

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 210**

51 Int. Cl.:

C07D 231/54 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12727984 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2721009**

54 Título: **Derivados de pirazol útiles como inhibidores de la aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

14.06.2011 US 201161496657 P

11.07.2011 US 201161506349 P

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

14.10.2015

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

BELL, MICHAEL GREGORY;
HOOGESTRAAT, PAUL J.;
MABRY, THOMAS EDWARD;
SHEN, QUANRONG y
ESCRIBANO, ANA MARIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 210 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

Derivados de pirazol útiles como inhibidores de la aldosterona sintasa

La presente invención se refiere a compuestos y sales útiles para la inhibición de la aldosterona sintasa y composiciones farmacéuticas de los mismos.

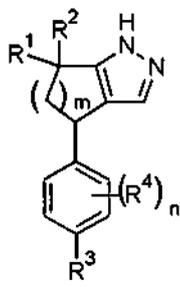
5 La aldosterona sintasa es la enzima limitante de la velocidad de la producción de aldosterona. Los niveles elevados de aldosterona en plasma se han asociado con la enfermedad renal progresiva que conduce a la enfermedad renal crónica. Se ha observado que la infusión de aldosterona en ratas produce fibrosis renal y proteinuria elevada - un marcador de daño renal. Los modelos animales de enfermedad renal han demostrado que los inhibidores de la aldosterona sintasa son útiles para el tratamiento de la enfermedad renal.

10 Las principales causas de enfermedad renal son la nefropatía diabética y la hipertensión causadas por la diabetes. Los inhibidores de la aldosterona sintasa también han demostrado ser útiles para el tratamiento de la hipertensión resistente particularmente cuando se combina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA). Los estudios también han mostrado niveles significativamente elevados de aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Se ha demostrado que el bloqueo de la aldosterona mejora la supervivencia en pacientes con ICC.

15 Los inhibidores de la aldosterona sintasa se han descrito en, por ejemplo, la patente de los EE.UU. 5.057.521, la publicación de patente de los EE.UU. número US 2007/049616 y la publicación de patente europea número 0 165 904. Los compuestos inhibidores de la aldosterona sintasa tienen el potencial para inhibir también la producción de cortisol, testosterona y/o estradiol. La inhibición del cortisol, la testosterona y/o el estradiol es un efecto secundario no deseado de los inhibidores de la aldosterona sintasa actuales. Por tanto, existe una necesidad de descubrir nuevos inhibidores de la aldosterona sintasa. Además, también existe la necesidad de descubrir nuevos inhibidores de la aldosterona sintasa que inhiban selectivamente la producción de aldosterona en comparación con la inhibición del cortisol, la testosterona y/o la producción de estradiol.

20 La presente invención proporciona inhibidores de la aldosterona sintasa alternativos. Además, la presente invención proporciona compuestos que pueden inhibir selectivamente la producción de aldosterona en comparación con la producción de cortisol, testosterona y/o estradiol.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



en la que

30 n es 0, 1 o 2;
m es 1 o 2;
R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -CH₃, y -CH₂CH₃;
R³ es -CN, -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃ o -CF₃;
R⁴ en cada caso se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, y -CN;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética.

40 La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o

excipientes. En una realización particular, la composición comprende además uno o más de otros agentes terapéuticos.

Además, la presente invención también proporciona compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en terapéutica, en particular para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca congestiva o la hipertensión.

Además, la presente invención proporciona compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. La presente invención también proporciona compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética. La presente invención proporciona además compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión.

Aún más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca congestiva o la hipertensión.

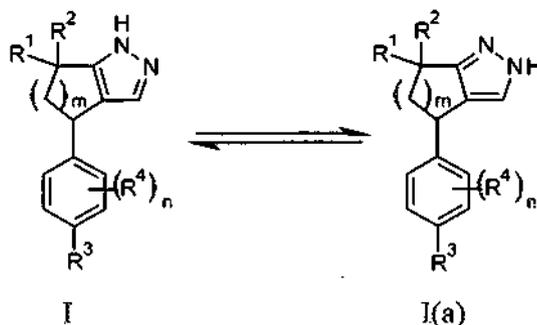
La presente invención también proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento enfermedad renal crónica que comprende la coadministración de cantidades eficaces de un compuesto de la invención y uno o más de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ECA), un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) o un antagonista del receptor de mineralocorticoides (RM). Los inhibidores de la ECA incluyen benazepril (comercializado en los EE.UU. como Lotensin®), captopril (comercializado en los EE.UU. como Capoten®), enalapril/enalaprilat (comercializado en los EE.UU. como Vasotec® oral e inyectable), fosinopril (comercializado en los EE.UU. como Monopril®), lisinopril (comercializado en los EE.UU. como Zestril® y Prinivil®), moexipril (comercializado en los EE.UU. como Univasc®), perindopril (comercializado en los EE.UU. como Aceon®), quinapril (comercializado en los EE.UU. como Accupril®), ramipril (comercializado en los EE.UU. como Altace®) y trandolapril (comercializado en los EE.UU. como Mavik®). Los ARA incluyen candesartán (comercializado en los EE.UU. como Atacand®), irbesartán (comercializado en los EE.UU. como Avapro®), olmesartán (comercializado en los EE.UU. como Benicar®), losartán (comercializado en los EE.UU. como Cozaar®), valsartán (comercializado en los EE.UU. como Diovan®), telmisartán (comercializado en los EE.UU. como Micardis®) y eprosartán (comercializado en los EE.UU. como Teveten®). La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la diabetes o la hipertensión o la insuficiencia cardíaca congestiva que comprende la coadministración de cantidades eficaces de un compuesto de la invención y un diurético. Los diuréticos incluyen torasemida (comercializada en los EE.UU. como Demadex®), furosemida (comercializada en los EE.UU. como Lasix®), bumetanida (comercializada en los EE.UU. como Bumex®), ácido etacrínico (comercializado en los EE.UU. como Demadex®), furosemida (comercializada en los EE.UU. como Lasix®), bumetanida (comercializada en los EE.UU. como Bumex®), ácido etacrínico (comercializado en los EE.UU. como Edecrin®), torasemida (comercializada en los EE.UU. como Demadex®), amilorida (comercializada en los EE.UU. como Midamor®), acetazolamida (comercializada en los EE.UU. como Diamox®), pamabrom (comercializado en los EE.UU. como Aqua-Ban®), manitol (comercializado en los EE.UU. como Aridol® u Osmitol®), triamtereno (comercializado en los EE.UU. como Dyrenium®), espironolactona (comercializada en los EE.UU. como Aldactone®), amilorida (comercializada en los EE.UU. como Midamor®), indapamida (comercializada en los EE.UU. como Lozol®), hidroclorotiazida (comercializada en los EE.UU. como HidroDIURIL®), metolazona (comercializada en los EE.UU. como Zaroxolyn® o Mykrox®), meticlotiazida (comercializada en los EE.UU. como Aquatensen® o Enduron®), hidroclorotiazida (comercializada en los EE.UU. como Aquazide H® o Esidrix® o Microzide®), clorotiazida (comercializada en los EE.UU. como Diuril®), bendroflumetiazida (comercializada en los EE.UU. como Naturetin®), politiazida (comercializada en los EE.UU. como Renese®), hidroflumetiazida (comercializada en los EE.UU. como Saluron®) y clortalidona (comercializada en los EE.UU. como Thalitone®). Para obtener una lista completa véase también, por ejemplo, *Physician's Desk Reference*, Edición 2012, PDR Network (2011).

La figura 1 es un espectrograma de un patrón de difracción de rayos X de polvo (RXP) representativo de los hemihidratos de 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo. El espectrograma RXP se obtuvo como se describe en el ejemplo 1a a continuación. La figura 2 es un espectrograma de un patrón de RXP representativo del 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo; ácido fosfórico. El espectrograma RXP se obtuvo como se describe en el ejemplo 1b a continuación.

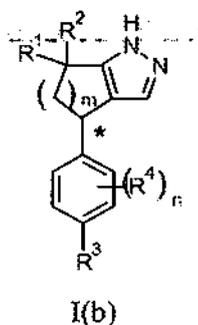
La expresión "grupo protector de nitrógeno" se entiende como un resto que es estable a las condiciones de reacción proyectadas y que sin embargo puede retirarse selectivamente mediante los reactivos y condiciones de reacción compatibles con la amina regenerada. Dichos grupos son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, capítulo 7, John Wiley and Sons Inc., (1999).

El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, como se representa a continuación en I y I(a). Cuando se proporciona cualquier referencia en esta solicitud a uno de los tautómeros específicos de los compuestos de la invención, se entiende que abarca ambas formas tautoméricas y

todas las mezclas de las mismas.

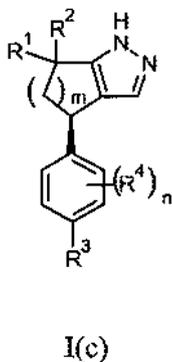


El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención se componen de un núcleo que contiene al menos un centro quiral, representado por "*" en I(b) a continuación:



5

Aunque la presente invención contempla todos los enantiómeros individuales, así como las mezclas de los enantiómeros de dichos compuestos incluyendo los racematos, los compuestos preferidos de la invención son los compuestos con la configuración absoluta como se ilustra en I(c) a continuación.



