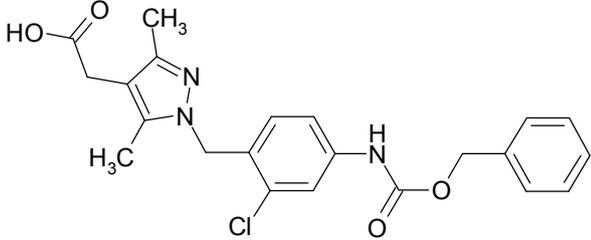
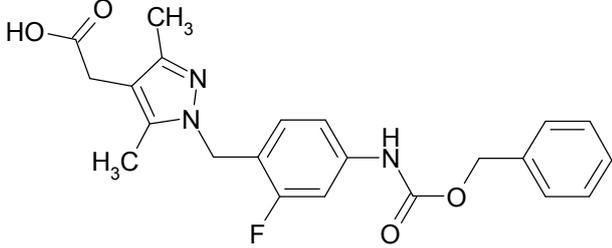
Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
3.9		490	1,14 min Método J
3.10		456	1,07 min Método J
3.11		500	1,08 min Método J
3.12		472	1,11 min Método J

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 3.13 – 3.14

Se preparó Ejemplo 3.13 según el método descrito para el método 3.1, empleando compuesto intermedio 7.6.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 en la etapa de formación de carbamato.

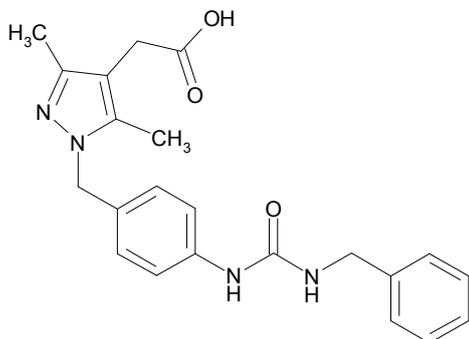
Se preparó Ejemplo 3.14 según el método descrito para el método 3.1, empleando compuesto intermedio 7.16.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 en la etapa de formación de carbamato.

5

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
3.13		428	1,03 min Método J
3.14		412	0,98 min Método J

Ejemplo 4.1

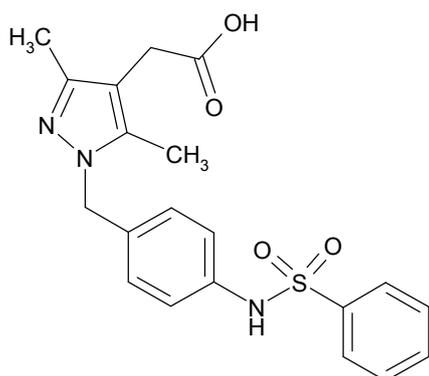
Ácido {1-[4-(3-bencil-ureido)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético



- 10 Formación de urea: A una disolución de éster metílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 1.1.3, 160 mg, 0,59 mmoles) en diclorometano (2 mL) se añadió isocianato de bencilo (94 μ L, 0,76 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Saponificación: Después de eliminar los compuestos volátiles a presión reducida, se disolvió el residuo restante en metanol (1 mL) y se trató con disolución acuosa de LiOH (1 M, 1,5 mL). Después de 18 h, se neutralizó la mezcla y se purificó mediante HPLC
- 15 de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH_3).
- Rendimiento: 39 mg
- Espectro de masas ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$
- Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (método A)

Ejemplo 5.1

- 20 Ácido [1-(4-bencenosulfonilamino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético



Formación de sulfonamida A una disolución de éster metílico de ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 1.1.3, 54 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano (1 mL) se añadió trietilamina (72 μ L, 0,51 mmoles) y cloruro de fenilsulfonilo (36 μ L, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre Alox B, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano. Saponificación: Después de eliminar los compuestos volátiles a presión reducida, se disolvió el residuo restante en metanol (0,5 mL) y se trató con disolución acuosa de LiOH (1 M, 0,4 mL). Después de 1,5 h, se neutralizó la mezcla y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de ácido trifluoroacético).

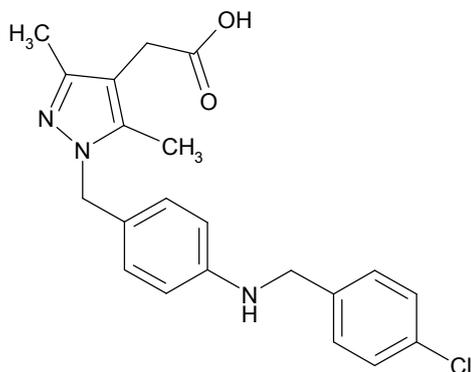
Rendimiento: 16 mg
 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 400$
 Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (método A)

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el ejemplo 5.1, empleando los correspondientes cloruros de sulfonilo.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
5.2		434/436 (Cl) (M+H) ⁺	1,41 min método B
5.3		468/470/472 (Cl ₂) (M+H) ⁺	2,16 min método A
5.4		468 (M+H) ⁺	1,48 min método B

Ejemplo 6.1

Ácido {1-[4-(4-cloro-bencilamino)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético



- 5 Aminación reductora: A una disolución de éster metílico del ácido [1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 1.1.3, 100 mg, 0,37 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió 4-clorobenzaldehído (185 mg, 1,32 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (240 mg, 1,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre Alox B, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano. Saponificación: Después de eliminar los volátiles a presión reducida, se disolvió el residuo restante en metanol (1 mL) y se trató con disolución acuosa de NaOH (4 M, 0,6 mL). Después de 4 h, se neutralizó la mezcla y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH₃).

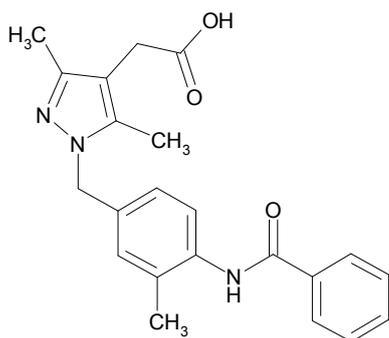
Rendimiento: 48 mg
 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 384/386 (Cl)
 Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (método B)

- 15 Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el ejemplo 6.1, empleando los correspondientes aldehídos en la reacción de aminación reductora.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
6.2		350 (M+H) ⁺	1,86 min método B
6.3		418 (M+H) ⁺	2,05 min método B

Ejemplo 7.1

20 Ácido [1-(4-benzoilamino-3-metil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético



Compuesto intermedio 7.1.1

Éster metílico del ácido [3,5-dimetil-1-(3-metil-4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

- 5 Se preparó compuesto intermedio 7.1.1 según el procedimiento para el compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación bromuro de 3-metil-4-nitrobencilo en vez de bromuro de 4-nitrobencilo.

Rendimiento: 0,33 g (35% del valor teórico)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 318$

Compuesto intermedio 7.1.2

Éster metílico del ácido [1-(4-amino-3-metil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

- 10 Se preparó compuesto intermedio 7.1.2 según el procedimiento para compuesto intermedio 1.1.3, empleando compuesto intermedio 7.1.1 en vez de compuesto intermedio 1.1.2 en la reacción de hidrogenación.

Rendimiento: 0,33 g (cuantitativo)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 288$
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (método D).

Ejemplo 7.1

Ácido [1-(4-benzoilamino-3-metil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó el Ejemplo 7.1 según el procedimiento para el ejemplo 1.1, empleando compuesto intermedio 7.1.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 y ácido benzoico en vez de ácido (trifluorometil)benzoico.

- 20 Rendimiento: 47 mg (39% del valor teórico)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 378$
Tiempo de retención de HPLC: 0,91 min (método C).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el ejemplo 7.1, empleando los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.2		412/414 (Cl) $(M+H)^+$	1,04 min método C.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.3		446 (M+H) ⁺	1,09 min método C.
7.4		446/448/450 (Cl2) (M+H) ⁺	1,13 min método C.

EJEMPLO DE SÍNTESIS 7.5

Compuesto intermedio 7.5.1

Ácido 4-amino-2-metil-benzoico

- 5 A una disolución agitada de ácido 4-acetilamino-2-metil-benzoico (25,5 g) en metanol (250 mL) se añadió H₂SO₄ conc. (19 mL) gota a gota y se calentó a reflujo la reacción. Después de 2,5 h, se enfrió la reacción a ta se añadió NaHCO₃ (ac) hasta alcalinidad y se extrajo la mezcla obtenida con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron una vez con NaOH(ac) (2M) 3 veces, después se secó y se concentró para dar 17,6 g del compuesto del título.
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 166

10 Compuesto intermedio 7.5.2

Éster metílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-benzoico

- A una disolución agitada de compuesto intermedio 7.5.1 (1,5 g) en dioxano (15 mL) a 10°C se añadió una disolución de anhídrido de Boc (2,2 g) en dioxano (15 mL) gota a gota y se dejó calentar la reacción a ta. Después de 3 h, se añadió dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). Después de agitar durante la noche, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía súbita (gradiente de diclorometano con etanol 0 a 4 %) proporcionando 0,69 g del compuesto del título.
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 266

Compuesto intermedio 7.5.3

Ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-2-metilbenzoico

- 20 A una disolución agitada de compuesto intermedio 7.5.2 (0,7 g) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente se añadió NaOH (1M, 5,1 mL). Después de 5 h, se añadió más NaOH (1M, 5,1 mL) y tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante una noche, se añadió más NaOH (1 M, 5,1 mL). Después de 5 h, se concentró la mezcla, se añadió agua y se llevó con KHSO₄ (ac) con enfriamiento con hielo a un pH ácido. Después de 0,5 h, se filtró el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua con hielo y se secó a 50°C proporcionando 0,55 g del compuesto del título.
Espectro de masas ESI: [M-H]⁻ = 250

Compuesto intermedio 7.5.4

Éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-3-metil-fenil)-carbámico

A una disolución agitada de compuesto intermedio 7.5.3 (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente

se añadió carbonildiimidazol (0,4 g). Después de 0,5 h, se añadió la disolución gota a gota a una disolución de NaBH₄ (0,25 g) en agua (5 mL). Después de agitar durante la noche, se llevó la reacción a un pH ácido por adición de KHSO₄ (ac) y después se extrajo con dietil éter 3 veces. Se lavó la capa orgánica con NaOH (ac) (1M) y agua, después se secó y se concentró para proporcionar 0,28 g del compuesto del título.

5 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 238

Compuesto intermedio 7.5.5

Éster 4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-bencilico del ácido metanosulfónico

10 A una disolución agitada de compuesto intermedio 7.5.4 (0,73 g) en tetrahidrofurano (7 mL) a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0,52 g). Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,31 mL). Después de 2 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró para proporcionar 0,8 g del compuesto del título que se usó sin purificación.

Compuesto intermedio 7.5.6

Éster metílico del ácido [1-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

15 A una disolución agitada de compuesto intermedio 7.5.5 (0,8 g) en CH₃CN (7 mL) a temperatura ambiente se añadió éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (0,4 g) y K₂CO₃ (0,57 g). Después de 3 días, se filtró la reacción y se concentró el líquido filtrado y se repartió el residuo entre diclorometano y agua. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,12% de TFA).

Rendimiento: 120 mg

20 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 388

Tiempo de retención de HPLC: 1,37 min (método D).

Compuesto intermedio 7.5.7

Éster metílico del ácido [1-(4-amino-2-metil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

25 A una disolución agitada de compuesto intermedio 7.5.6 (120 mg) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (1 mL). Después de 2 h, se concentró la reacción proporcionando 80 mg del compuesto del título que se usó sin purificación.

Ejemplo 7.5

30 Se preparó el Ejemplo 7.5 según el procedimiento para el ejemplo 1.1, empleando ácido 2-naftoico en vez de ácido (trifluorometil)benzoico para proporcionar 51 mg.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.5		428	1,00 min Método J

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 7.6 – 7.15

Ejemplo 7.6

35 Compuesto intermedio 7.6.1

Éster etílico del ácido [1-(2-cloro-4-nitro-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó compuesto intermedio 7.6.1 según el procedimiento para compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación 1-bromometil-2-cloro-4-nitro-benceno en vez de bromuro de 4-nitrobencilo.

Rendimiento: 2,8 g

40 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 352

Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (método L).

Compuesto intermedio 7.6.2

Éster etílico del ácido [1-(4-amino-2-cloro-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó compuesto intermedio 7.6.2 según el procedimiento para compuesto intermedio 1.1.3, empleando compuesto intermedio 7.6.1 en vez de compuesto intermedio 1.1.2 en la reacción de hidrogenación.