10 Los isómeros de los compuestos de la invención se etiquetan como isómero 1, isómero 2, etc., comenzando por el primero en eluir (menor tiempo de retención) en el procedimiento de separación cromatográfica empleado y desvelado en el presente documento.

Además, el experto en la materia apreciará que pueden crearse centros quirales adicionales en los compuestos de la invención mediante la selección de ciertas variables. La presente invención contempla todos los enantiómeros o diastereómeros individuales, así como las mezclas de los enantiómeros y diastereómeros de dichos compuestos incluyendo los racematos.

El experto en la materia también apreciará que las designaciones (R) o (S) de Cahn-Ingold-Prelog para todos los centros quirales variarán dependiendo de los patrones de sustitución del compuesto particular. Los enantiómeros o diastereómeros individuales pueden prepararse comenzando por reactivos quirales o mediante técnicas estereoselectivas o estereoespecíficas. Como alternativa, los enantiómeros o diastereómeros individuales pueden aislarse a partir de mezclas mediante técnicas cromatográficas o de cristalización quirales estándar en cualquier punto conveniente de la síntesis de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la presente invención son ciclopentilpirazoles o tetrahidroindazoles y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para su

25

preparación son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stall y col. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, Nº 1, enero de 1977. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención preferidas son aquellas formadas con ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

- 5 Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de vías. Más preferentemente, dichos compuestos son para administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro y col., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).
- 10 Los compuestos de la presente invención son generalmente eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones diarias normalmente entran dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial y por tanto no se pretende que el intervalo de dosificación anterior limite el ámbito de la invención de ninguna manera. Se entenderá que la cantidad de compuesto realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se trate, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

20 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" significa ralentizar o retrasar la progresión de una enfermedad, tal como la enfermedad renal, en un paciente que tenga necesidad de ello. La diabetes y la hipertensión son las dos causas principales de las enfermedades renales crónicas. En muchos pacientes con enfermedad renal crónica, la diabetes y la hipertensión coexisten. Los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica (nefropatía diabética) tienen probabilidad de sufrir un progreso acelerado hacia la insuficiencia renal terminal. También tienen un alto riesgo de mortalidad, sobre todo debido a las complicaciones cardiovasculares tales como la cardiopatía. La enfermedad renal crónica se clasifica en base a las tasas de filtración glomerular en la que las tasas de filtración disminuyen de la etapa 1 a la etapa 5 o IRT. Para una revisión de la bibliografía sobre la aldosterona sintasa véase, por ejemplo, *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2395-2401 (2003); *Kidney International*, 21, 98-101 (1982); y *Circulation* 111, 3087-3094 (2005). Como se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad renal crónica" se refiere a la enfermedad renal que persiste por más de tres meses.

30 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para tratar, con una o más dosis, una afección o efecto perjudicial de la misma descrita en el presente documento o una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para inhibir la aldosterona sintasa para lograr los objetivos de la invención.

35 Como se utiliza en el presente documento, el término "coadministración" significa la administración de un compuesto de la invención y otro compuesto descrito en el presente documento, por separado, simultánea o secuencialmente durante un periodo de tiempo determinado por un cuidador cualificado.

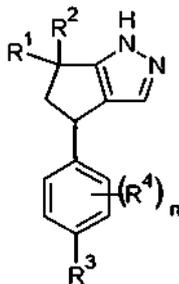
Como se utiliza en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, preferentemente humano.

Aunque todos los compuestos ejemplificados de la invención son inhibidores de la aldosterona sintasa útiles, se prefieren ciertas clases de compuestos. Los siguientes párrafos describen dichas clases preferidas:

- 40 a) R¹ y R² son ambos -CH₃;
 b) R¹ y R² son ambos hidrógeno;
 c) R¹ es -CH₃ y R² es hidrógeno;
 d) m es 1;
 e) m es 2;
- 45 f) R³ es -CN;
 g) R³ es -F;
 h) R³ es -Cl;
 i) R³ es -CH₃;
 k) n es 0;
- 50 l) n es 1;
 m) n es 2;
 n) R⁴ es -F
 o) R⁴ es -Cl;
 p) R⁴ es -Br;
- 55 q) R⁴ es -CH₃;
 r) R⁴ es -CN;
 s) el sustituyente R⁴ está en posición meta con respecto a R³;
 t) R³ es -CN y R⁴ es -F;
 u) R³ es -CN y R⁴ es -Cl;

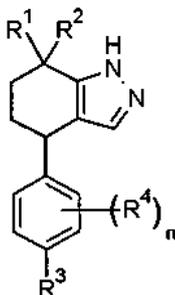
- v) R^3 es -F o -Cl y R^4 es -F, -Cl o -Br;
 w) R^3 es -Cl y R^4 es -F;
 x) R^3 es -Cl y R^4 es -Cl;
 y) R^3 es -F y R^4 es -F;
 z) R^3 es -F y R^4 es -Cl;
 aa) El compuesto de la presente invención es una base libre;
 bb) El compuesto de la presente invención es la sal de clorhidrato;
 cc) El compuesto de la presente invención es la sal de fosfato.

5 Una realización preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención de la siguiente fórmula,



en la que n es 0, 1 o 2; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -CH₃, y -CH₂CH₃; R^3 es -CN, -F, -Cl o -CF₃; R^4 se selecciona en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃ y -CN; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Otra realización preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención de la siguiente fórmula,



en la que n es 0 o 1; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R^3 es -CN, halógeno (Cl), -OCH₃, -CH₃; R^4 se selecciona en cada caso independientemente entre halógeno (F), -CH₃ y -OCH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 0 o 1; m es 1 o 2; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -CH₃, y -CH₂CH₃; R^3 es -CN; R^4 se selecciona en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃ y -OCH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 0 o 1; m es 1; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -CH₃, y -CH₂CH₃; R^3 es -CN; R^4 es -F, -Cl o -Br; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Otra realización preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 0 o 1; m es 2; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R^3 es -CN; R^4 es -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -OCH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 1; m es 1 o 2; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R^3 es -CN; R^4 es -F, -Cl, -Br o -CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 1; m es 1; R^1 y R^2 son -CH₃; R^3 es -CN; R^4 es -F, -Cl o -Br; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 1; m es 2; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R³ es -CN; R⁴ es -F, -Cl, -Br o -CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 1; m es 1 o 2; R¹ y R² son -CH₃; R³ es -CN; R⁴ es -F; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 1; m es 2; R¹ y R² son -CH₃; R³ es -CN; R⁴ es -F; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

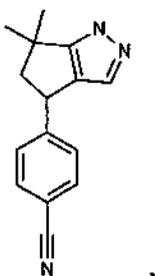
10 Otra realización preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 0, 1 o 2; m es 1 o 2; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R³ es -F o -Cl; R⁴ se selecciona en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃ y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 0, 1 o 2; m es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R³ es -F o -Cl; R⁴ se selecciona en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃ y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que n es 0, 1 o 2; m es 2; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y -CH₃; R³ es -F o -Cl; R⁴ se selecciona en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃ y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

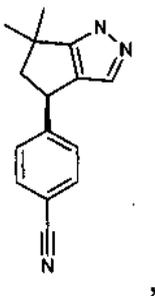
Otra realización preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención en los que m es 1; R¹ y R² son -CH₃; R³ es -CN; n es 0 o 1; R⁴ es -F; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Una realización especialmente preferida de los compuestos de la presente invención es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

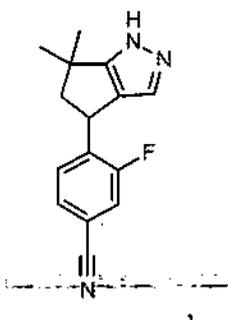
30 Otra realización especialmente preferida de los compuestos de la presente invención es 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto especialmente preferido adicional de la presente invención es 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo.

35 Otro compuesto especialmente preferido de la presente invención es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto especialmente preferido adicional de la presente invención es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, Isómero 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Un compuesto especialmente preferido adicional de la presente invención es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo.

Un compuesto especialmente preferido adicional más de la presente invención es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, Isómero 1.

- 10 Los compuestos de la invención son inhibidores de la aldosterona sintasa. Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la aldosterona sintasa que comprende administrar a un paciente que tenga necesidad de dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de la presente invención que inhiba la aldosterona sintasa. Se prefiere que el paciente que se trate mediante la administración de los compuestos de la presente invención sea un mamífero, preferentemente humano.

- 15 Como inhibidores de la aldosterona sintasa, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

- 20 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética.

En otra realización preferida más, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica que comprende la coadministración de un compuesto de la invención y un inhibidor de la ECA a un paciente que tenga necesidad del mismo.