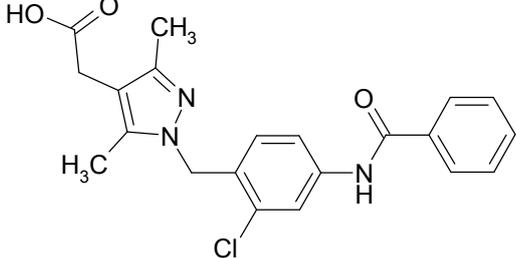
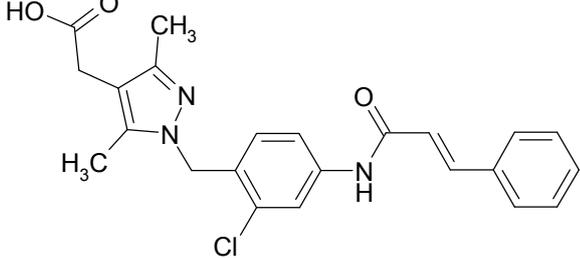
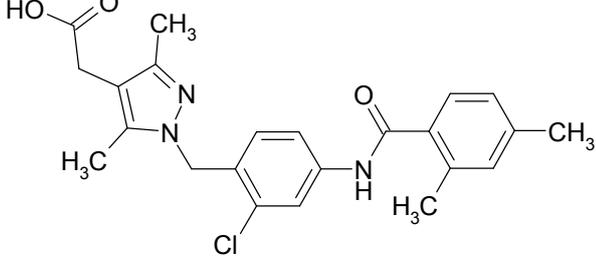
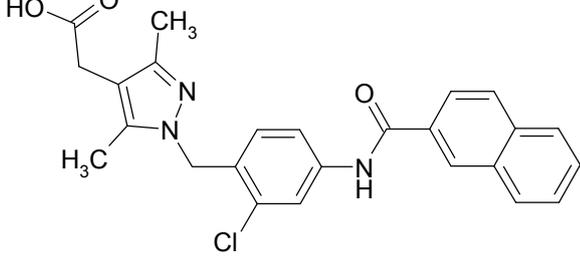
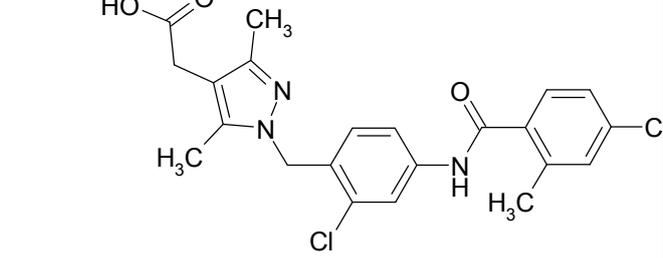
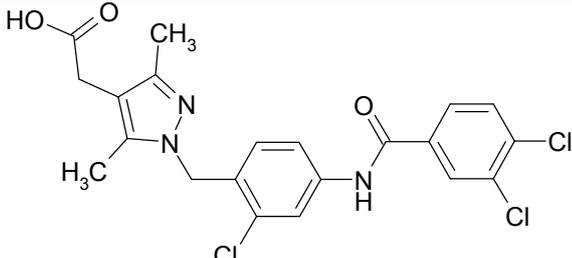
- 5 Rendimiento: 2,1 g
 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 322$
 Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (método L).

Ejemplo 7.6

- 10 Se preparó el Ejemplo 7.6 según el procedimiento para el ejemplo 1.1, empleando compuesto intermedio 7.6.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 y ácido 4-clorobenzoico en vez de ácido 4-(trifluorometil)benzoico. Rendimiento: 42 mg

Los ejemplos 7.7 - 7.15 se prepararon según el método descrito para el ejemplo 7.6, empleando los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.6		432	1,61 min Método L
7.7		446	1,05 min Método J
7.8		466	1,08 min Método J
7.9		426	0,99 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.10		398	1,43 min Método C
7.11		424	1,03 min Método J
7.12		426	1,60 min Método C
7.13		448	1,70 min Método C
7.14		480	1,73 min Método C
7.15		466	1,80 min Método C

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 7.16 – 7.21

Ejemplo 7.16

- 5 Compuesto intermedio 7.16.1
Éster metílico del ácido [1-(2-fluoro-4-nitro-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se preparó compuesto intermedio 7.16.1 según el procedimiento para compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación 1-bromometil-2-fluoro-4-nitro-benceno en vez de bromuro de 4-nitrobencilo.

Rendimiento: 0,57 g

- 10 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 322$
Tiempo de retención de HPLC: 1,25 min (método D).

Compuesto intermedio 7.16.2

Éster metílico del ácido [1-(4-amino-2-fluoro-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

- 15 Se preparó compuesto intermedio 7.16.2 según el procedimiento para compuesto intermedio 1.1.3, empleando compuesto intermedio 7.16.1 en vez de compuesto intermedio 1.1.2 en la reacción de hidrogenación.

Rendimiento: 0,47 g

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 292$
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (método D).

20 Ejemplo 7.16

Se preparó el Ejemplo 7.16 según el procedimiento para el ejemplo 7.6, empleando compuesto intermedio 7.16.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 y ácido 2-metil-4-trifluorometil-benzoico en vez de ácido 4-(trifluorometil)benzoico. Rendimiento: 53 mg

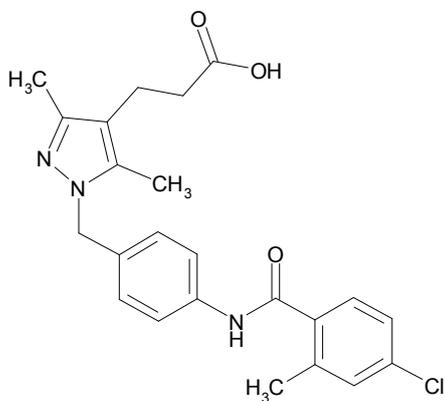
- 25 Los ejemplos 7.17 - 7.21 se prepararon según el método descrito para el ejemplo 7.16, empleando los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.16		464	1,05 min Método J
7.17		450	1,03 min Método J
7.18		450	1,07 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
7.19		430	1,01 min Método J
7.20		432	1,03 min Método J
7.21		408	0,98 min Método J

Ejemplo de Referencia 8.1

Ácido 3-{1-[4-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-benzil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-propiónico



- 5 Compuesto intermedio 8.1.1
Éster etílico del ácido 3-[3,5-dimetil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-propiónico

Se puede preparar compuesto intermedio 8.1.1 según el método descrito para el compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación éster etílico del ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-propiónico (Akos, MFCD03834497) en vez de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético.

- 10 Compuesto intermedio 8.1.2
Éster etílico del ácido 3-[1-(4-amino-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-propiónico

Se puede preparar compuesto intermedio 8.1.2 según el método descrito para compuesto intermedio 1.1.3, empleando compuesto intermedio 8.1.1 en vez de compuesto intermedio 1.1.2 en la reacción de hidrogenación.

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 302$

- 15 Ejemplo de Referencia 8.1

Ácido 3-{1-[4-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-propiónico

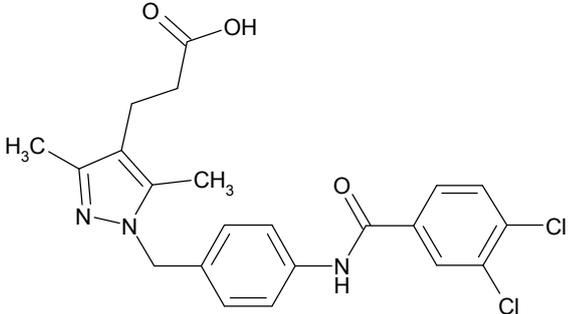
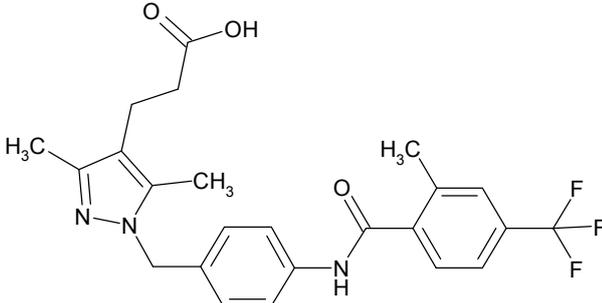
Se preparó Ejemplo 8.1 según el método descrito para el ejemplo 1.1, empleando compuesto intermedio 8.1.2 en vez de compuesto intermedio 1.1.3 y ácido 4-cloro-2-metilbenzoico en vez de ácido 4-(trifluorometil)benzoico en la reacción de acoplamiento.

5 Rendimiento: 144 mg (62 % del valor teórico).
 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 426$
 Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (método D).

Los siguientes ejemplos de referencia 8.2. a 8.7 se prepararon según el método descrito para el ejemplo de referencia 8.1, empleando los correspondientes ácidos carboxílicos como parejas de acoplamiento.

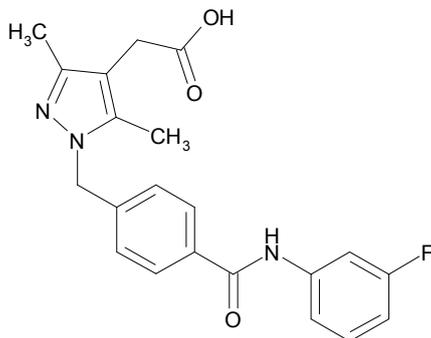
10

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
8.2		446 (M+H) ⁺	1,32 min método D.
8.3		378 (M+H) ⁺	0,94 min método D.
8.4		434 (M+H) ⁺	1,41 min método D.
8.5		406 (M+H) ⁺	1,23 min método D.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
8.6		446/448/450 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,39 min método D.
8.7		460 (M+H) ⁺	1,36 min método D.

Ejemplo 9.1

Ácido {1-[4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético



5

Compuesto intermedio 9.1.1

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonilmetil-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-benzoico

Se preparó compuesto intermedio 9.1.1 según el método para compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación éster etílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (Interbioscreen BB_SC-3676) en vez de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético y éster terc-butílico del ácido 4-bromometil-benzoico en vez de bromuro de 4-nitrobencilo.

10

Rendimiento: 4,51 g (74% del valor teórico)

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 373

15

Compuesto intermedio 9.1.2

Ácido 4-(4-etoxicarbonilmetil-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-benzoico

A una disolución de compuesto intermedio 9.1.1 (4,51 g, 12 mmoles) en diclorometano (7 mL) se añadió ácido trifluoroacético (25 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida y el aceite restante se evaporó conjuntamente varias veces con tolueno.

20

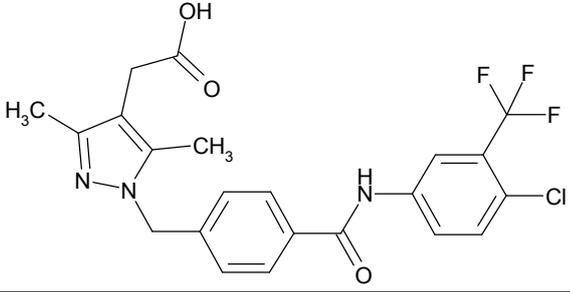
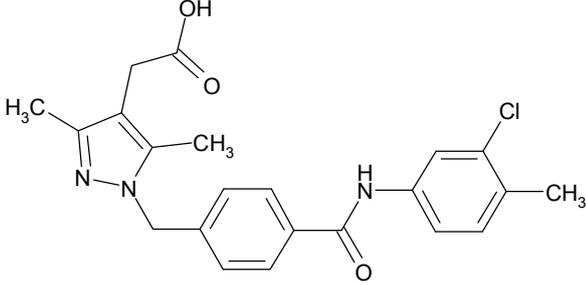
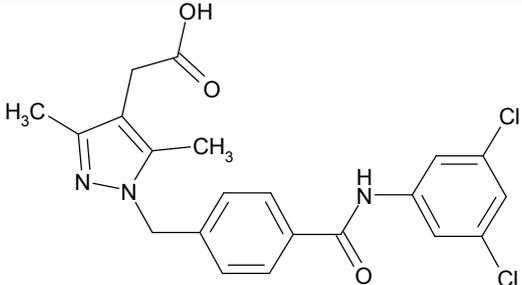
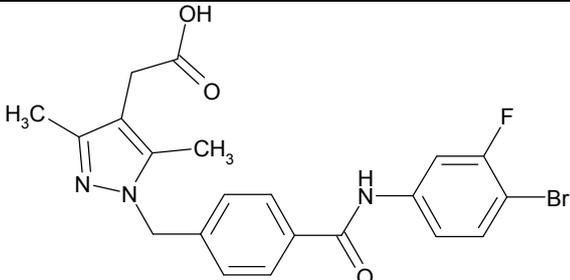
Rendimiento: 6,60 g (contiene ácido trifluoroacético residual)

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 317

Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (método D).

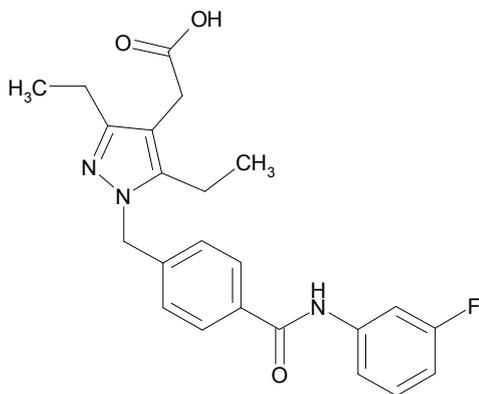
Ejemplo 9.1

25 Ácido {1-[4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
9.6		466/468 (Cl) (M+H) ⁺	1,46 min método D.
9.7		412/414 (Cl) (M+H) ⁺	1,38 min método D.
9.8		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,47 min método D.
9.9		460/462 (Br) (M+H) ⁺	1,38 min método D.

Ejemplo 9.10

Ácido {3,5-dietil-1-[4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



Éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilmetil-3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-benzoico

Se preparó compuesto intermedio 9.10.1 según el método para compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético en vez de éster etílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético en vez de bromuro de 4-nitrobencilo.

5 Rendimiento: 0,67 g (40% del valor teórico)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 401$

Compuesto intermedio 9.10.2

Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilmetil-3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-benzoico

10 A una disolución de compuesto intermedio 9.10.1 (0,66 g, 1,65 mmoles) en dioxano (25 mL) se añadió NaOH acuoso 1 M (7 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl acuoso 1 M y se extrajo varias veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida.

15 Rendimiento: 0,62 g (cuantitativo)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 373$
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (método D).

Ejemplo 9.10

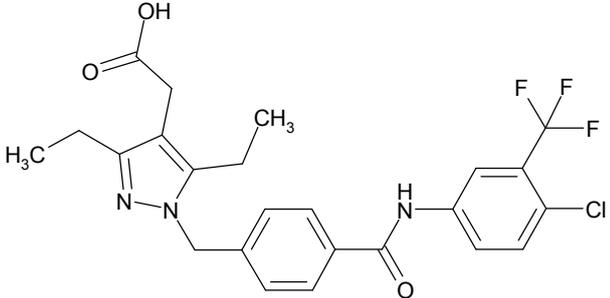
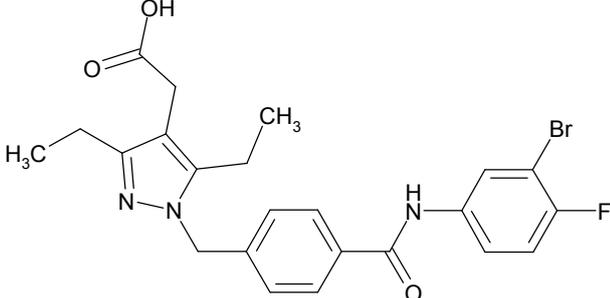
Ácido {3,5-dietil-1-[4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

20 Se preparó Ejemplo 9.10 según el ejemplo 2.1, empleando compuesto intermedio 9.10.2 y 3-fluoroanilina en la reacción de acoplamiento.