- 25 En una realización preferida adicional la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades renales crónicas que comprende la coadministración de un compuesto de la invención y un ARA a un paciente que tenga necesidad del mismo.

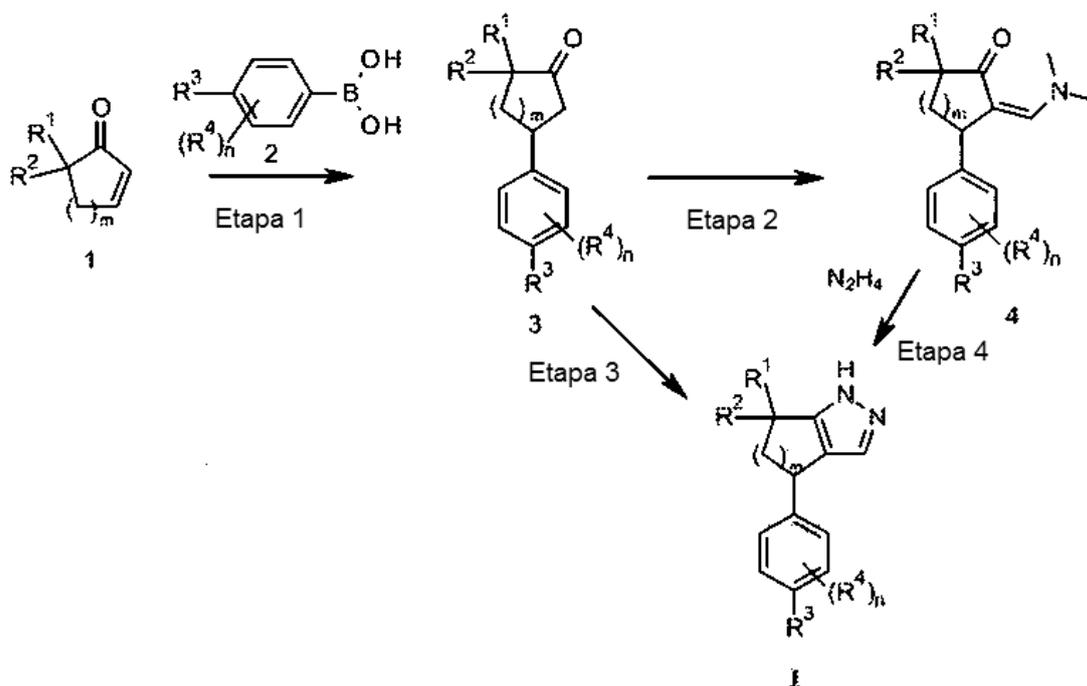
- 30 Los compuestos de la presente invención, o las sales de los mismos, pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas, preparaciones y ejemplos a continuación. Las etapas sintéticas específicas para cada una de las vías descritas pueden combinarse de diferentes maneras, o junto con etapas de diferentes esquemas, para preparar compuestos de la presente invención o sales de los mismos. Los productos de cada etapa de los esquemas a continuación pueden recuperarse mediante procedimientos convencionales, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración o cristalización.

- 40 Ciertos centros estereoquímicos se han dejado sin especificar y ciertos sustituyentes se han eliminado de los siguientes esquemas para mayor claridad y no se pretende que limiten la enseñanza de los esquemas de ninguna manera. Además, los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales pueden separarse en cualquier punto conveniente de la síntesis de compuestos de la presente invención por procedimientos tales como la cromatografía quiral. Adicionalmente, los intermedios descritos en los siguientes esquemas contienen varios grupos protectores de nitrógeno. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente cada vez que esté presente dependiendo de las condiciones de reacción particulares y las transformaciones particulares que se realicen. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por el experto en la materia y se describen en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, capítulo 7, John Wiley and Sons Inc., (1999).

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen según *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, N° 1, 1984. Otras abreviaturas se definen como sigue: "ACN" se refiere a acetonitrilo; "BINAP" se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno; "reactivo de Bredereck" se refiere a *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano; "Rh₂Cl₂(COD)₂" se refiere al dímero de cloruro de ciclooctadieno-rodio; "CMV" se refiere a citomegalovirus; "DCM" se refiere a diclorometano; "DMEA" se refiere a dimetiletilamina; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMF-DMA" se refiere al acetal dimetilílico de la dimetilformamida o 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina; "DMEM" se refiere al medio de Eagle modificado de Dulbecco; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "DOC" se refiere a 11-desoxicorticosterona; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a alcohol etílico o etanol; "Ej." se refiere al ejemplo; "AF" se refiere a ácido fórmico; "cromatografía ultrarrápida" se refiere a la purificación sobre gel de sílice; "HEC" se refiere a hidroxietilcelulosa; "PI" se refiere al patrón interno; "AIP" se refiere a alcohol isopropílico o isopropanol; "LiHMDS" se refiere a bis(trimetilsilil)amida; "MeOH" se refiere a alcohol metílico o metanol; "MTBE" se refiere a metil *t*-butil éter; "NMP" se refiere a N-metilpirrolidona; "PdAllylCl" se refiere al dímero de cloruro de π -alilpaladio(II); "Pd₂(dba)₃" se refiere a tris(dibencilidenacetona)dipaladio; "ligando de fosfina" se refiere a *di-tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-bifenilo-2-il)fosfina; "Prep." se refiere a la preparación; "CFS" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico; "ATF" se refiere al ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "THP" se refiere a tetrahidropirano; "Tr" se refiere al tiempo de retención y "Tosilo" se refiere a toluenosulfonilo.

En los esquemas a continuación, todos los sustituyentes a menos que se indique lo contrario, son como se ha definido anteriormente. Los reactivos y materiales de partida están generalmente fácilmente disponibles para un experto en la técnica corriente. Otros pueden fabricarse mediante técnicas estándar de la química orgánica y heterocíclica que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos y los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos que siguen, incluyendo cualesquier nuevos procedimientos.

Esquema I

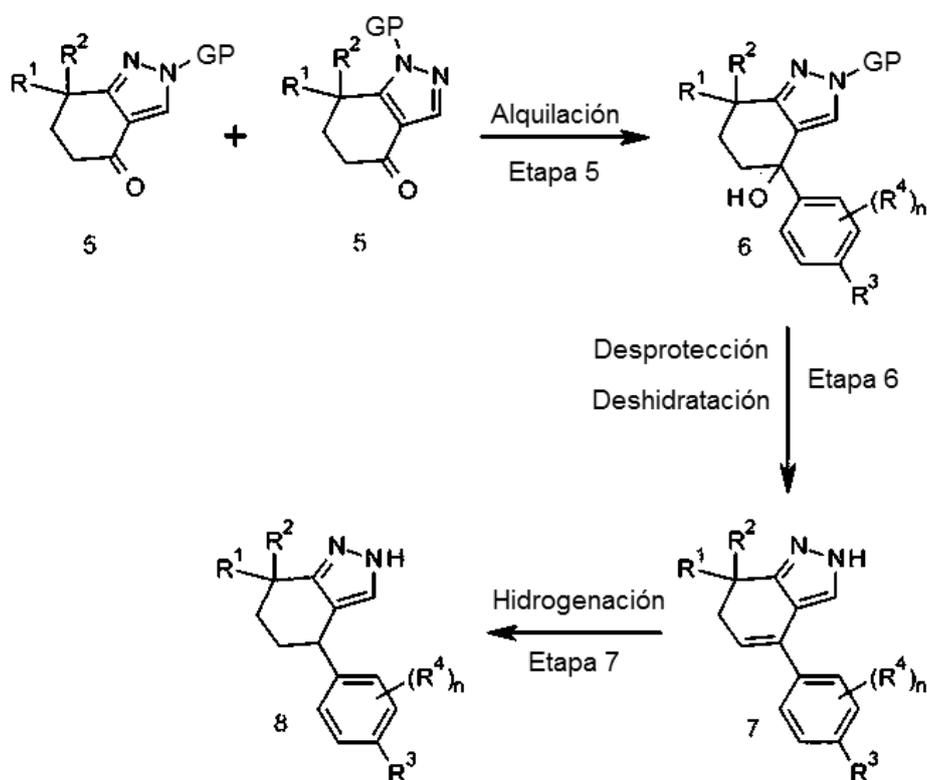


El esquema I representa la alquilación de un compuesto apropiado de fórmula (1) con un ácido arilborónico (2) en una adición de Michael 1,4 para proporcionar el compuesto (3) que puede tratarse con el reactivo de Bredereck y la hidrazina para proporcionar compuestos de fórmula (I). Los grupos variables son como se ha definido anteriormente.