Rendimiento: 44 mg (32% del valor teórico)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 410$
Tiempo de retención de HPLC: 1,34 min (método D).

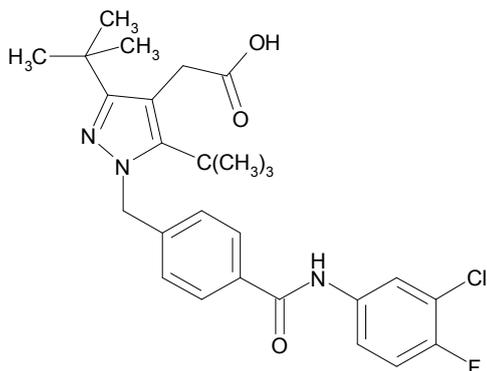
25 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al ejemplo 9.10, empleando las correspondientes anilinas como parejas de acoplamiento en la última etapa.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
9.11		444/446 (Cl) (M+H) ⁺	1,43 min método D.
9.12		444/446 (Cl) (M+H) ⁺	1,42 min método D.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
9.13		494/496 (Cl) (M+H) ⁺	1,50 min método D.
9.14		488/490 (Br) (M+H) ⁺	1,42 min método D.

Ejemplo 9.15

Ácido {3,5-di-terc-butil-1-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

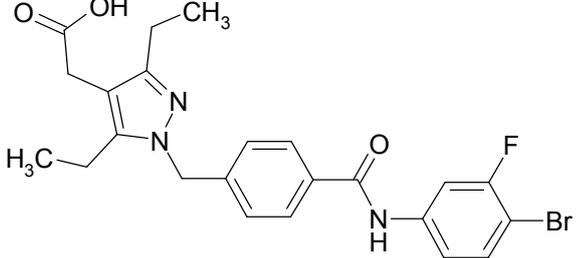
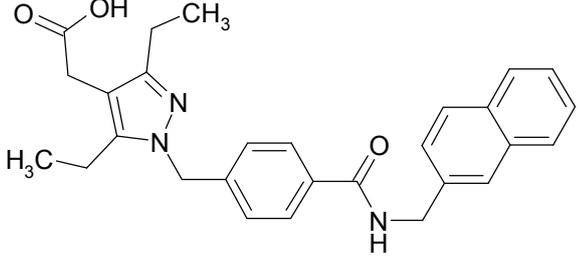
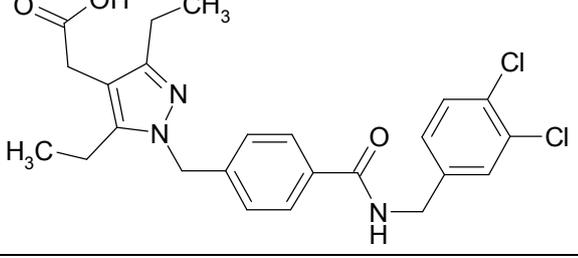
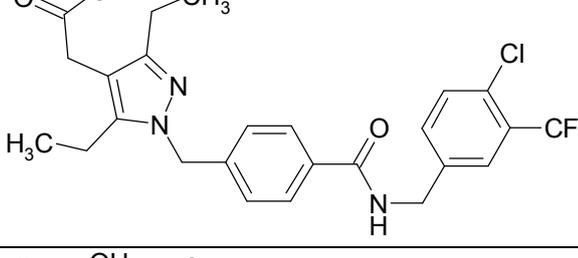
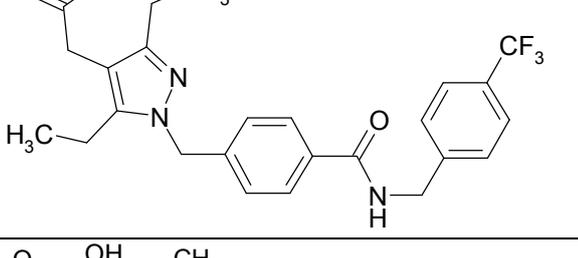
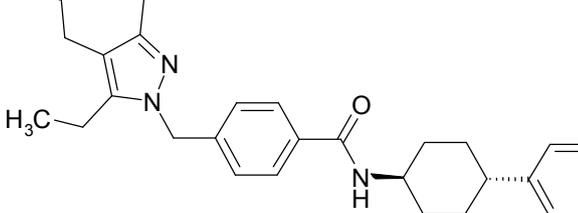


- 5 Se preparó el ejemplo 9.15 de manera análoga al ejemplo 9.12, empleando en la etapa de alquilación éster terc-butílico del ácido (3,5-di-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparación según la preparación de éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético, patente internacional WO2007 / 141267, empleando 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona en vez de heptano-3,5-diona) en vez de éster terc-butílico del ácido 3,5-dietil-1H-pirazol-4-il-acético.
- 10 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 500/502 (Cl)
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (método C).

Ejemplos de Síntesis 9.16 – 9.26

- 15 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al ejemplo 9.10, empleando las correspondientes parejas de acoplamiento de amina en la última etapa.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
---------	------------	--------------	--------------------

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
9.16		488	1,10 min Método J
9.17		456	1,04 min Método J
9.18		474	1,06 min Método J
9.19		508	1,10 min Método J
9.20		474	1,05 min Método J
9.21		474	1,12 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
9.22		474	1,11min Método J
9.23		443	0,86 min Método J
9.24		426	1,07 min Método J
9.25		452	1,15 min Método J
9.26		454	1,19 min Método J

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 9.27 – 9.28.

Compuesto intermedio 9.27.1

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]-acético

- 5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparado según la patente internacional WO2007 / 141267) (10 g) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente, se añadió 4-bromo-1-bromometil-2-fluoro-benceno (13,5 g) y K_2CO_3 (17,4 g). Después de agitación durante la noche, se añadió agua y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró. Se purificó el residuo sobre MPLC de fase normal (acetato de etilo:ciclohexano 3/97 a 30/70) para proporcionar 13,0 g de un sólido.
- 10

Tiempo de retención de HPLC: 1,11 min (Método N).
Espectro de masas ESI: $[M]^+$ = 425

Compuesto intermedio 9.27.2

Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilmetil-3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-3-fluoro-benzoico

- 5 A una disolución de compuesto intermedio 9.27.1 (6,51 g) en dioxano (30 mL) en un vial para microondas se añadió molibdeno hexacarbonilo (2,1 g), catalizador de Hermann (1,5 g), diisopropiletilamina (6 mL) y agua (15 mL). Esto se calentó a 150°C en un reactor de microondas. Después de 20 min, se añadió agua y se hizo alcalina la mezcla con K_2CO_3 . La disolución se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se acidificó con ácido acético glacial, se lavó con agua, después se secó y se concentró para proporcionar 3,4 g del compuesto del título.
- 10 Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (Método N).
Espectro de masas ESI: $[M]^+$ = 391

Ejemplo 9.27

- 15 A una disolución de compuesto intermedio 9.27.2 (250 mg) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente se añadió TBTU (227 mg) y diisopropiletilamina (250 μ L). Después de 10 min, se añadió 4-cloro-3-trifluorometil-fenilamina (627 mg). Después de agitación durante la noche, se añadió agua y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar 58 mg de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-2-fluoro-bencil]-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il}-acético. La escisión posterior del éster terc-butílico se realizó en condiciones ácidas como se describió para el ejemplo 2.1.
- 20

Ejemplo 9.28

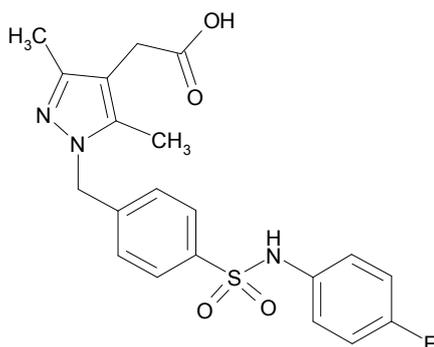
Se preparó Ejemplo 9.28 de manera análoga al método descrito para el ejemplo 9.28, empleando el correspondiente ácido carboxílico como pareja de acoplamiento.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
9.27		512	1,23 min Método J
9.28		464	1,04 min Método J

25

Ejemplo 10.1

Ácido {1-[4-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético



Compuesto intermedio 10.1.1

Éster etílico del ácido {1-[4-(4-fluorofenilsulfamoil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

- 5 Se preparó compuesto intermedio 10.1.1 según el método para compuesto intermedio 1.1.2, empleando en la reacción de alquilación éster etílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético en vez de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético y 4-bromometil-N-(4-fluoro-fenil)-bencenosulfonamida (Apollo) en vez de bromuro de 4-nitrobencilo.

Rendimiento: 312 mg (cuantitativo)

10 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 446$

Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min (método D).

Ejemplo 10.1

Ácido {1-[4-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

- 15 A una disolución de compuesto intermedio 10.1.1 (312 mg, 0,70 mmoles) en metanol (5 mL) se añadió disolución acuosa de NaOH (4 M, 1 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción, se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo restante mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH_3).

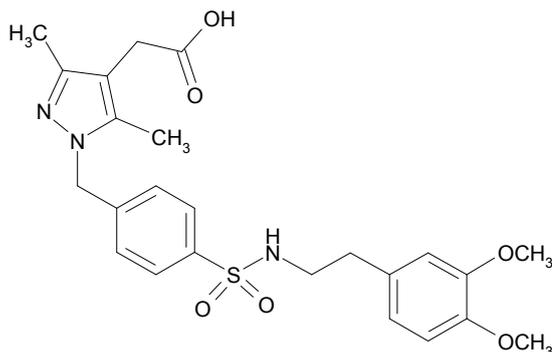
Rendimiento: 7 mg (2,4% del valor teórico)

20 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 418$

Tiempo de retención de HPLC: 1,21 min (método D).

Ejemplo 10.2

Ácido (1-[4-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]sulfamoil]-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético



- 25 Se preparó el Ejemplo 10.2 según el método para el ejemplo 10.1, empleando 4-bromometil-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en vez de 4-bromometil-N-(4-fluoro-fenil)-bencenosulfonamida.

Rendimiento: 105 mg (11% del valor teórico)

30 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 488$

Tiempo de retención de HPLC: 1,16 min (método D).

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 10.3 – 10.5.

Compuesto intermedio 10.3.1

Disulfuro de di(4-bromometilfenilo)

- 35 A una disolución de disulfuro de di(4-tolilo) (5 g) en benceno (60 mL), se añadió N-bromosuccinimida (8,6 g) y se

5 calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo, después de lo cual se añadió azabisisobutironitrilo (0,1 g). Después de agitar durante la noche, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, se filtró y se concentró el líquido filtrado. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con NaHCO₃(ac), agua y disolución de salmuera y después se concentró. Se recrystalizó el residuo de ciclohexano/acetato de etilo 9:1 proporcionando 1,5 g de un sólido que se usó sin más purificación.

Compuesto intermedio 10.3.2

Éster etílico del ácido (1-{4-[4-(4-etoxicarbonilmetil-3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-fenildisulfanil]-bencil}-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético

10 A una disolución agitada de éster etílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (preparado según la patente internacional WO2007 / 141267) (1,3 g) en CH₃CN (25 mL), se añadió compuesto intermedio 10.3.2 (1,8 g) y K₂CO₃ (0,9 g) y se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo. Después de 3 h, se filtró la reacción y se concentró el líquido filtrado. La cromatografía súbita (diclorometano:metanol 100:0 a 97:3) proporcionó 0,95 g del compuesto del título. Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 663

15 Compuesto intermedio 10.3.3
Éster etílico de ácido [3,5-dietil-1-(4-metoxisulfinil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

20 A una disolución agitada de compuesto intermedio 10.3.2 (840 mg) en metanol (15 mL) a 0°C, se añadió N-bromosuccinimida (700 mg). Después de 1 h, se diluyó la reacción con diclorometano, se filtró y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ (ac) y disolución de salmuera, después se secó y se concentró. La cromatografía súbita (diclorometano:metanol 100:0 a 99:1) proporcionó 1,0 g del compuesto del título. Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 379.

Compuesto intermedio 10.3.4

Éster etílico del ácido {1-[4-(3-cloro-4-metil-fenilsulfamoyl)-bencil]-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il}-acético

25 A una disolución agitada de 3-cloro-4-metil-anilina (170 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) a -78°C se añadió n-butililitio (1,6 M en hexano, 0,75 mL). Después de 30 min, esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 10.3.3 (250 mg) en tetrahidrofurano (10 mL). Después de 4 h, se añadió NaHPO₄ (ac, 0,1 M) y se extrajo la mezcla 2 veces con diclorometano. Se secó después la capa orgánica, y se concentró para proporcionar 325 mg del compuesto del título que se usó sin más purificación.

30 Ejemplo 10.3.

35 A una disolución agitada de compuesto intermedio 10.3.4 (325 mg) en diclorometano (10 mL) a 0°C, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (200 mg). Después de 0,5 h, se añadió NaHSO₃(ac) y después de otros 5 min, se separó la capa orgánica y se lavó con NaHCO₃(ac), después se secó y se concentró proporcionando éster etílico del ácido {1-[4-(3-cloro-4-metil-fenilsulfamoyl)-bencil]-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il}-acético que se usó sin más purificación. Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 504. Saponificación: El resto se recogió en dioxano (5 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH (1 M, 1,1 mL) y se calentó a 50°C. Después de 1 h, se añadió HCl (ac) a un pH ácido y se extrajo la mezcla con dietil éter:tetrahidrofurano 9:1. La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de TFA) para proporcionar 85 mg del compuesto del título.