Por ejemplo, el experto en la materia reconocerá que existe una variedad de condiciones útiles para facilitar las adiciones de Michael 1,4. Por consiguiente, un catalizador adecuado tal como bis(cloruro de 1,5-ciclooctadieno-rodio), tetrafluoroborato de bis(norbomadieno)rodio(I) o tricloruro de antimonio con un catalizador de paladio(II) tal como acetato de paladio puede utilizarse junto con el ácido arilborónico (2) apropiado. Un reactivo de fosfina adecuado tal como 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico o el BINAP quiral (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo puede utilizarse para intentar una adición quiral. Una base inorgánica apropiada, tal como acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de potasio o una base orgánica tal como trietilamina con un disolvente apropiado tal

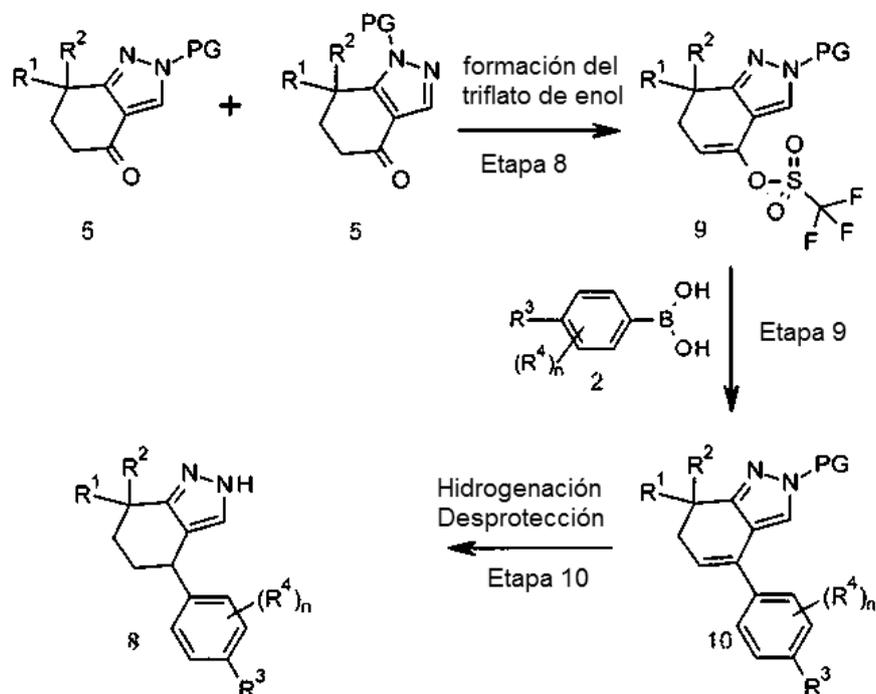
- como THF con alcohol isopropílico, dioxano y agua o un ácido tal como ácido acético puede utilizarse para facilitar la reacción para proporcionar un compuesto de fórmula (3, etapa 1). La cetona después puede alquilarse con el acetal dimetilico de la dimetilformamida o *t*-butoxi bis(dimetilamino)metano (reactivo de Bredereck) para proporcionar el aducto dimetilaminometileno, el compuesto (4, etapa 2) que después puede ciclarse para formar el pirazol utilizando hidrazina, hidrato de hidrazina o clorhidrato de hidrazina para proporcionar compuestos de la presente invención en la etapa 4. Como alternativa, un compuesto de fórmula (3) puede conducirse directamente a los compuestos de la presente invención sin aislamiento del compuesto intermedio (4) mediante reacción con el reactivo de Bredereck y después la reacción *in situ* con el reactivo de hidracina para proporcionar compuestos de la presente invención, etapa 3.
- 10 Como alternativa, cuando R¹ y R² son hidrógeno los dos, puede introducirse una función gem dialquilo utilizando un reactivo de yodo-alquilo en presencia de una base, tal como hexametildisililazida de litio.

Esquema II



- Como alternativa, el tetrahydroindazol-4-ona apropiadamente protegido como una mezcla de regioisómeros de pirazol puede separarse cromatográficamente o hacerse reaccionar como una mezcla. El grupo protector pirazol puede residir en cualquier átomo de nitrógeno y se asignó arbitrariamente. Un experto en la materia reconocerá que la posición de la protección de pirazol puede intercambiarse sin afectar el resultado de las reacciones posteriores que se muestran. "GP" es un grupo protector del grupo amino. Dichos grupos protectores son bien conocidos y apreciados en la técnica. El compuesto 5 puede alquilarse con un reactivo de Grignard que se prepara mediante el tratamiento del análogo de 4-yodofenol apropiadamente sustituido con cloruro o bromuro de isopropilmagnesio en un disolvente apropiado tal como THF para proporcionar el 5,6-dihidro-2H-indazol-4-ol (6, etapa 5). En una realización, los carbinoles (6) pueden deshidratarse y desprotegerse en una única transformación para proporcionar el alqueno (7, etapa 6) mediante tratamiento con un ácido tal como HCl o ATF en un disolvente alcohólico tal como etanol. El compuesto (7) después puede reducirse mediante hidrogenación para proporcionar el compuesto (8, etapa 7). Como alternativa, la secuencia puede realizarse por etapas mediante el tratamiento de (6) con ATF en DCM, la olefina resultante puede reducirse mediante hidrogenación utilizando catalizadores tales como Pt(OH)₂, y desprotegerse con una base tal como KOH en MeOH para proporcionar el compuesto (8)

Esquema III



El esquema III representa la alquilación de un compuesto apropiado de fórmula (9) con un ácido arilborónico para proporcionar el compuesto (10) que después de la hidrogenación y la desprotección proporciona un compuesto de la presente invención. Un experto en la materia puede reconocer que el orden de la etapa 10 puede transponerse para proporcionar un compuesto de fórmula (8).

Por ejemplo, los regioisómeros tetrahidroindazol-4-ona protegidos (5) pueden separarse cromatográficamente o hacerse reaccionar como una mezcla con una base adecuada tal como LiHMDS en un disolvente aprótico polar tal como THF y el enolato resultante inactivarse con N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) para proporcionar el triflato de enol (9, etapa 8) como una mezcla de regioisómeros que puede separarse cromatográficamente o hacerse reaccionar como una mezcla. El compuesto 9 puede hacerse reaccionar con un ácido borónico apropiado (2) en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para proporcionar el compuesto 10, etapa 9. El experto en la materia reconocerá que existe una variedad de condiciones útiles para facilitar este tipo de reacciones de acoplamiento cruzado. Por consiguiente, un reactivo de paladio adecuado incluye tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) con triciclohexilfosfina, cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) o acetato paladio (II). Una base adecuada incluye carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o monohidrato tribásico de fosfato de potasio. El compuesto (10) puede hidrogenarse y el producto resultante desprotegerse para proporcionar un compuesto de fórmula (I, etapa 10). Un experto en la materia puede reconocer que las dos últimas transformaciones pueden transponerse para proporcionar un compuesto de fórmula (8).

20 Preparaciones y ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención. La preparación 40 y el ejemplo 43 se proporcionan con fines de referencia solamente.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos ilustrados en el presente documento se nombran y se numeran utilizando Symyx® Draw versión 3.2 (Symyx Solutions, Inc.) o IUPACNAME ACDLABS.

25 Preparación 1

5,5-Dimetilciclopent-2-en-1-ona

Se añade 2,2-dimetilciclopentanona (50,0 g, 445,75°mmol) a una solución de fosfato de alildietilo (165,4 g, 846,92 mmol) en alcohol *t*-amílico (557 ml). Se añaden carbonato de potasio (75,5 g, 537,12°mmol) y Pd(OAc)₂ (5 g, 22,29°mmol) y la mezcla se calienta a 80°C durante 12 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetona, (500 ml) se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra a sequedad. El material en bruto

se destila al vacío (60°C a 20°mm Hg) para proporcionar el compuesto del título (30 g, 61 %, 272,34°mmol). RMN ¹H (300,13 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,59 (m, 1H), 6,12 (dt, J = 5,9, 2,1 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H).

Preparación 2

Ácido (4,5-difluoro-2-metilfenil)borónico

- 5 Se añade *n*-butil-litio (4,6 ml, 11,5°mmol) a la mezcla de 1-bromo-4,5-difluoro-2-metilbenceno (2,0 g, 9,6°mmol) y borato de trimetilo (1,5 g, 14,5°mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), gota a gota, a -78°C durante una hora, en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a la misma temperatura, se inactiva y se acidifica con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra al vacío.

10 Preparación 3

(+/-)-4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil)benzonitrilo

- 15 Se añaden bis(cloruro de 1,5-ciclooctadieno-rodio) (1,09 g, 2,18°mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (3,05 g, 4,90°mmol) a tetrahidrofurano (72 ml) y la mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Esta solución se añade a una mezcla de ácido 4-cianofenilborónico (80,04 g, 544,68°mmol), 5,5-dimetil-ciclopent-2-en-1-ona (24 g, 217,87°mmol), carbonato de potasio (40,65 g, 294,13°mmol), tetrahidrofurano (144 ml) y alcohol isopropílico (16,7 ml) a 60°C. La mezcla se agita a 60°C durante 16 horas y después se concentra a sequedad. La mezcla en bruto se vierte en agua (500 ml) y se extrae con acetato de etilo (500 ml 2 veces). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄, se filtran a través de gel de sílice y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo 6:1 para proporcionar el compuesto del título (41 g, 88 %, 192,24°mmol). RMN ¹H (300,13 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,62 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,56-3,43 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,86 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Preparación 4

(+/-)-3-(3,4-difluorofenil)ciclopentanona

- 25 Se añaden ácido 3,4-difluorofenilborónico (9,47g, 60°mmol), ciclopent-2-enona (4,93 g, 60°mmol), tricloruro de antimonio (1,37 g, 6°mmol), acetato de sodio, (9,84g, 120°mmol) y acetato de paladio (1,35 g, 6°mmol) a ácido acético (300 ml) en una atmósfera de argón. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y se vierte en agua. El material se extrae con acetato de etilo (3 veces), se lava con bicarbonato de sodio saturado (3 veces), salmuera (3 veces), se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El material se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,9 g, 58 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14-6,95 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 4H), 1,93-1,84 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se ha descrito para la (+/-)-3-(3,4-difluorofenil)ciclopentanona.