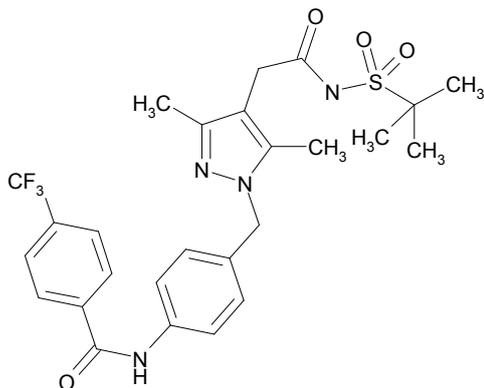
40 Los Ejemplos 10.4 – 10.5 se prepararon según el método descrito para el ejemplo 10.3, empleando las correspondientes anilinas en la etapa de formación de amida del ácido sulfínico.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
10.3		476	1,09 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
10.4		496	1,12 min Método J
10.5		480	1,08 min Método J

Ejemplo 11.1

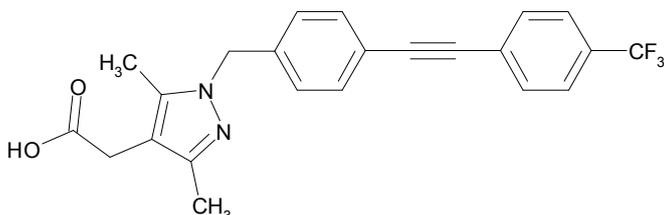
N-{4-[(3,5-dimetil-4-[[2-metilpropano-2-sulfonyl]carbamoyl]metil]-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-4-(trifluorometil)benzamida



- 5 Se agitó ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético (ejemplo 1.1, 250 mg, 0,58 mmoles), 2-metilpropano-2-sulfonamida (95 mg, 0,70 mmoles), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (143 mg, 0,70 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (85 mg, 0,70 mmoles) en 2,5 mL de diclorometano, durante 3 h a 30°C. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por MPLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/metanol 95:5).
Rendimiento: 51 mg
- 10 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 551
Tiempo de retención de HPLC: 1,34 min (método D).

Ejemplo 12.1

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-feniletinil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



Compuesto intermedio 12.1.1

Éster metílico del ácido [1-(4-bromobencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

A una disolución de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (6 g, 36 mmoles) y bromuro de 4-bromobencilo (8,9 g, 36 mmoles) en 80 mL de acetonitrilo se añadió K_2CO_3 (4,9 g, 36 mmoles). Se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, 12 h a 50°C y después de adición de 1 g más de K_2CO_3 se agitó la mezcla durante otras 12 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla mediante presión reducida, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento: 7,9 g

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 337$

Ejemplo 12.1

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-feniletinil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

Acoplamiento de Heck: Se desgaseó una disolución de éster metílico del ácido [1-(4-bromo-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 12.1.1, 500 mg, 1,5 mmoles), 4-trifluorometil-fenilacetileno (0,24 mL, 1,5 mmoles) y diisopropiletilamina (0,51 mL, 3 mmoles) en 15 mL de tetrahidrofurano y se añadió CuI (28 mg, 0,15 mmoles) y dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio (104 mg, 0,15 mmoles) a la disolución. Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 12 h, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 98:2). Saponificación: El éster compuesto intermedio (170 mg, 0,4 mmoles) se disolvió en 1 mL de dioxano, se añadió 1 mL de agua y disolución acuosa de $NaOH$ (0,8 mL, 1M). Después de agitar durante 1 h, se añadió más disolución acuosa de HCl (0,84 mL, 1 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó la capa orgánica con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH_2Cl_2 / metanol 9:1) y HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1 % de NH_3).

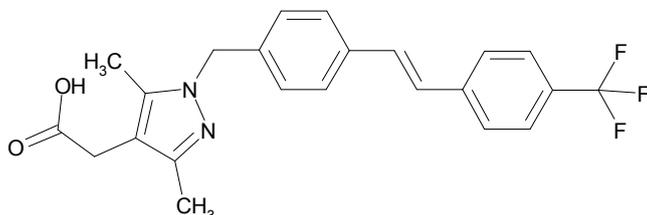
Rendimiento: 41 mg

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 413$

Tiempo de retención de HPLC: 1,56 min (método D).

Ejemplo 12.2

Ácido (3,5-dimetil-1-{4-[(E)-2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bencil}-1H-pirazol-4-il)-acético



Se desgaseó una disolución de éster metílico del ácido [1-(4-bromo-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 12.1.1, 500 mg, 1,5 mmoles), 4-(trifluorometil)estireno (0,24 mL, 1,6 mmoles) y diisopropiletilamina (0,38 mL, 2,2 mmoles) en 10 mL de dimetilformamida y se añadió acetato de $Pd(II)$ (33 mg, 0,15 mmoles) y tri(o-tolil)fosfina (45 mg, 0,15 mmoles) a la disolución en argón. Se calentó la mezcla durante 4 h a 90°C y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH_2Cl_2 /metanol 99:1). Saponificación: El éster compuesto intermedio (530 mg, 1,24 mmoles) se disolvió en 5 mL de dioxano y disolución acuosa de $NaOH$ (2,5 mL, 1 M). Después de agitación durante 1 h y dilución con agua, se añadió disolución acuosa de HCl (2,6 mL, 1 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó la capa orgánica con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH_2Cl_2 / metanol 91:9) y HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1 % de NH_3).

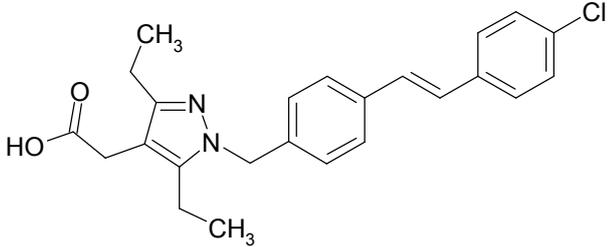
Rendimiento: 173 mg

Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 415$

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (método D).

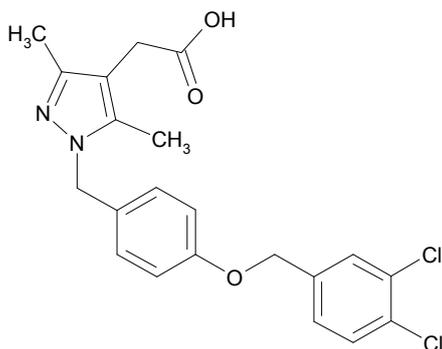
EJEMPLO DE SÍNTESIS 12.3.

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al ejemplo 12.2, empleando éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromobencil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]-acético en vez de éster metílico del ácido [1-(4-bromo-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético. Se usó el correspondiente estireno en la última etapa.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
12.3		409	1,25 min Método J

Ejemplo 13.1

Ácido {1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

5 Compuesto intermedio 13.1.1
Éster metílico del ácido 4-(3,4-dicloro-benciloxi)-benzoico

Se agitó una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (0,30 g, 2,0 mmoles), cloruro de 3,4-diclorobencilo (0,30 mL, 2,2 mmoles) y K_2CO_3 (0,41 g, 3,0 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento: 591 mg
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 311/313/315 (Cl_2)$
Tiempo de retención de HPLC: 2,33 min (método H).

15 Compuesto intermedio 13.1.2
[4-(3,4-Diclorobenciloxi)-fenil]-metanol

En atmósfera de nitrógeno se disolvió éster metílico del ácido 4-(3,4-dicloro-benciloxi)-benzoico (compuesto intermedio 13.1.1, 0,59 g, 1,90 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 mL) y se añadió gota a gota una disolución de hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 2,85 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió cuidadosamente agua gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter y se separaron las sales por filtración. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento: 470 mg
Espectro de masas ESI: $[M+H - H_2O]^+ = 265/267/269 (Cl_2)$
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (método H).

Compuesto intermedio 13.1.3
4-(4-Bromometil-fenoximetil)-1,2-diclorobenceno

A una disolución de [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-metanol (compuesto intermedio 13.1.2, 0,47 g, 1,24 mmoles) en metil terc-butil éter (10 mL), se añadió tribromuro de fósforo (1 M en diclorometano, 1,24 mL) y se calentó la mezcla a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en disolución acuosa de $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento: 366 mg
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 345/347/349/351 (Br, Cl_2)$
Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (método H).

Ejemplo 13.1

{1-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

Alquilación: A una disolución de éster terc-butílico del ácido [3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 17.1.1, 150 mg, 0,71 mmoles) en dimetilformamida (3 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (60% en aceite de parafina, 34 mg, 0,84 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió una disolución de 4-(4-bromometil-fenoximetil)-1,2-dicloro-benceno (compuesto intermedio 13.1.3, 270 mg, 0,78 mmoles) en dimetilformamida (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. Escisión del éster Se disolvió el éster compuesto intermedio bruto en diclorometano (5 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). Después de 4 h, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido trifluoroacético).

Rendimiento: 67 mg

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 419/421/423 (Cl₂)

Tiempo de retención de HPLC: 8,80 min (método E).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el Ejemplo 13.1, empleando en la etapa de alquilación los correspondientes bromobencil- o clorobencil- derivados en vez de compuesto intermedio 13.1.3.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
13.2		419 (M+H) ⁺	8,35 min método E.
13.3		399/401 (Cl) (M+H) ⁺	8,30 min método E.
13.4		351 (M+H) ⁺	6,89 min método E.
13.5		453	1,16 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
13.6		449	1,50 min Método M

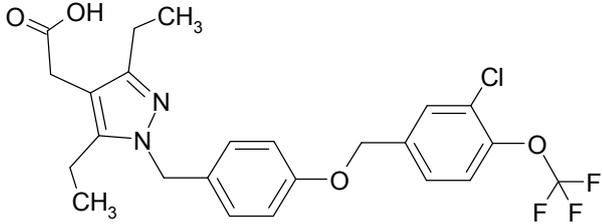
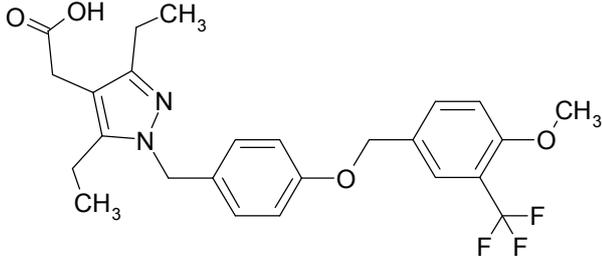
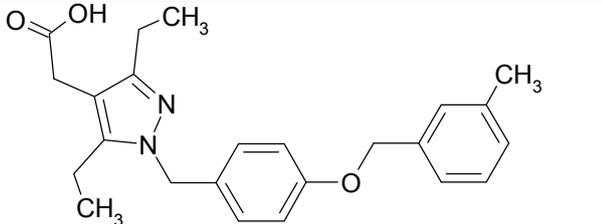
EJEMPLOS DE SÍNTESIS 13.7 – 13.13.

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el Ejemplo 13.1, empleando éster terc-butílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético en vez de éster terc-butílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético.

5

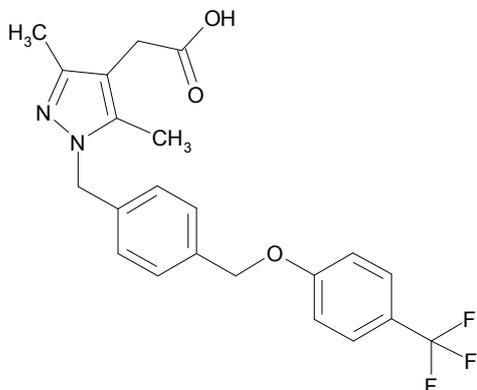
En la etapa de alquilación, se usaron los correspondientes bromobencil- o clorobencil- derivados en vez de compuesto intermedio 13.1.3.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
13.7		481	1,24 min Método J
13.8		447	1,25 min Método J
13.9		413	1,15 min Método J
13.10		447	1,80 min Método M

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
13.11		497	1,99 min Método M
13.12		477	1,16 min Método J
13.13		393	1,70 min Método M

Ejemplo 14.1

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



- 5 Compuesto intermedio 14.1.1
Éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

Se agitó una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,31 g, 1,4 mmoles), 4-hidroxi-benzotrifluoruro (0,20 g, 1,2 mmoles) y K_2CO_3 (0,26 g, 1,9 mmoles) en dimetilformamida (3 mL) a 50°C, durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 430 mg (que contiene dimetilformamida residual)
Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 311$
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (método H).

- 15 Compuesto intermedio 14.1.2
[4-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-metanol

Se preparó [4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-metanol según la preparación de compuesto intermedio 13.1.2

usando compuesto intermedio 14.1.1 en vez de compuesto intermedio 13.1.1.

Rendimiento: 340 mg
 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 283$
 Tiempo de retención de HPLC: 10,2 min (método E).

5 Compuesto intermedio 14.1.3
 4-(4-Clorometil-benciloxi)-trifluorometilbenceno

A una disolución de [4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-metanol (compuesto intermedio 14.1.2, 0,34 g, 1,2 mmoles) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (0,34 mL, 2,4 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,19 mL, 2,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 36 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida.

10 Rendimiento: 188 mg
 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 300/2$ (Cl)
 Tiempo de retención de HPLC: 12,0 min (método E).

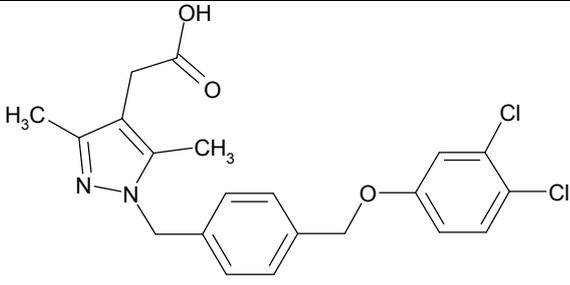
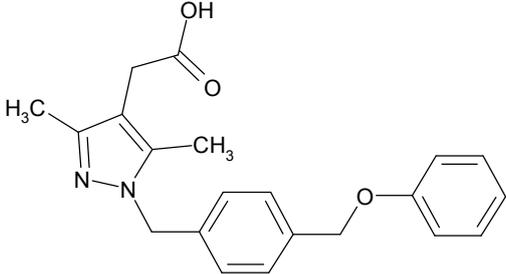
Ejemplo 14.1

15 Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

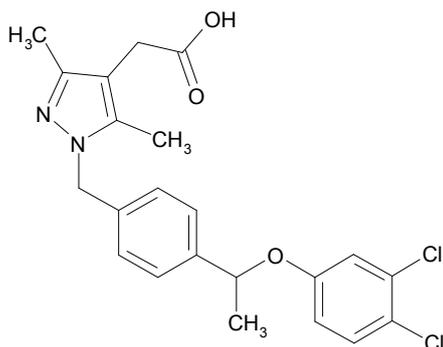
Se preparó el Ejemplo 14.1 según el procedimiento del Ejemplo 13.1, empleando en la reacción de alquilación compuesto intermedio 14.1.3 en vez de compuesto intermedio 13.1.3.