35

Tabla 1

Prep.	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) δ o EN/EM
5	(+/-)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopentanona	(CDCl ₃) 7,32-7,37 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 1H).
6	(+/-)3-(3,4-diclorofenil)ciclopentanona	(m/z) 228
7	(+/-)-2-cloro-4-(3-oxociclopentil)benzonitrilo	(m/z) 219
8	(+/-)-3-(4-trifluorometilfenil)ciclopentanona	(CDCl ₃) 7,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H).
9	(+/-)3-cloro-4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentilo)benzonitrilo	8,30-7,60 (m, 3H), 3,95-3,75 (m, 1H), 2,75-2,53 (m, 2H), 2,17 (ddd, J = 12,3, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,84 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,076 (s, 3H), 1,064 (s, 3H). ^d

(continuación)

Prep.	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) δ o EN/EM
10	(+/-)-4-(4,5-difluoro-2-metil-fenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 238
11	(+/-)-2-fluoro-4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentilo)benzoniitrilo	7,59-7,64 (m, 1H), 07,13-07,20 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,28-2,43 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,15-1,20 (m, 6H).
12	(+/-)-3-(4-clorofenil)ciclopentanona	7,28-7,31 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,23-2,48 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 1H),
13	(+/-)-4-(3-oxociclopentil)benzoniitrilo	7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H).
14	(+/-)-3-(4-fluorofenil)ciclopentanona	7,25-7,18 (m, 2H), 7,05-7,00 (t, 2H), 3,48-3,31 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,51-2,22 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 1H).
15	(+/-)-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 223 (M+1)
17	(+/-)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 239,0 (M-1)
18	(+/-)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 241,0
20	(+/-)-4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 224,0
21	(+/-)-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 205,0 (M-1)
23	(+/-)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,2-dimetilciclopentanona	7,25 (d, 1H), 07,15-07,05 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,3 (dd, 1H), 02,25-02,19 (m, 1H), 1,8 (t, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H)

Preparación 26

(+/-)-(2Z)-3-(3,4-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metilen)ciclopentanona

- 5 A (+/-)-3-(3,4-difluorofenil)ciclopentanona (6,9 g, 35^ommol) se le añade acetal dietílico de N,N-dimetilformamida (80 ml) y se agita a 80^oC durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo, para proporcionar la mezcla en bruto en forma de un aceite de color amarillo (8,5 g, 96 %). CL/EM (M+H) 234.

- 10 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito para la (+/-)-(2Z)-3-(3,4-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metilen)ciclopentanona

Tabla 2

Prep.	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
27	(+/-)-(2Z)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metilen)ciclopentanona	268
28	(+/-)-(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metilen)ciclopentanona ^a	284
29	(+/-)-2-cloro-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometilene)-3-oxo-ciclopentil]benzoniitrilo ^o	275
30	(+/-)-(2Z)-3-(4-trifluorometilfenil)-2-((dimetilamino)metilen)ciclopentanona	

(continuación)

Prep.	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
31	(+/-)-3-cloro-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo	303
32	(+/-)-(5Z)-4-(4,5-difluoro-2-metil-fenil)-5-(dimetilaminometileno)-2,2-dimetil-ciclopentanona	
33	(+/-)-2-fluoro-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo	287
34	(+/-)-(2Z)-3-(4-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona ^c	250
35	(+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo	241
36	(+/-)-(2Z)-3-(4-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona	234
37	(+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo ^a	269

a. Después de que la reacción se concentre al vacío, el residuo se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. La cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 50 % y éter de petróleo, seguida de metanol/diclorometano al 2 % proporciona el compuesto del título.

b. El mismo procedimiento que en (a). La cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 50 % y éter de petróleo, seguida de metanol/diclorometano al 4 % proporciona el compuesto del título.

c. La reacción se realiza con butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina en tolueno y se calienta a 60°C, durante la noche. El procedimiento se describe en (a) y la cromatografía utiliza metanol/diclorometano al 2 %.

Preparación 38

(+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dietil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo

- 5 Se añade hexametildisilazida de litio (40 ml, 40 mmol) a una solución de (+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo (0,96 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), gota a gota a -30°C, en una atmósfera de argón y se agita durante una hora. A la misma temperatura, se añade yodoetano (12,48 g, 80 mmol) gota a gota a la mezcla y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se inactiva mediante la adición de cloruro de amonio saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (100 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color negro (0,99 g, 83,4 %). Éste se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. EN/EM (m/z) 297 (M+1).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se ha descrito para (+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dietil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo.

15

Tabla 3

Prep.	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
39	(+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4-metil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo	255

Preparación 40 (REF)

(3S)-3-(3-clorofenil)ciclopentanona

- 20 Se disuelven tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio(I) (0,20 g, 0,53 mmol) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,30 g, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml). La solución se desgasifica con nitrógeno durante 2 horas. Se disuelve ácido 3-clorofenilborónico (4,95 g, 31,67 mmol) en dioxano (24 ml) y agua (6 ml). La mezcla se desgasifica durante otras 2 horas. Las dos soluciones se combinan y se agitan durante dos horas en una corriente de nitrógeno. Se añaden 2-ciclopentenona (2,0 g, 24,36 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15,07 mmol) secuencialmente a la reacción, por medio de una jeringa. Se agita hasta la terminación en una corriente de nitrógeno. La reacción se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida

25

ES 2 548 210 T3

en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (4,23 g, 89,2 %) en forma de un aceite transparente, de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,9 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,65 (1H, m), 3,35 (1H, m), 7,1 (1H, d), 7,25 (3H, m).

5 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito para la (3S)-3-(3-clorofenil)ciclopentanona.

Tabla 4

Prep.	Nombre químico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ o EM
43	(3S)-3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)ciclopentanona	1,9 (1H, m), 2,3 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,65 (1H, m), 3,4 (1H, m), 7,1 (1H, t), 7,4 (2H, m)
44	2-fluoro-4-[(1S)-3-oxociclopentil]benzonitrilo	EN/EM (m/z) 202 (M-1)

Preparación 45

4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetilciclopentanona

10 Una solución de 5,5 dimetilciclopent-2-en-1-ona (42,0 g, 343,15°mmol), ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (94,47 g, 514,72°mmol), acetato de sodio (56,30 g, 686,30°mmol), ácido acético (1,130 ml), Pd(OAc)₂ (7,70 g, 34,31°mmol) y tricloruro de antimonio (7,83 g, 34,31°mmol) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora hasta un volumen reducido y el ácido acético residual se elimina utilizando tolueno. Se añade MTBE (500 ml) y el precipitado resultante se separa por filtración y se desecha. La solución de MTBE se lava con agua (500 ml), NaHCO₃ acuoso (300 ml 2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano a hexano MTBE al 10 % para proporcionar el compuesto del título (72 g, 87 %). RMN ¹H (300,16 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,6 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 12,6, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,159 (s, 3H), 1,137 (s, 3H).

20 Preparación 46

4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil)-3-fluoro-benzonitrilo

25 Se añade di-*terc*-butil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1,75 g, 4,11°mmol) a una solución de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetilciclopentanona (33 g, 137,10°mmol), cianuro de zinc (9,66 g, 82,26°mmol) y N-metil-pirrolidona (148,50 ml) a 125°C y la mezcla se agita durante 15 minutos. Se añade dímero de cloruro de π-alilpaladio(II) (0,76 g, 4,11°mmol) a la solución y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añade tierra de diatomeas (15 g) y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con MTBE (450 ml). Se añade agua (450 ml) y la mezcla se extrae con MTBE (150 ml). La mezcla se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad para proporcionar el compuesto del título (34 g, 97 %). RMN ¹H (300,16 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,33 (m, 3H), 3,76-3,63 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,168 (s, 3H), 1,147 (s, 3H).

Preparación 47

1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona y 2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona

35 Se añade 2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (12,8 g, 91,2°mmol) a diclorometano (500 ml) y trietilamina (25,4 ml, 182,4°mmol). Se añade después cloruro de *p*-toluenosulfonilo (17,74 g, 91,2°mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El pH de la solución oscura se ajusta a pH 3 con HCl 1,0 N y la mezcla se transfiere a un embudo de decantación. Los extractos orgánicos se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 1:1 para proporcionar los compuestos del título (9,0 g, 34 %) como una relación de regioisómeros 1,5:1. EN/EM m/z 291 (M+H).