Rendimiento: 22 mg
 Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 419$
 20 Tiempo de retención de HPLC: 8,07 min (método E).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el ejemplo 14.1, empleando en la etapa de alquilación los correspondientes bromobencil- o clorobencil- derivados en vez de compuesto intermedio 14.1.3.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (método)
14.2		419/421/423 (Cl ₂) (M+H) ⁺	8,22 min método E.
14.3		351 (M+H) ⁺	6,72 min método E.

25 Ejemplo 14.4
 Ácido (1-{4-[1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-bencil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético



Compuesto intermedio 14.4.1
Éster metílico del ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico

- 5 Una disolución de ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico (2,70 g, 11,8 mmoles) en dietil éter (20 mL) y metanol (5 mL) se enfrió a 0°C y se trató con trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 11,8 mL). Después de 1 h a 0°C se retiraron los disolventes a presión reducida, se volvió a disolver el residuo en acetato de etilo (20 mL) y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida.
- Rendimiento: 3,0 g
- 10 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 243/245 (Br)
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (método F).

Compuesto intermedio 14.4.2
Éster metílico del ácido 4-[1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-benzoico

- 15 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico (compuesto intermedio 14.4.1, 0,5 g, 2,05 mmoles), 3,4-diclorofenol (0,34 g, 2,1 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,34 g, 1,0 mmol) en dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h y a 50°C durante 6 h adicionales. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida.
- Rendimiento: 480 mg
- 20 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 325/327/329 (Cl₂)
Tiempo de retención de HPLC: 3,04 min (método G)

Compuesto intermedio 14.4.3
{4-[1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-fenil}-metanol

- 25 Se preparó compuesto intermedio 14.4.3 según el procedimiento del Ejemplo 13.1.2, empleando compuesto intermedio 14.4.2.
- Rendimiento: 430 mg
- 30 Espectro de masas ESI: [M+H - H₂O]⁺ = 279/281/283 (Cl₂)
Tiempo de retención de HPLC: 1,99 min (método G)

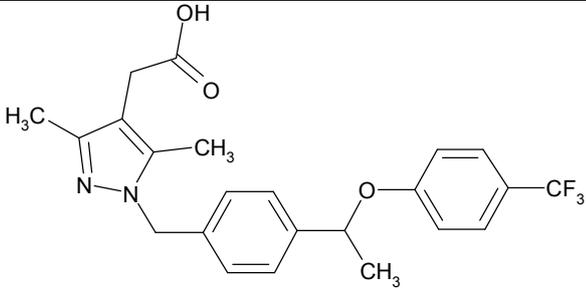
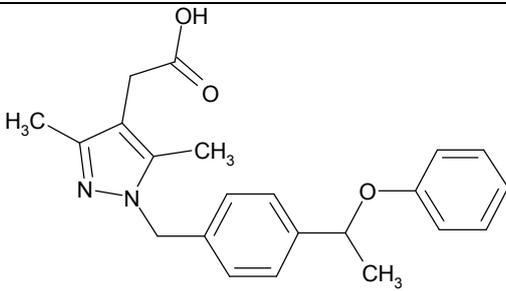
Compuesto intermedio 14.4.4
4-[1-(4-bromometil-fenil)-etoxi]-1,2-dicloro-benceno

- 35 Se preparó compuesto intermedio 14.4.4 según el procedimiento del Ejemplo 13.1.3, empleando compuesto intermedio 14.4.3.
- Rendimiento: 500 mg
- Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 360/362/364/366 (Br, Cl₂)
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (método G)

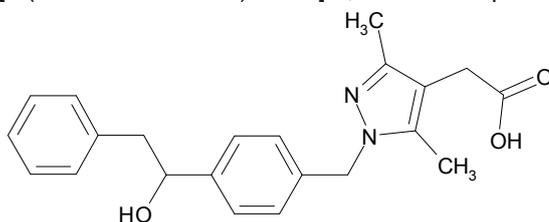
Ejemplo 14.4
Ácido (1-{4-[1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-bencil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético

- 40 Se preparó el Ejemplo 14.4 según el procedimiento del Ejemplo 13.1, empleando en la reacción de alquilación compuesto intermedio 14.4.4 en vez de 13.1.3. Se realizó la purificación por HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo en agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético).
- Rendimiento: 7 mg
- 45 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 433/435/437 (Cl₂)
Tiempo de retención de HPLC: 8,72 min (método E)

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método descrito para el ejemplo 14.4, empleando en la reacción de alquilación los correspondientes bromometil-fenilo derivados en vez de compuesto intermedio 14.4.4.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (método)
14.5		433 (M+H) ⁺	8,32 min método E.
14.6		365 (M+H) ⁺	7,00 min método E.

- 5 Ejemplo 15.1
Ácido {1-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético



- 10 Compuesto intermedio 15.1.1
Éster metílico del ácido [1-(4-formil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se calentó éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (1 g, 6,0 mmoles), 4-(bromometil)-benzaldehído (1,18 g, 6,0 mmoles) y K₂CO₃ (1,73 g, 12,5 mmoles) a reflujo 5 mL de acetonitrilo durante 12 h. Después de enfriar se filtró la mezcla y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/metanol 99:1).

- 15 Rendimiento: 1,6 g
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 287

- Compuesto intermedio 15.1.2
Éster metílico del ácido {1-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

- 20 Se disolvió éster metílico del ácido [1-(4-formil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 15.1.1, 500 mg, 1,8 mmoles) en 5 mL de tetrahidrofurano, se enfrió a -78°C y se añadió cloruro de bencilmagnesio (1,92 mL, disolución 2 M en tetrahidrofurano) a la disolución. Después de 30 min a esta temperatura, se calentó la mezcla a temperatura ambiente en 12 h y se añadió hielo y HCl acuoso 4 N a la disolución. Después de dilución con acetato de etilo, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/ metanol 98:2).

- 25 Rendimiento: 0,21 g
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 379

Ejemplo 15.1

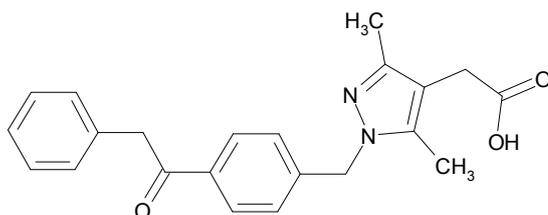
Ácido {1-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético

Se disolvió éster metílico del ácido {1-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético (compuesto intermedio 15.1.2, 110 mg, 0,29 mmoles) en 3 mL de dioxano y se añadió disolución acuosa de NaOH (0,58 mL, 1 M). Después de agitación durante 2,5 h a 60°C y dilución con agua, se añadió disolución acuosa de HCl (0,61 mL, 1 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la capa orgánica con MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. Se liofilizó el residuo.

Rendimiento: 76 mg
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 365
Tiempo de retención de HPLC: 1,23 min (método D).

Ejemplo 15.2

Ácido [3,5-dimetil-1-(4-fenilacetil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-acético

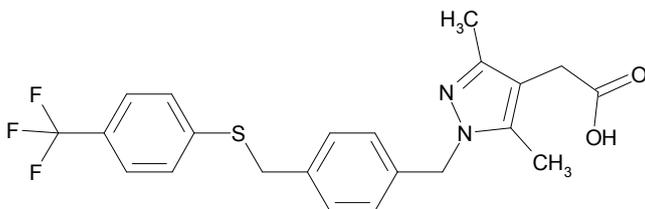


Oxidación: Se disolvió éster metílico del ácido {1-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il}-acético (compuesto intermedio 15.1.2, 100 mg, 0,26 mmoles) en 4 mL de diclorometano, se enfrió a 0°C y se añadió periodinano Dess-Martin (135 mg, 0,32 mmoles) a la disolución. Después de calentar la mezcla a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Saponificación: El éster compuesto intermedio (70 mg, 0,19 mmoles) se disolvió en 2 mL de dioxano y disolución acuosa de NaOH (0,37 mL, 1 M). Después de agitación durante 2,5 h a 60°C y dilución con agua, se añadió disolución acuosa de HCl (0,39 mL, 1 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la capa orgánica con MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH₃).

Rendimiento: 13 mg
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 363
Tiempo de retención de HPLC: 1,28 min (método D).

Ejemplo 16.1

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



Compuesto intermedio 16.1.1

Éster metílico del ácido [1-(4-hidroximetil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (3 g, 18 mmoles), alcohol 4-(clorometil) bencilico (3,59 g, 18 mmoles) y K₂CO₃ (5,18 g, 37 mmoles) se calentaron para hacerlo hervir a reflujo en 10 mL de acetonitrilo durante 3 h. Después de enfriamiento, se filtró la mezcla y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/ metanol 9:1).

Rendimiento: 4,8 g
Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 289

Compuesto intermedio 16.1.2

Éster metílico del ácido [1-(4-clorometil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

Se disolvió éster metílico del ácido [1-(4-hidroximetil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 16.1.1, 4,8 g, 16,7 mmoles) en 60 mL de diclorometano. Se añadió trietilamina (3,5 mL, 25 mmoles), seguido por adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,29 mL, 16,7 mmoles). Después de 12 h a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua, disolución acuosa de KHSO₄, agua, disolución acuosa de

NaHCO₃ y con agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida.
Rendimiento: 3,7 g bruto

Compuesto intermedio 16.1.3

Éster metílico del ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

- 5 Se añadió 4-(trifluorometil)tiofenol (0,25 mL, 1,8 mmoles) en 5 mL de dimetilformamida y K₂CO₃ (337 mg, 2,4 mmoles) a la disolución. Una disolución de éster metílico del ácido [1-(4-clorometil-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 16.1.2, 1 g, 1,6 mmoles) en dimetilformamida se añadió a la mezcla en 5 min y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y agua, se lavó la mezcla con disolución acuosa de NaOH (1 M) y con agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante MPLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/ metanol 99:1) y HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH₃).

Rendimiento: 0,26 g

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 449

Ejemplo 16.1

- 15 Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

Se disolvió éster metílico del ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético (compuesto intermedio 16.1.3, 80 mg, 0,18 mmoles) en 2 ml de dioxano y se añadió disolución acuosa de NaOH (0,36 mL, 1 M). Después de agitación durante 2,5 h a 60°C y dilución con agua, se añadió disolución acuosa de HCl (0,37 mL, 1 M). Se aisló el producto por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida.

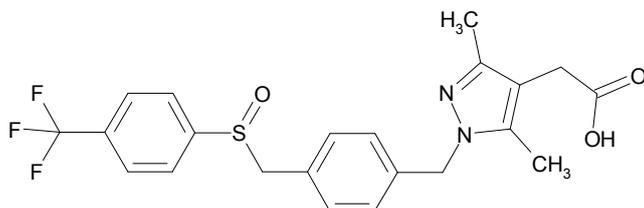
20 Rendimiento: 56 mg

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 435

Tiempo de retención de HPLC: 1,51 min (método D).

Ejemplo 16.2

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



25

Compuesto intermedio 16.2.1

Éster metílico del ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

- 30 Se disolvió éster metílico del ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético (compuesto intermedio 16.1.3, 170 mg, 0,38 mmoles) en 3 mL de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (79 mg, 0,45 mmoles), a 5°C. Después de 1 h a esa temperatura, se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 120 mg

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 465

35 Ejemplo 16.2

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

- 40 Se disolvió éster metílico del ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético (compuesto intermedio 16.2.1, 60 mg, 0,13 mmoles) en 2 mL de dioxano y 1 mL de agua y se añadió disolución acuosa de NaOH (0,26 mL, 1 M). Después de agitación durante 1 h a 60°C y dilución con agua, se añadió disolución acuosa de HCl (0,39 mL, 1 M). Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida.

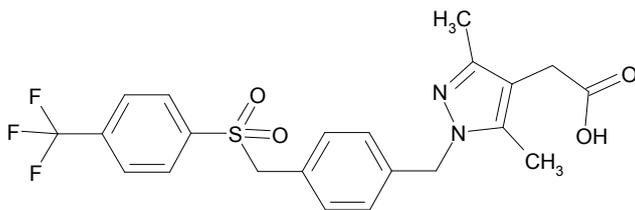
Rendimiento: 52 mg

Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 451

Tiempo de retención de HPLC: 1,25 min (método D).

45 Ejemplo 16.3

Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético



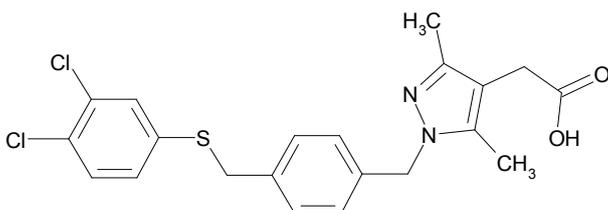
Oxidación: Se disolvió éster metílico del ácido {3,5-dimetil-1-[4-(4-trifluorometil-bencenosulfinilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-il]-acético (compuesto intermedio 16.2.1, 60 mg, 0,13 mmoles) en 3 mL de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (26,8 mg, 0,16 mmoles) a 5°C. Después de 1 h a esa temperatura, se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se evaporó a presión reducida. Saponificación: El éster compuesto intermedio (50 mg, 0,1 mmoles) se disolvió en 2 mL de dioxano y se añadió 1 mL de agua y disolución acuosa de NaOH (0,37 mL, 1 M). Después de agitación durante 1 h a 60°C y dilución con agua, se añadió disolución acuosa de HCl (0,65 mL, 1 M). Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 35 mg
 Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 467
 Tiempo de retención de HPLC: 1,25 min (método D).