40 Preparación 48

4-[4-hidroxi-1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]benzonitrilo y 4-[4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]benzonitrilo

45 Se añade 4-yodobenzonitrilo (6,21 g, 26,84°mmol) a THF (40,0 ml) y se enfría a 0°C. Se añade cloruro de isopropilmagnesio (16,11 ml, 32,1°mmol) y se agita a 0°C en atmósfera de nitrógeno durante 60 minutos. Una mezcla 1,5:1 de 1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona y 2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (6,24 g, 21,5 mmol) se disuelve en THF y esta solución se añade a gota a gota al anión a 0°C y después se deja calentar a temperatura ambiente. La solución marrón se inactiva con HCl (3,0 ml, 1 N) y se concentra a sequedad. El

residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos al 60 %/acetato de etilo para proporcionar los compuestos del título. Esta reacción se realiza por segunda vez a la misma escala y los productos de ambas realizaciones se combinan para proporcionar los compuestos del título como una mezcla de regioisómeros (8,98 g, 53 %). EN/EM m/z 394 (M+H).

- 5 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de 4-[4-hidroxi-1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]benzocitrilo y 4-[4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]benzocitrilo utilizando el haluro de arilo apropiado.

Tabla 5

Prep.	Haluro de arilo	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
49	Bromuro de 4-tolilmagnesio (2,0 eq)	4-(<i>p</i> -tolil)-1-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol y 4-(<i>p</i> -tolil)-2-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol	383, 364 (M-18)
50	<i>p</i> -yodo anisol (2,0 eq)	4-(4-metoxifenil)-2-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol y 4-(4-metoxifenil)-1-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol	399, 381 (M-18)
51	Bromuro de 4-clorofenilmagnesio (2,0 eq)	4-(4-clorofenil)-1-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol y 4-(4-clorofenil)-2-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol	405, 404

10 Preparación 52

4-(6,7-dihidro-2H-indazol-4-il)benzocitrilo

Una mezcla de 4-[4-hidroxi-1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]benzocitrilo y 4-[4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]benzocitrilo (8,56 g, 21,7^ommol) se añade a HCl 4,0 M en dioxano (20,0 ml, 80,0^ommol), se calienta a 80^oC durante 2,0 h y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano/agua, se separa y los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de metilo al 80 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,21 g, 67 %). EN/EM m/z 222 (M+H), 220 (M-H).

- 15

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del 4-(6,7-dihidro-2H-indazol-4-il)benzocitrilo.

20

Tabla 6

Prep.	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
53	4-(<i>p</i> -tolil)-6,7-dihidro-1H-indazol	211
54	4-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-indazol	227

Preparación 55

4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidroindazol

Se añade 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ol (0,76 g, 1,89^ommol) a diclorometano (20,0 ml), trietilsilano (6,04 ml, 37,7^ommol) y ATF (0,16 ml, 2,07^ommol) y se agitan a temperatura ambiente durante 2,0 h. La reacción se inactiva con NaHCO₃ saturado, se separa, los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,622 g, 86 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 5,98 (t, 1H), 7,37-7,31 (m, 6H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 2H).

- 25

Preparación 56

30 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol

Se añade 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-dihidroindazol (0,62 g, 1,89^ommol) a etanol (20,0 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se añade óxido de platino(IV) (0,22 g) y la reacción se agita en 275,79 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6,0 h. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se evapora a presión

reducida para proporcionar el compuesto del título (0,503 g, 80 %). CL/EM m/z 389 (M+H), Tr = 2,704 min.

Preparación 57

1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona y 2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona

5 Se añade 2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (documento US2009/11180 A1) (5,0 g, 36,7°mmol) a una solución de dihidropirano (3,4 g, 40,4°mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y la mezcla se trata con ácido *p*-toluenosulfónico (0,1 g, 0,53°mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se añade solución saturada de NaHCO₃, y el contenido se transfiere a un embudo de decantación. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para proporcionar los compuestos del título (5,32 g, 66 %) como una mezcla de regioisómeros.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,11-4,1 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,19-2,2 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 4H).

Preparación 58

(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)trifluorometanosulfonato y (2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)trifluorometanosulfonato

15 Se añaden 1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona y 2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (2,03 g, 9,22°mmol) a THF (100 ml), la solución se enfría a -78°C y se trata con LiHMDS (10,14 ml, 10,14°mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añade gota a gota una solución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (3,68 g, 10,14°mmol) en THF (20 ml) a -78°C y se deja calentar a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se inactiva con NH₄Cl saturado, se diluye con éter dietílico y los extractos orgánicos se lavan con HCl 0,1 N, salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 85:15 para proporcionar los compuestos del título (2,3 g, 51 %) como una mezcla de regioisómeros 3:1. EN/EM m/z 352 (M+H), 269 (M-THP).

20

Preparación 59

25 3-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo o 3-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo

Se añaden (1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)trifluorometanosulfonato, (2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)trifluorometanosulfonato (1,0 g, 2,84°mmol) y ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (0,502 g, 3,12°mmol) a dioxano (80,0 ml) y Na₂CO₃ (0,601 mg, 5,68°mmol, 2,0 M) y se desgasifican con una corriente de nitrógeno. La solución se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,33 g, 0,28°mmol) y se calienta a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se diluye con acetato de etilo y las capas se separan. Los extractos orgánicos se lavan con NaHCO₃ saturado, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 9:1 a hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar uno de los compuestos del título (0,492 g, 55 %) como un único regioisómero. EN/EM m/z 320 (M+H), 236 (M-THP).

30

35

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de 3-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo o 3-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo utilizando el ácido borónico apropiado.

Tabla 7

Prep.	Ácido borónico	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
60	Ácido (4-ciano-3-metoxifenil)borónico	2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo o 2-metoxi-4-(2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo	336

40

Preparación 61

3-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzonitrilo o 3-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzonitrilo

Se añaden 3-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzonitrilo o 3-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-il-6,7-

5 dihidroindazol-4-il)benzocitrilo (0,492 g, 1,54°mmol) y Pd/C al 5 % peso/peso (0,15 g) a EtOH (20,0 ml) y la mezcla se agita en 310,25 a 241,32 kPa de hidrógeno durante 72 horas. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 7:3 para proporcionar uno de los compuestos del título (0,162 g, 33 %) como un único regioisómero. EN/EM m/z 322 (M+H).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de 3-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzocitrilo o 3-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzocitrilo.

Tabla 8

Prep.	Nombre químico	EN/EM (m/z) (M+1)
62	2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzocitrilo o 2-metoxi-4-(2-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzocitrilo	338

10 Preparación 63

2-fluoro-4-(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzocitrilo y 2-fluoro-4-(2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzocitrilo

15 Se añaden (1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)trifluorometanosulfonato, (2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)trifluorometanosulfonato (0,201 g, 0,57°mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,103 g, 0,63°mmol) a dioxano (7,0 ml) y Na₂CO₃ (0,12 mg, 1,14°mmol, 2,0 M) y la mezcla se desgasifica con una corriente de nitrógeno. La solución se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,07 g, 0,06°mmol) y se calienta a 80°C en nitrógeno durante 6 horas y 72 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactiva con agua, se diluye con acetato de etilo, la capa orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ saturado, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo, se lleva a la siguiente reacción sin purificación adicional (0,231 g, 125 %).

Preparación 64

4-(6,7-dihidro-1H-indazol-4-il)-2-fluoro-benzocitrilo

25 Se añaden 2-fluoro-4-(1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzocitrilo y 2-fluoro-4-(2-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidroindazol-4-il)benzocitrilo (0,23 g, 0,71°mmol) y H₂SO₄ (0,08 ml, 1,43°mmol) a CH₃CN (5,0 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 6,0 horas. Se añade de Na₂CO₃ acuoso para basificar la reacción, que después se diluye con acetato de etilo, se separan las capas y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 99:1 para proporcionar el compuesto del título (0,102 g, 60 %). ES/EM m/z 240 (M+H).

30 Preparación 65

(+/-)-(trans)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzocitrilo y

Preparación 66

(+/-)-(cis)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzocitrilo

35 Se añaden bis(cloruro de 1,5-ciclooctadieno-rodio) (0,06 g, 0,12°mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (0,18 g, 0,29°mmol) a tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Esta solución se añade a una mezcla de ácido 4-cianofenilborónico (2,31 g, 15,69°mmol), 6-metilciclohex-2-en-1-ona (*Journal of Organic Chemistry*, 1,980 45 (10), 1852-1863) (1,28 g, 11,62°mmol), carbonato de potasio (2,19 g, 15,69°mmol) y alcohol isopropílico (1,1 ml) a 60°C. La mezcla se agita a 60°C durante 16 horas y después se concentra a sequedad. La mezcla en bruto se vierte en agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml 2 veces). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄, se filtran a través de gel de sílice y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano para proporcionar (trans)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzocitrilo (0,55 g, 22 %) en forma del primer isómero en eluir y (cis)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzocitrilo (0,55 g, 22 %) en forma del segundo isómero en eluir. EN/EM m/z 2,14 (M+H).

45 Preparación 67

(+/-)-(cis/trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzocitrilo

- 5 Se añade (cis)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzocitrilo (0,55 g, 2,58^ommol) a tolueno (10,0 ml) y *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano (0,67 ml, 3,22^ommol) y se agita a 120^oC durante 16 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se añade a MeOH (10,0 ml) e hidrazina (0,07 ml, 2,32^ommol) y se agita a 80^oC durante 1,0 hora. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 35 %-55 %/hexanos) para proporcionar (+/-)-(cis/trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzocitrilo (0,360 g, 58 %). EN/EM m/z 238 (M+H).

Preparación 68

(+/-)-4-(4,4-dimetil-3-oxo-ciclohexil)-3-metil-benzocitrilo

- 10 Se añaden ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico (0,81 g, 5^ommol), 6,6-dimetilciclohex-2-enona (*Canadian Journal of Chemistry*, 1981, 59, 2096-2115) (0,55 g, 5^ommol), SbCl₃ (0,11 g, 0,5^ommol), acetato de sodio (0,82 g, 10^ommol) y acetato de paladio (0,11 g, 0,5^ommol) a ácido acético (30 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla se filtra y el filtrado se vierte en agua (150 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 ml 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml 3 veces), salmuera (50 ml 3 veces), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc = 10:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,6 g, 50 %). CG/EM 241 (M+1).
- 15

- 20 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del (+/-)-4-(3-oxo-ciclohexil-4,4-dimetil)-3-metil-benzocitrilo.

Tabla 9

Prep.	Nombre químico	CG/EM (m/z) (M+1)
69	(+/-)-4-(4,4-dimetil-3-oxo-ciclohexil)-3-fluoro-benzocitrilo	245
70	(+/-)-4-(4,4-dimetil-3-oxo-ciclohexil)-2-fluoro-benzocitrilo	a
a. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,56 (m, 1H), 7,14-7,7 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,03-1,60 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).		

Preparación 71

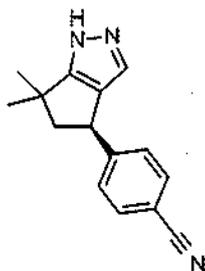
(+/-)-4-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol

- 25 Se disuelve 4-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-indazol (0,141 g, 0,62^ommol) en EtOH (10 ml) y THF (4 ml) y se añade Pd/C al 5 % (0,090 g). La mezcla se agita en hidrógeno (275,79 kPa) durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título (0,121 g, 85 %). EN/EM m/z 229 (M+1).

- 30 Ejemplo 1

4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzocitrilo

[



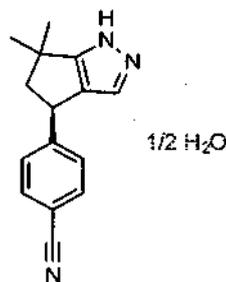
- 35 Se añade DMF-DMA (46,26 g, 388,22^ommol) a (+/-)-4-{3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil}benzocitrilo (46 g, 213,52^ommol) y la mezcla se agita a 100^oC durante 16 horas. El exceso de DMF-DMA se retira mediante vacío. Se añade alcohol isopropílico (248 ml) seguido de monohidrato de hidrazina (10,69 g, 324,61^ommol) y ácido acético (11,12 ml). La mezcla se calienta a 80^oC durante 12 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora

a sequedad. Se añade agua (50 ml) y la mezcla se extrae con DCM (50 ml 3 veces). Los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo 1:1. La mezcla de enantiómeros se purifica mediante HPLC quiral Chiralpak AD utilizando AIP al 40 %/n-hexano al 60 % (DMEA al 2 %), tamaño de la columna, 20 μ m, 8x25 μ m, caudal de 300 ml/min, detección UV a 254 nm y carga de 5 g/5 min. El enantiómero R (isómero 1) se obtiene mediante la recogida de la fracción que eluye a los 5,53 minutos

El enantiómero R se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano-acetona 4:1 para proporcionar el compuesto del título (9,2 g, 38,77 μ mol) en forma de un sólido de color amarillo. EN/EM (m/z) 238 (M+1), RMN 1H (300,16 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 7,7, 12,6 Hz, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ejemplo 1a

Hemihidrato de 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



Se suspende 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo (45 mg, 0,190 μ mol) en agua (1 ml) y se suspende a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtran al vacío y se secan al aire para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 76 %).

Difracción de rayos X de polvo

Los patrones de RXP de los sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente CuK α (λ = 1,54060 Å) y un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre los 4 y los 40 $^\circ$ en 2θ , con un tamaño de etapa de 0,0087 $^\circ$ en 2θ y una velocidad de barrido de 0,5 segundos/etapa y con 0,6 $^\circ$ mm de divergencia, anti-dispersión fijada a 5,28 $^\circ$ mm y rendijas de detector de 9,5 $^\circ$ mm. El polvo seco se envasa en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa utilizando un portaobjetos de vidrio. Es bien conocido en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores tales como la morfología y el hábito cristalinos. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades de pico se alteran, pero las posiciones de los picos característicos del polimorfo se mantienen sin cambios. Véase, por ejemplo, la *U.S. Pharmacopeia 33 National Formulary 28 Chapter <941> Characterization of Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD) Official*, 1 de octubre de 2010 - 1 de febrero de 2011. Además, también es bien conocido en la técnica cristalográfica que para cualquier forma cristalina dada las posiciones angulares de los picos pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden desplazarse debido a una variación en la temperatura o la humedad a la que se analiza una muestra, al desplazamiento de la muestra o a la presencia o ausencia de un patrón interno. En el caso del presente documento, una variabilidad de la posición del pico de 0,2 en 2θ tendrá en cuenta estas variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse en base a cualquier combinación única de picos característicos (en unidades de $^\circ 2\theta$), típicamente los picos más prominentes. Los patrones de difracción de la forma cristalina, recogidos a temperatura ambiente y a la humedad relativa, se ajustan en base a los picos estándar NIST 675 a 8,85 y a 26,77 grados 2-theta.

Una muestra preparada del compuesto del título se caracteriza, mediante un patrón de RXP utilizando radiación CuK α , por tener picos de difracción (valores 2-theta) como se describen en la tabla 1 a continuación. Específicamente, el patrón contiene un pico a 23,75 en combinación con uno o más de los picos seleccionados entre el grupo que consiste en 12,19, 15,53, 17,23, 17,78 y 20,61, con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

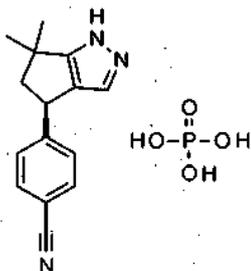
Pico	Ángulo ($^\circ$ 2-Theta)	Intensidad (%)
1	6,06	25

(continuación)

Pico	Ángulo (° 2-Theta)	Intensidad (%)
2	12,19	65
3	15,53	71
4	15,77	33
5	17,23	58
6	17,78	95
7	18,31	20
8	19,00	24
9	20,61	98
10	21,62	26
11	22,31	45
12	23,75	100
13	24,55	19
14	25,01	21
15	26,09	27
16	26,41	44
17	27,96	43

Ejemplo 1b

Ácido fosfórico 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



5

Se disuelve 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo (445 mg) en acetato de isopropilo (1 ml). A esta mezcla se le añade ácido fosfórico 15 M (150 µl, 1,2 eq) gota a gota. Se observa cristalización rápida localizada y una breve sonicación en un baño de agua precipita un gran lecho de sólidos de color blanco brillante. Este lecho se rompe mediante la adición de acetato de isopropilo (3 ml) para proporcionar una suspensión suelta. Los sólidos después se filtran al vacío y se secan al aire para proporcionar el compuesto del título (585 mg, 93 %).

10

Difracción de rayos X de polvo

Los patrones de RXP de los sólidos cristalinos se preparan como se ha descrito en el ejemplo 1a.

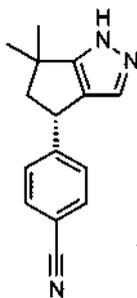
El compuesto del título se caracteriza, mediante un patrón de RXP utilizando radiación CuKα, por tener picos de difracción (valores 2-theta) como se describen en la tabla 1 a continuación. Específicamente, el patrón contiene un pico a 5,56 en combinación con uno o más de los picos seleccionados entre el grupo que consiste en 12,69, 16,97, 18,25, 19,39 y 22,92, con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

15

Pico	Ángulo (° 2-Theta)	Intensidad (%)
1	5,564	100
2	11,016	5
3	12,685	8
4	14,711	3
5	16,967	23
6	18,248	10
7	18,900	4
8	19,390	16
9	21,291	6
10	22,920	13
11	24,539	7
12	24,772	7
13	25,041	5

Ejemplo 2

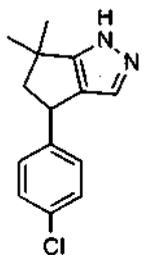
4-[(4S)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



- 5 El ejemplo 2 se prepara esencialmente mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 1 mediante la recogida de la fracción que eluye a los 10,25 min. La fracción recogida se purifica adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice con hexano al 80 % y acetona al 20 % para proporcionar el compuesto del título (2 g).