Los siguientes ejemplos 16.4, 16.5, 16.6 se prepararon según los métodos descritos para los ejemplos 16.1, 16.2, 16.3 y los correspondientes compuestos intermedios usando 3,4-diclorotiofenol como material de partida.

Ejemplo 16.4

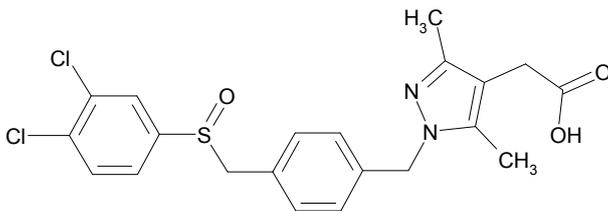
Ácido {1-[4-(3,4-dicloro-fenilsulfanilmetil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético



Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 435/437/439
 Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (método D).

Ejemplo 16.5

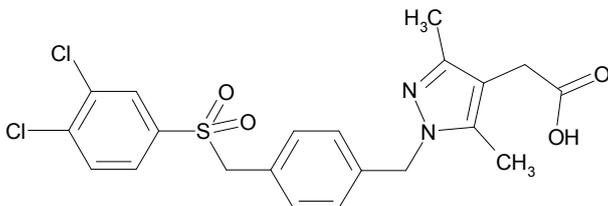
Ácido {1-[4-(3,4-dicloro-bencenosulfinilmetil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético



Espectro de masas ESI: [M+H]⁺ = 451/453/455
 Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (método D).

Ejemplo 16.6

Ácido {1-[4-(3,4-dicloro-bencenosulfonylmetil)-bencil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético



Espectro de masas ESI: $[M+H]^+ = 467/469/471$
 Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (método D).

EJEMPLO DE SÍNTESIS 17.1 – 17.2.

Compuesto intermedio 17.1.1

5 Éster etílico del ácido {1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il}-acético

A una disolución de éster etílico del ácido 4-oxo-3-propionil-hexanoico (500 mg) (preparación análoga a la de 4-oxo-3-propanoilhexanoato de 1,1-dimetiletilo en la patente internacional WO2007/141267) en metanol (20 mL) a temperatura ambiente se añadió [1-(4-bromo-fenil)-etil]-hidrazina (0,75 g). Después de agitación durante la noche, se añadió agua y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar 792 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,58 min (Método D), espectro de masa ESI: (Br) $[M]^+ = 393/395$.

Ejemplo 17.1.

15 A una disolución agitada desgaseada de compuesto intermedio 17.1.1 (200 mg) en tolueno (2 mL) se añadió 4-trifluorometilbenzamida (0,15 g), K_3PO_4 (248 mg), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (11 mg), yoduro de cobre (15 mg) y se calentó la reacción a 100°C. Después de 3 días, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar 140 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,54 min (Método D), espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 502$. Saponificación: Se trató una disolución del éster compuesto intermedio en metanol (5 mL) con disolución acuosa de NaOH (4 M, 0,5 mL).

20 Después de 18 h, se neutralizó la mezcla de reacción, se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo restante mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH_3). Rendimiento: 46 mg.

Compuesto intermedio 17.2.1.

Ácido 4-[1-(4-etoxicarbonilmetil-3,5-dietil-pirazol-1-il)-etil]-benzoico

25 A una disolución de compuesto intermedio 17.1.1 (200 mg) en dioxano (0,35 mL) en un vial de microondas se añadió complejo de molibdeno hexacarbonilo (68 mg), catalizador de Hermann (25 mg), diisopropilamida (175 μ L) y agua (0,73 mL). Se calentó la mezcla en el reactor de microondas a 130°C durante 30 min. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió agua y se filtró la suspensión. Se concentró el líquido filtrado y se purificó sobre HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo en metanol en agua + 0,13% de TFA) para proporcionar 123 mg del compuesto del título.

Ejemplo 17.2.

35 A una disolución agitada de compuesto intermedio 17.2.1. (123 mg) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió diisopropilamida (0,15 mL) y TBTU (0,22 g). Después de 20 min, se añadió p-trifluoroanilina (0,061 g) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró. Se purificó el residuo sobre MPLC de fase normal (gradiente de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar 145 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,58 min (Método D), espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 502$. Saponificación: Se trató una disolución del éster compuesto intermedio en metanol (5 mL) con disolución acuosa de NaOH (4 M, 0,6 mL).

40 Después de 18 h, se neutralizó la mezcla de reacción, se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo restante mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de metanol en agua + 0,1% de NH_3). Rendimiento: 46 mg.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (método)
17.1		474	1,09 min Método J

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (método)
17.2		474	1,16 min Método J

EJEMPLO DE SÍNTESIS 18.1.

Compuesto intermedio 18.1.1

5-Bromo-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina

- 5 A una disolución agitada de (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (500 mg) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente, se añadió terc-butil-cloro-dimetil-silano (0,48 g) e imidazol (0,36 g). Después de agitación durante la noche, se añadió acetato de etilo seguido de agua y se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar 800 mg del compuesto del título. Espectro de masas ESI: $[M]^+$ = 302.

10 Compuesto intermedio 18.1.2

N-[6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-il]-3,4-dicloro-benzamida

- 15 A una disolución agitada desgaseada de compuesto intermedio 18.1.1 (2 g) en tolueno (5 mL) se añadió 3,4-diclorobenzamida (1,51 g), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (141 mg), y K_3PO_4 (3,2 g) y yoduro de cobre (189 mg) y se calentó la reacción a 100°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Esto se extrajo 3 veces con acetato de etilo y se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró. Se purificó el residuo sobre MPLC de fase normal (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 1,34 g del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,64 min (Método K), espectro de masas ESI: $[M]^+$ = 411.

20 Compuesto intermedio 18.1.3

3,4-dicloro-N-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-benzamida

- 25 A una disolución agitada de compuesto intermedio 18.1.2 (0,34 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió fluoruro de tetrabutil-amonio (1,24 mL) gota a gota. Después de agitación durante la noche, se añadió agua. Esto se extrajo 3 veces con acetato de etilo y se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar 1,17 g del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,34 min (Método K), espectro de masas ESI: $[M]^+$ = 297.

Compuesto intermedio 18.1.4

3,4-dicloro-N-(6-clorometil-piridin-3-il)-benzamida

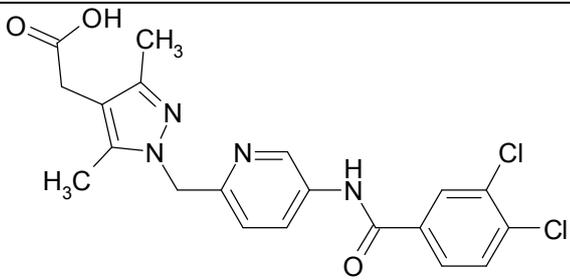
- 30 A una disolución de compuesto intermedio 18.1.3 (200 mg) en CH_3CN (5 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de tionilo (0,15 mL) y DMF (unas gotas) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió hielo/agua cuidadosamente y se extrajo la reacción 3 veces con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró. Se purificó el residuo sobre MPLC de fase normal (gradiente de etilo acetato en ciclohexano) para proporcionar 209 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (Método P), espectro de masas ESI: $[M]^+$ = 315.

Ejemplo 18.1

- 35 A una disolución de éster terc-butilico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (150 mg) (preparación según la patente internacional WO2007/141267) en DMF (2 mL) en un vial de microondas se añadió compuesto intermedio 18.1.4 (248 mg), K_2CO_3 (148 mg) y unos cristales de yoduro de sodio. Esto se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara a ta, se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo 3 veces. Se separó la capa orgánica; se lavó con agua y disolución de salmuera, después se secó y se concentró. Se purificó el residuo sobre MPLC de fase normal (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 176 mg de un sólido. Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (Método K), espectro de masas ESI:
- 40

$[M]^+ = 1,52$. Hidrólisis: una disolución del éster compuesto intermedio en DCM (5 mL) se trató con TFA (0,44 ml). Después de 18 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y esto se extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se trituró con dietil éter para producir 24 mg del compuesto del título.

5

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (método)
18.1		433	1,09 min Método K

EJEMPLOS DE SÍNTESIS 19.1 – 19.4.

Compuesto intermedio 19.1.1
Naftalen-2-il-metanotiol

- 10 A una disolución agitada de 2-(bromometil)naftaleno (10 g) en etanol (40 mL) se añadió tiourea (3,79 g) y se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo. Después de 6 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo, se separó por filtración el precipitado y se lavó con etanol enfriado con hielo. Esto se añadió después a una disolución de NaOH (25%, 30 mL) y se calentó para hacerla hervir a reflujo. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (200 mL). Se extrajo la mezcla con dietil éter 3 veces, se separó la fase orgánica, se
- 15 se secó y se concentró para proporcionar 5 g del compuesto del título.
Espectro de masas ESI: $[M-H]^- = 173$.

Compuesto intermedio 19.1.2
Éster metílico del ácido [1-(4-bromo-bencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-acético

- 20 A una disolución de éster metílico del ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (30,7 g) (preparación según la patente internacional WO2007/141267) en CH_3CN (500 mL) se añadió K_2CO_3 (43,5 g) y bromuro de 4-bromobencilo (38,6 g) y la reacción se calentó para hacerla hervir a reflujo. Después de 15 h, la reacción se enfrió y se filtró, el líquido filtrado se concentró después. El residuo se recrystalizó en ciclohexano para producir 37,3 g del compuesto del título.

25 Compuesto intermedio 19.1.3
Ácido {3,5-dimetil-1-[4-(naftalen-2-ilmetilsulfanil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-acético

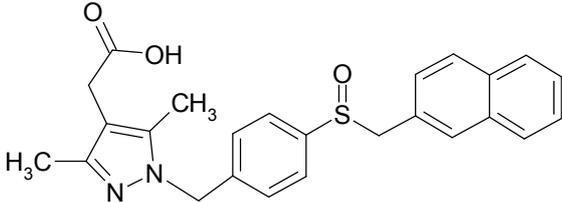
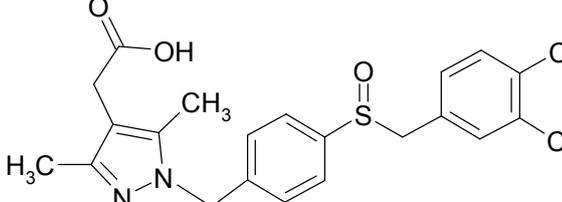
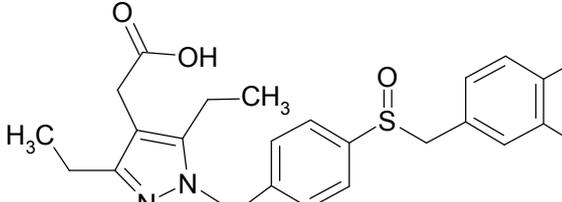
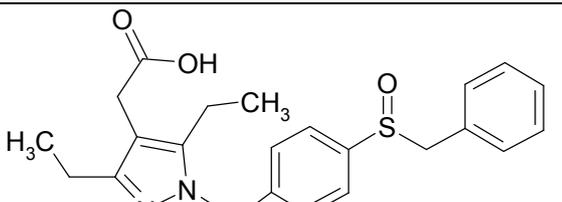
- 30 A una disolución de compuesto intermedio 19.1.2 (5,4 g) en NMP (2 mL) en un vial de microondas se añadió compuesto intermedio 19.1.1 (2,8 g) y metóxido de sodio (1,7 g). Esto se calentó a 220°C en un reactor de microondas durante 3 h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua y se neutralizó la reacción con ácido acético glacial. Se separó por filtración el precipitado y se lavó el sólido con acetona y diisopropil éter. Se concentró el líquido filtrado para dar 170 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (Método D), espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 417$.

Ejemplo 19.1

- 35 A una disolución agitada de compuesto intermedio 19.1.3 (170 mg) en diclorometano (10 mL) a 0°C, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (77 mg). Después de 2 h, se concentró la reacción y se purificó el residuo por HPLC (Método Q). Esto proporcionó 10 mg del compuesto del título.

Los Ejemplos 19.2 – 19.4 se prepararon de manera análoga al ejemplo 19.1, preparando los tioles arilmetano requeridos de los bromuros correspondientes y empleando éster metílico del ácido 3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético en vez de éster metílico del ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acético en el caso de los ejemplos 19.3 y 19.4.

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (método)
---------	------------	--------------	--------------------------------

Ejemplo	Estructura	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (método)
19.1		433	0,93 min Método J
19.2		451	0,93 min Método J
19.3		479	1,01 min Método J
19.4		411	0,88 min Método J

Métodos HPLC:

Método A:

HPLC-MS: Detector de series de diodos Waters 2996, HPLC Alliance 2790/2695, Waters ZMD

5 Fase móvil:

A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%

B: metanol con ácido trifluoroacético al 0,1%

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
	0,00	95	5	1,50
10	2,00	0	100	1,50
	2,50	0	100	1,50
	2,60	95	5	1,50
	2,90	95	5	1,50

Columna: Waters Sunfire C 18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm (temperatura de la columna: constante a 40°C)

15 Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-500 nm.

Método B:

HPLC-MS: Agilent 1100

Fase móvil:

A: agua con 0,032 % de NH₄OH

20 B: metanol

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
--	---------------	----	----	------------------

ES 2 545 865 T3

	0,00	95	5	1,50
	2,00	0	100	1,50
	2,50	0	100	1,50
	2,60	95	5	1,50
5	2,90	95	5	1,50

Columna: XBridge C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm (temperatura de columna: constante a 40°C)

Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-500 nm.

Método C:

HPLC-MS-1 y HPLC-MS-2:

10 Detector de series de diodos Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 996/2996

Fase móvil:

A: agua con NH₃ al 0,10%

B: metanol

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
15	0,00	95	5	4,00
	0,20	95	5	4,00
	1,60	0	100	4,00
	1,90	0	100	4,00
	2,00	0	100	0,30

20 Columna: Waters XBridge™ C18 3,5 µm, 4,6 x 20 mm ISTM

(temperatura de la columna: constante a 40°C)

Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-400 nm.

Método D

HPLC-MS-1 y HPLC-MS-2:

25 Detector de series de diodos Waters 996/2996, Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC

Fase móvil:

A: agua con ácido trifluoroacético al 0,10%

B: metanol

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
30	0,00	95	5	4,00
	0,20	95	5	4,00
	1,60	0	100	4,00
	2,10	0	100	4,00

35 Columna: Waters XBridge™ C18 3,5 µm, 4,6 x 20 mm ISTM

(temperatura de la columna: constante a 40°C)

Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-400 nm.

Método E

Instrumento: HPLC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, cuadrupolo individual MSQ

Columna: Synergi Hydro RP80A, 4 µm, 4,6 x 100 mm

40 Fase móvil: A = 90% H₂O + 10% H₃CCN + NH₄COOH 10 mM

B = 90% H₃CCN + 10% H₂O + NH₄COOH 10 mM

Caudal: 1.200 µL/min

Gradiente: A (100%) durante 1,5 min., después a B (100%) en 10 min, soportado durante 3 min.

45 Detección: UV, 254 nm

Detección: Finnigan MSQ, cuadrupolo

Fuente de iones: APCI

Intervalo de exploración: 110-900

Método F

50 Instrumento: LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD, cuadrupolo ZQ.

ES 2 545 865 T3

Columna: Gemini C 18, 3 μ m, 4,6x50 mm
 Fase móvil: A = 90% H₂O+F₃CCO₂H al 0,1% + H₃CCN al 10%
 B = H₃CCN

5 Caudal: 1.300 μ L/min
 Gradiente: A/B(70:30), después a A/B (10:90) en 3,50 minutos, sostenidos durante 1 minuto
 Detección: UV, 254 nm
 Detección: Waters ZQ, Cuadripolo
 Fuente de iones: ESI
 Intervalo de exploración: 120-900

10 Método G
 Instrumento: LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD, cuadripolo ZQ.
 Columna: Gemini C18, 3 μ m, 4,6x50 mm
 Fase móvil: A = 90% H₂O+F₃CCO₂H al 0,1% + H₃CCN al 10%
 B = H₃CCN

15 Caudal: 1.300 μ L/min
 Gradiente: A/B(50:50), después a A/B (10:90) en 3,50 minutos, sostenidos durante 1 minuto
 Detección: UV, 254 nm
 Detección: Waters ZQ, Cuadripolo
 Fuente de iones: ESI
 Intervalo de exploración: 120-900

20 Método H:
 Instrumento: LC/MS Waters Acquity SQD UPLC System.
 Columna: BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
 Fase móvil: A = 90% H₂O+F₃CCO₂H al 0,1% + H₃CCN al 10%
 B = H₃CCN

25 Caudal: 480 μ L/min
 Gradiente: A/B(70:30), después a A/B (10:90) en 1,2 minutos, sostenidos durante 0,46 minutos
 Detección: UV, 254 nm
 Detección: Waters SQD, Cuadripolo
 Fuente de iones: ESI
 Intervalo de exploración: 120-900

Método J HPLC

HPLC-MS: Waters LCTclassic MS, Agilent HP1200, Detector de series de diodos Waters 2996
 Columna: Supelco Ascentis Express C18_2, 1x30 mm, 2,7 μ m (temperatura de columna: constante a 60°C)
 Fase móvil: A: acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,08%
 B: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
	0,00	2	98	1,50
	0,20	2	98	1,50
40	1,70	100	0	1,50
	1,90	100	0	1,50
	2,00	2	98	1,50

Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-500 nm.

Método K HPLC

45 HPLC-MS: Waters 2695 HPLC, ZQ MS, detector de series de diodos 2996, automuestreador 2695
 Columna: Waters XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m (temperatura de columna: constante a 60°C)
 Fase móvil: A: agua con NH₃ al 0,1%
 B: agua con NH₃ al 0,1%

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
	0,00	95	5	4,0
	0,20	95	5	4,0
50	1,50	0	100	4,0
	1,75	0	100	4,0

Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-400 nm.

ES 2 545 865 T3

Método L HPLC

HPLC-MS: Agilent 1200 HPLC, 6140 Quadropole MS, Detector de series de diodos 1200
 Columna: Waters XBridge C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm (temperatura de columna: constante a 40°C)
 Fase móvil: A: agua con NH₃ al 0,2%
 B: agua con NH₃ al 3%

	tiempo en min	%A	%B	Caudal en ml/min
5	0,00	95	5	1,3
	0,20	95	5	1,3
	2,20	5	95	1,3
10	2,30	5	95	1,3
	2,40	0	100	1,3
	2,60	0	100	1,3

Detección por detector de series de diodos a longitud de onda 210-500 nm.

Método M HPLC

15 HPLC: Acquity UPLC/MS Waters, Waters PDA (barrido total), Waters ELSD, Waters SQD
 Columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
 Fuente de iones: ESI
 Fase móvil: A = (NH₄COOH 5 mM) + CH₃CN al 10%
 B = CH₃CN + agua al 10%
 20 Caudal: 700 µL/min
 Gradiente: de A/B (100/0 %) a A/B (0/100 %) en 2,4 min, después A/B (0/100 %) durante 0,3 min

Método N HPLC

25 HPLC: Waters Acquity, MS: SQD
 Columna: XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm (temperatura de columna: constante a 60°C)
 Fase móvil: A: agua con ácido trifluoroacético al 0,13%
 B: metanol con TFA al 0,08%

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
	0,00	99	1	1,3
	0,05	99	1	1,3
30	0,35	0	100	1,3
	0,50	0	100	1,3

Método P HPLC

35 HPLC: Waters Alliance, MS: ZQ
 Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm (temperatura de columna: constante a 60°C)
 Fase móvil: A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%
 B: metanol con ácido trifluoroacético al 0,1%

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
	0,00	95	5	4,0
	0,20	95	5	4,0
40	1,50	0	100	4,0
	1,90	0	100	4,0
	2,00	95	5	4,0

Método Q HPLC

45 HPLC-MS Preparativa Gilson
 Columna: Septeck 100 g.
 Fase móvil: A: agua con ácido trifluoroacético al 0,13%
 B: metanol

	tiempo en min	%A	%B	caudal en ml/min
	0,00	95	5	80,0
50	1,30	95	5	165,0
	8,90	2	98	165,0
	10,00	2	98	165,0

10,50	95	5	165,0
11,80	95	5	165,0

ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 5 Los compuestos de fórmula (I) según la invención se ensayaron usando los siguientes métodos de ensayo biológicos para determinar su capacidad para desplazar PGD₂ del receptor de CRTH2 y para su capacidad para antagonizar los efectos funcionales de PGD₂ en los receptores de CRTH2 en un sistema completo.

PREPARACIÓN DE MEMBRANAS DE RECEPTOR DE CRTH2 Y ENSAYO DE UNIÓN DE RADIOLIGANDO

- 10 La unión de antagonistas de CRTH2 se determina usando membranas preparadas a partir de células de ovario de hámster chino (células CHO-K1) transinfectadas con el receptor de CRTH2 humano (células CHO-K1-hCRTH2, Perkin Elmer, Cat No ES-561-C). Para producir membranas de células se cultivan las células CHO-K1-hCRTH2 en suspensión en medio CHO SFMII enriquecido con 400 µg/ml G418. Se cosecharon las células por centrifugación a 300 g durante 10 min a temperatura ambiente. Se resuspendió el gránulo de células en Disolución Salina de Tampón de Fosfato (PBS) incluyendo una mezcla de inhibidor de proteasas (Complete, Roche) y se ajustó a una concentración de 10E7 células/ml. Se rompieron las células CHO-K1-hCRTH2 por descomposición de nitrógeno para obtener la preparación de la membrana. Se retiraron partículas celulares por centrifugación (500 g a 4°C, 30 min) y se transfirió el sobrenadante a tubos frescos seguido por una segunda centrifugación a 40.000 g durante 1 h a 4 °C para sedimentar las membranas. Se suspendieron las membranas en tampón de incubación SPA (Tris HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, AEDT 1 mM, pH 7,4) sin albúmina de suero bovino, homogenizado haciéndolo pasar por una aguja de un solo uso (Terumo, 23Gx1") y se almacenó en alícuotas a -80 °C.

- 20 El ensayo de unión del receptor de CRTH2 se realizó en un formato de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) con el radioligando [³H]-PGD₂ (Perkin Elmer, NET616000MC). De nuevo se homogenizan membranas de células CHO-K1-hCRTH2 haciéndolo pasar por una aguja de un solo uso (Terumo, 23Gx1") y se diluyó en tampón de incubación SPA en concentraciones adecuadas (0,5 –10 µg proteína/pozo). El ensayo SPA se fija en placas de microtítulo de 96 pozos (Perkin Elmer, CatNo. 6005040) en tampón de incubación SPA con un volumen final de 200 µl por pozo y concentración final de Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, AEDT 1 mM pH 7,4, albúmina de suero bovino al 0,1%). La mezcla de ensayo de SPA contenía 60 µl de la suspensión de membrana, 80 µl de perlas de PVT recubiertas con Aglutinina de Germen de Trigo (GE Healthcare, RPNQ-0001) 0,3 mg/pozo), 40 µl de [3H]-PGD₂ diluida en tampón de SPA a una concentración final de 1 nM (50 000 dpm) y 20 µl del compuesto de ensayo (disuelto en dimetilsulfóxido). La mezcla de ensayo de SPA se incubó durante 3 h a temperatura ambiente.
- 30 Se determinó la radiactividad unida con un contador de centelleo (Micro Beta Trilux, Wallac). Se determina la unión de [³H]-PGD₂ a membranas de células CHO-K1-hCRTH2 en ausencia (unión total, Bo) y presencia (unión no específica, NSB) de PGD₂ no marcado (1 µM, Cayman Chemical, Cat N° 12010) o un antagonista de referencia de CRTH2 (10 µM CAY10471, Cayman Chemical, Cat N° 10006735).
- 35 La determinación de la afinidad de un compuesto de ensayo se calcula por sustracción de la unión inespecífica (NSB) de la unión total (Bo) o de la unión en presencia del compuesto de ensayo (B) a una concentración dada de compuesto. El valor de NSB se ajusta a una inhibición de 100%. El valor de Bo-NSB se ajustó a una inhibición de 0%.

- 40 Los valores de % de inhibición se obtuvieron a una concentración de compuesto definida, por ejemplo, a 1 µM el % de inhibición del compuesto de ensayo se calculó mediante la fórmula $100 - ((B - NSB) * 100 / (Bo - NSB))$. Los valores de % de inhibición superiores al 100% se basan en la varianza del ensayo.

La constante de disociación K_i se calculó por ajuste iterativo de los datos experimentales obtenidos a varias concentraciones de compuesto en un intervalo de dosificación de 0,1 a 30 000 nM usando el programa basado en la ley de acción de masas "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

PROTOCOLO DE ENSAYO FUNCIONAL DE CRTH2 CAMP

El ensayo se realiza en células CHO-K1-hCRTH2. Se genera mediante estimulación de las células con Intracelular cAMP con Forskolina 10 μM , un activador de adenilato ciclasa. Se añade PGD2 para activar el receptor de CRTH2 con resultados en la atenuación de la generación de cAMP inducida por forskolina. Se ensaya en los compuestos de ensayo su capacidad para inhibir la atenuación mediada por PGD2 de la generación de cAMP inducida por forskolina en células CHO-K1-hCRTH2.

Se cultivan células CHO-K1-hCRTH2 en frascos rotativos en medio CHO SFMII enriquecido con 400 $\mu\text{g/ml}$ G418. Se cosechan las células por centrifugación a 300 g durante 10 min a temperatura ambiente. Se lava el gránulo de células y se suspende en PBS. Se ajustan las células a una concentración final de 4×10^6 células/ mL.

Se diluyen compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido y se ensayaron a diversas concentraciones de compuesto por un intervalo de dosis de 0,1 a 3.000 nM.

Los niveles de cAMP se determinan por un ensayo AlfaScreen cAMP (Perkin Elmer Cat N^o. 6760625M) en optiplacas de 384 pocillos (PerkinElmer, Cat N^o. 6007290) con un volumen de ensayo total de 50 μL . 10 μL de células (40.000 células por pocillo) se incuban durante 30 min a 37 °C con 10 μL de una mezcla de estimulación que contiene una concentración final de Forskolina 10 μM , PGD2 30 nM, IBMX 0,5 mM, HEPES 5 mM, tampón 1xHBSS, BSA al 0,1%, se ajusta al pH 7,4 y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. Después de eso, se añaden 30 μL de una lisis y mezcla de detección que contiene perlas de donador SA, cAMP biotinilado, perlas aceptoras anti-cAMP, Tween-20 al 0,3%, HEPES 5 mM, BSA al 0,1%, se ajusta a pH 7,4. Después de 2 h de tiempo de incubación se lee la señal AlfaScreen en un instrumento AlfaQuest-HTS. Los valores CI_{50} se calcularon usando el programa informático Prism.

OTROS PROTOCOLOS DE ENSAYO FUNCIONALES DE CRTH2

La capacidad de los compuestos ensayados para antagonizar los efectos funcionales de PGD2 en el receptor CRTH2 también se puede demostrar por metodología conocida en la técnica, tal como por un ensayo de unión de células completas, un ensayo GTP γ S, un ensayo BRET, un ensayo de acumulación de fosfato de inositol, un ensayo de expresión de superficie de células CRTH2, un ensayo de afluencia de Ca^{2+} , un ensayo de fosforilación de ERK, un ensayo de migración de células, un ensayo de cambio de forma de eosinófilos, un ensayo de desgranulación de células Th2 o un ensayo de activación de basófilos, como se describió por Mathiesen et al., Mol Pharmacol. 2005, 68: 393-402; Mimura et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314: 244-51; Sandham et al., Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17: 4347-50; Sandham Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 4794-8; Crosignani et al., J Med Chem, 2008, 51: 2227-43; Royer et al., Eur J Clin Invest, 2008, 38: 663-71; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21: 621-32; Sugimoto et al., Pharmacol Exp Ther, 2003, 305: 347-52; Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312: 627-34; Xue et al., J Immunol, 2005, 175: 6531-6.

Las líneas celulares para expresión del receptor de CRTH2 incluyen las que expresan de manera natural el receptor de CRTH2, tales como células AML14.3D10 y NCI-H292 (Sawyer et al., Br J Pharmacol, 2002, 137: 1163-72; Chiba et al., Int Arch Allergy Immunol, 2007, 143 Supl 1: 23-7), las inducidas para expresar el receptor de CRTH2 por adición de productos químicos, tales como HL-60 o AML14. Células 3D10 tratadas con, por ejemplo, ácido butírico (Sawyer et al., Br J Pharmacol, 2002, 137: 1163-72) o una línea celular lograda para expresar un receptor de CRTH2 recombinante, tales como células L1.2, CHO, HEK-293, K562 o CEM (Liu et al., Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 6840-4; Sugimoto et al., Pharmacol Exp Ther, 2003, 305: 347-52; Hata et al., Mol Pharmacol, 2005, 67: 640-7; Nagata et al., FEBS Lett, 1999, 459: 195-9).

Finalmente, las células sanguíneas o de tejidos, por ejemplo eosinófilos sanguíneos periféricos humanos aislados usando métodos como se describió por Hansel et al., J Immunol Methods, 1991, 145, 105-110 o células Th2 humanas aisladas y tratadas como se describió por Xue et al., J Immunol, 2005, 175: 6531-6 o basófilos humanos aislados y caracterizados como se describió por Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312: 627-34 se pueden utilizar en tales ensayos.

En particular, los compuestos de la presente invención presentan actividad en la unión al receptor de CRTH2 en los ensayos mencionados e inhiben la activación de CRTH2 por ligandos CRTH2. Como se usa en la presente memoria, "actividad" se desea que signifique un compuesto que demuestra una inhibición de 50% a 1 μM o mayor en la inhibición o un valor de $K_i < 1 \mu\text{M}$, cuando se mide en los ensayos mencionados. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como inhibidores de la actividad del receptor CRTH2. Las actividades antagonistas de compuestos seleccionados se muestran en la tabla 1 a continuación.

ES 2 545 865 T3

Tabla 1

Ejemplo	CPTH2 Ki (nM)	Ejemplo	CPTH2 Ki (nM)	Ejemplo	CPTH2 Ki (nM)
1.1	2,9	2.27	4,3	7.6	1,2
1.2	16,3	2.28	17,1	7.7	3,4
1.3	30,8	2.29	6,3	7.8	0,8
1.4	7,7	2.30	5,8	7.9	2,5
1.5	12,9	2.31	5,0	7.10	5,5
1.6	3,5	2.32	2,6	7.11	0,9
1.7	2,5	2.33	0,8	7.12	4,7
1.8	2,6	2.34	4,3	7.13	1,3
1.9	28,3	2.35	11,6	7.14	1,6
1.10	7,4	2.36	0,7	7.15	0,6
1.11	2,7	2.37	0,4	7.16	3,5
1.12	12,9	2.38	1,0	7.17	1,1
1.13	4,0	2.39	1,6	7.18	2,4
1.14	1,1	2.40	0,2	7.19	5,8
1.15	0,2	2.41	0,2	7.20	2,2
1.16	3,9	2.42	0,1	7.21	1,9
1.17	2,5	2.43	17,4	8.1	1.664,4
1.18	17,9	2.44	10,2	8.2	124,7
1.19	16,2	2.45	8,9	8.3	3.760,8
1.20	29,3	2.46	0,6	8.4	26,1
1.21	80,2	2.47	0,1	8.5	427,1
1.22	3.319	2.48	1,8	8.6	125,5
1.23	5,7	2.49	0,6	8.7	668,6
1.24	553	2.50	0,1	9.1	1.480,3
1.25	3,1	2.51	3,5	9.2	24,5
1.26	36,0	2.52	0,5	9.3	8,7
1.27	9,3	2.53	0,2	9.4	18,6
1.28	12,4	2.54	0,1	9.5	13,7
1.29	2,5	2.55	21,6	9.6	3
1.30	14,6	2.56	27,8	9.7	7,5
1.31	18,9	2.57	19,3	9.8	31
1.32	32,5	2.58	24,6	9.9	19,4
1.33	29,8	2.59	17,4	9.11	7,1
1.34	4,0	2.60	4,2	9.10	39,1
1.35	44,6	3.1	3,8	9.12	4,8
2.1	0,2	3.2	785,7	9.13	0,9
2.2	1,1	3.3	0,3	9.14	3,1
2.3	3,4	3.4	0,5	9.15	32
2.4	1,3	3.5	16,8	9.16	6,7
2.5	0,75	3.6	14,9	9.17	34,9
2.6	0,25	3.7	0,6	9.18	24,9
2.7	12,9	3.8	28,6	9.19	30,5
2.8	1,3	3.9	0,1	9.20	38,0
2.9	1,8	3.10	5,2	9.21	7,8
2.10	0,8	3.11	3,5	9.22	15,6
2.11	1,2	3.12	0,1	9.23	4,0
2.12	2,3	3.13	4,7	9.24	49,1
2.13	2,9	3.14	8,9	9.25	32,1
2.14	0,2	4.1	16,8	9.26	39,4
2.15	1,4	5.1	43,9	9.27	0,5
2.16	23,9	5.2	33,7	9.28	10,4
2.17	0,7	5.3	30,6	10.1	2,6
2.18	2,8	5.4	230,2	10.2	742
2.19	5,8	6.1	437,8	10.3	16,1
2.20	13,9	6.2	311,4	10.4	21,6
2.21	0,5	6.3	261,1	10.5	27,8
2.22	1,9	7.1	406,6	11.1	29,4
2.23	6,1	7.2	161,6	12.1	127,0
2.24	2,8	7.3	13,5	12.2	56,3
2.25	46,6	7.4	2,2	12.3	12,3
2.26	3,6	7.5	0,3	13.1	30

ES 2 545 865 T3

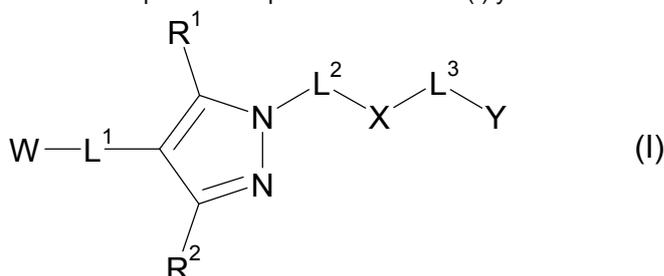
Ejemplo	CRTH2 Ki (nM)
13.2	1,070
13.3	619
13.4	325
13.5	36,0
13.6	28,9
13.7	4,8
13.8	15,5
13.9	39,1
13.10	19,6
13.11	48,8
13.12	5,0
13.13	49,9

Ejemplo	CRTH2 Ki (nM)
14.1	1.532
14.2	43
14.3	742
14.4	29
14.5	253
14.6	428
15.1	785
15.2	552
16.1	992
16.2	324
16.3	2.288
16.4	875

Ejemplo	CRTH2 Ki (nM)
16.5	325
16.6	853
17.1	0,1
17.2	4,3
18.1	1,6
19.1	43,5
19.2	12,0
19.3	12,2
19.4	48,8

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de pirazol de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



5 en la que:

W se selecciona de hidroxicarbonilo y $-C(O)-NH-S(O)_2-R^a$, en la que R^a se selecciona de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , ciclopropilo, fenilo y toliilo;

L^1 es metileno que está no sustituido o porta 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ;

10 L^2 es metileno está no sustituido o porta 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente entre sí de alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_8 o dos de dichos radicales unidos al mismo átomo de carbono de L^2 junto con dicho átomo de carbono forman un anillo de 3 a 6 miembros;

15 X es fen-1,4-ileno o piridin-2,5-ileno, que no están sustituidos o pueden portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ;

L^3 se selecciona de $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CR^bR^c-CH(OH)-$, $-CR^bR^c-C(O)-$, $-CR^bR^c-O-$, $-CR^bR^c-NR^d-$, $-CR^bR^c-S(O)_m-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR^d-$, $-O-$, $-NR^d-$, $-NR^d-C(O)-$, $-NR^dC(O)-O-$, $-NR^d-C(O)-NR^e-$, $-NR^d-S(O)_n-$, $-S(O)_p-$ y $-S(O)_q-NR^d-$, en los que m, n y p son 0, 1 ó 2 y q es 1 ó 2 y en que

20 R^b y R^c se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y en el que dos radicales R^b y R^c unidos al mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembro de anillo y en el que los miembros del anillo de dicho anillo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 y en el que

25 R^d y R^e son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_6 ;

Y se selecciona de cicloalquilo C_3-C_8 , (cicloalquil C_3-C_8)-alquilo C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_8)-alqueno C_2-C_6 , fenilo, fenil-alquilo- C_1-C_6 , fenil-alqueno C_2-C_6 , naftilo, naftil-alquilo C_1-C_6 , naftil-alqueno C_2-C_6 , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_1-C_6 y heterocicilil-alqueno C_2-C_6 , en que

30 los restos alquilo C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 en los radicales mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 y alquilsulfonilo C_1-C_6 y en que dos de dichos sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono de los restos alquilo C_1-C_6 junto con dicho átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S como miembros del anillo y

35 en el que los restos cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo o heterociclilo en los radicales mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, SF_5 , $-C(O)NR^fR^g$, alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)-alcoxi- C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_8 , alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros y heterocicililo de 5 ó 6 miembros, en que R^f y R^g se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_3-C_8 y heterociclilo de 5 ó 6 miembros, o R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica, que puede comprender un heteroátomo más seleccionado de O, N y S como un miembro del anillo y/o

en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de los restos cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo en los radicales Y ya mencionados junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y/o

5 en los que los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo o heterociclilo en los radicales Y ya mencionados pueden portar un resto carbocíclico o heterocíclico condensado, en que dicho resto carbocíclico o heterocíclico condensado no está sustituido o porta al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o

en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono del resto carbocíclico o heterocíclico condensado junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo y donde

10 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y naftilo, en los que

alquilo C₁-C₆ en los radicales ya mencionados R¹ y R² no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ y alquilsulfonilo C₁-C₆ y/o en que

15 dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de dicho alquilo C₁-C₆ en los radicales ya mencionados R¹ y R² junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo, y en los que

los restos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo en los radicales ya mencionados R¹ y R² no están sustituidos o portan al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o en que

20 dos radicales unidos al mismo átomo de carbono de dichos restos cicloalquilo C₃-C₈ y heterociclilo de los radicales R¹ y R² junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo.

2. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que W es hidroxycarbonilo.

3. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 2, en los que L¹ es metileno no sustituido.

25 4. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que L² es metileno no sustituido.

5. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que X es fen-1,4-ileno, que no está sustituido o porta 1, 2 ó 3 radicales según se definió en la reivindicación 1.

6. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 5, en los que X es fen-1,4-ileno que no está sustituido.

30 7. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que L³ se selecciona de -CH=CH-, -C≡C-, -CR^bR^c-O-, -CR^bR^c-S(O)_m-, -CH(OH)-, -C(O)-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O-, -NR^d-C(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n-, -S(O)_p- y -S(O)_q-NR^d-, en los que m, n, p, q, R^b, R^c, R^d y R^e son como se definió en la reivindicación 1.

35 8. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 7, en los que L³ se selecciona de -CR^bR^c-O-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O-, -NR^dC(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n- y -S(O)_q-NR^d-, en los que n, q y R^b, R^c, R^d y R^e son como se definió en la reivindicación 1.

9. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 8, en los que L³ es -C(O)-NR^d-, en los que R^d es H o alquilo C₁-C₆.

40 10. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 8, en los que L³ es -NR^d-C(O)-, en los que R^d es H o alquilo C₁-C₆.

11. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 8, en los que L³ es -NR^dC(O)O-, en los que R^d es H o alquilo C₁-C₆.

12. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 8, en los que L³ es -S(O)₂-NR^d-, en los que R^d es como se definió en la reivindicación 1.

45 13. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que Y se selecciona de fenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alqueno C₂-C₆, naftilo, naftil-alquilo C₁-C₆, naftil-alqueno C₂-C₆, en los que los restos fenilo o naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente como se definió en la reivindicación 1 y/o
50 en los que los restos fenilo o naftilo en los radicales ya mencionados Y pueden portar un resto carbocíclico o heterocíclico condensado, en que el resto carbocíclico o heterocíclico condensado no está sustituido o porta al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fenilo y hetarilo de 5 ó 6 miembros y/o
55 en que dos radicales unidos al mismo átomo de carbono del resto carbocíclico o heterocíclico condensado junto con dicho átomo de carbono pueden formar un grupo carbonilo.

14. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 13, en los que Y se selecciona de fenilo, bencilo, fenetilo, fenetenilo, naftilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftiletlenilo, en los que los restos fenilo y naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o portan al menos un sustituyente como se definió en la reivindicación 1.
- 5 15. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 14, en los que Y se selecciona de fenilo y naftilo, en los que los restos fenilo y naftilo en los radicales ya mencionados Y no están sustituidos o soportan al menos un sustituyente como se definió en la reivindicación 1.
16. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y naftilo.
- 10 17. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según la reivindicación 16, en los que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo.
18. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que al menos uno de los radicales R¹ y R² es alquilo C₁-C₄.
- 15 19. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso como medicamentos.
20. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con actividad de CRTH2.
21. Compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunoreguladores, enfermedades respiratorias o gastrointestinales o dolencias, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, los ojos y la piel.
- 20 22. Formulaciones farmacéuticas, que contienen uno o más de los compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 25 23. Formulaciones farmacéuticas, que contienen uno o más compuestos de pirazol de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, junto con una o más sustancias activas seleccionadas entre betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR9, inhibidores de 5-LO, antagonistas de receptores de histamina, inhibidores de SYK y sulfonamidas.