Ejemplo 3

(+/-)-4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol



10

Se disuelve (+/-)-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona (0,250 g, 1,12°mmol) en isopropanol (5 ml) y se agita. Se añade *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (0,33 ml, 1,57°mmol) gota a gota a la reacción. La reacción se calienta en un frasco sellado a 100°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El residuo se diluye con isopropanol (5 ml). Se añade hidrato de hidrazina (0,11 ml, 2,25°mmol) a la reacción y se calienta a 100°C en un frasco sellado durante 5 horas. La reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica

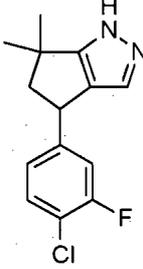
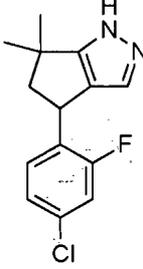
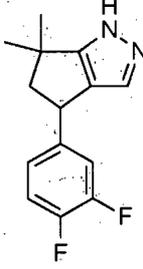
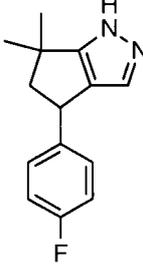
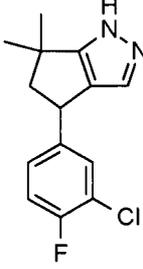
15

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos para obtener el compuesto del título (0,035 g, 13 %) en forma de una película de color amarillo. EN/EM (m/z) 247,0 (M+1).

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito para el (+/-)-4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol.

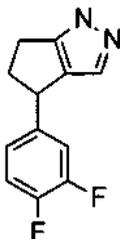
5

Tabla 10

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+H)
5	(+/-)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		265
6	(+/-)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		265
8	(+/-)-4-(3,4-Difluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		249
9	(+/-)-4-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		231
11	(+/-)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		265

Ejemplo 14

(+/-)-4-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol

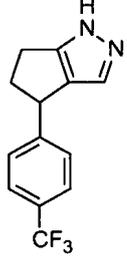
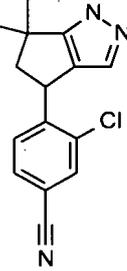
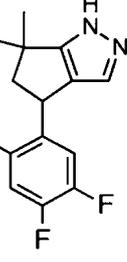
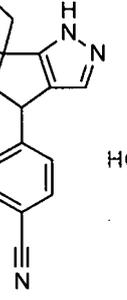
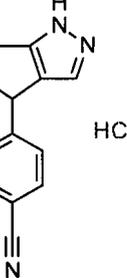


- 5 A la mezcla de (+/-)-(2Z)-3-(3,4-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)en)ciclopentanona (8,5 g, 34^ommol) en etanol (200 ml) se le añade hidrato de hidrazina (15 ml) y la mezcla se calienta a 80^oC, durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparatoria utilizando un instrumento CXTH con una columna Daiso 10 μ C18 250 \times 50^omm, una inyección de 9 ml, un caudal de 70 ml/min, una longitud de onda de 214 nm y una fase móvil de acetonitrilo al 10-80 % en ATF al 0,1 %/H₂O para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 28 %). EN/EM m/z 221 (M+H).
- 10 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito para el (+/-)-4-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol.

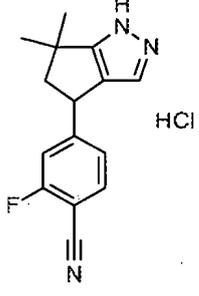
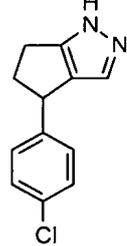
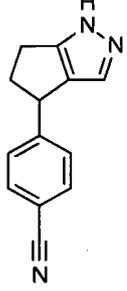
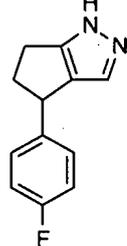
Tabla 11

Ej. N ^o	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
15	(+/-)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		237
16	Clorhidrato de (+/-)-4-(3,4-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol ^a		254
17	Clorhidrato de (+/-)-2-cloro-4-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo ^a		244

(continuación)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
18	(+/-)-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		253
19	(+/-)-3-cloro-4-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo ^b		272
20	(+/-)-4-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol ^c		263
21	Clorhidrato de (+/-)-4-(6,6-dietil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo ^{a, c}		266
22	Clorhidrato de (+/-)-4-(6-metil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo ^{a, c}		224

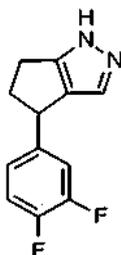
(continuación)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
23	Clorhidrato de (+/-)-2-fluoro-4-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzocitrilo ^a		256
24	(+/-)-4-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		219
25	(+/-)-4-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzocitrilo		210,2
26	(+/-)-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol ^c		203.2

a. Después de la terminación y la concentración al vacío, el residuo se diluye con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Esto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:etil acetato 2:1. El producto en bruto después se somete a las condiciones de HPLC preparatoria antes mencionados y se acidifica con HCl en acetato de etilo, para proporcionar un sólido de color blanco como el compuesto del título.
b. Se utiliza una cantidad catalítica de ácido acético. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante doce horas.
c. Se utiliza clorhidrato de hidrazina en lugar de hidrato de hidrazina.

Ejemplo 27

4-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1



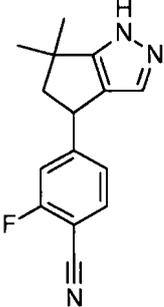
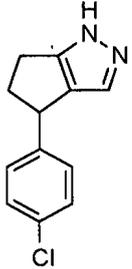
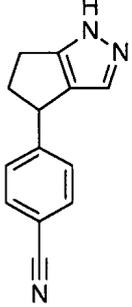
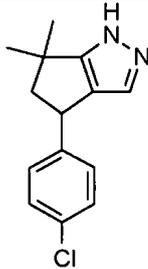
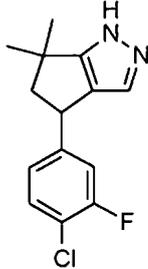
5 El material racémico se somete a cromatografía quiral utilizando una columna Chiralcel® OJ-H de 4,6×150°mm con EtOH 3A al 20 %:CO₂ al 80 %, un caudal de 5,0 ml/min a UV de 230 nm para proporcionar el enantiómero puro, isómero 1. Éste después se repurifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado, desde acetato de etilo al 25 %-50 %/tolueno, para proporcionar el compuesto del título (0,121 g, 6,1 %). EN/EM (m/z) 221,2 (M+1).

Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se ha descrito para el 4-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1.

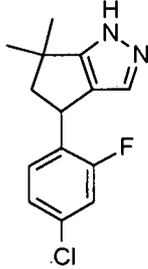
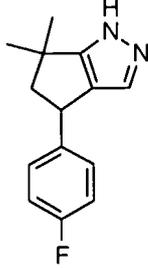
Tabla 12

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
28	4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1 ^a		203,2
29	4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1 ^b		237,2
30	4-(3,4-cloro-3-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 2 ^b		237,2

(continuación)

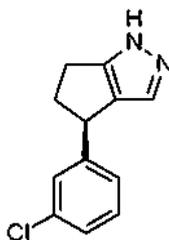
Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
31	2-fluoro-4-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo, isómero 1 ^c		256
32	4-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1 ^d		219
33	4-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo, isómero 1 ^e		210
34	4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol, isómero 1 ^f		247
36	4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1 ^h		265

(continuación)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
37	4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1 ⁱ		265
38	4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 2 ⁱ		265
39	4-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, isómero 1 ^k		231
<p>a. Columna Chiralcel® OJ-H, MeOH al 20 %/CO₂, 5 ml/min, 225 nm. b. Columna Chiralcel® OJ-H, AIP al 20 % (isopropilamina al 0,2 %/CO₂, 5 ml/min, 225 nm. c. Columna Chiralpak® AD-H, DMEA al 0,2 %/metanol, 30 ml/min, 225 nm. d. Columna Chiralcel® OJ-H, EtOH al 20 %/CO₂, 5 ml/min, 225 nm. e. Columna Chiralpak® IC, AIP al 30 %/CO₂, 5 ml/min, 230 nm. Después de la cromatografía quiral, el producto se somete a cromatografía en un gradiente escalonado con MeOH al 1-3 %/cloroformo, una 2^a cromatografía con MeOH al 2 %/cloroformo y se cristaliza con éter para proporcionar el producto final. f. Columna Chiralpak® AD-H, MeOH al 100 %, 30 ml/min, 225 nm. g. Columna Chiralpak® AD-H, MeOH al 100 %, 30 ml/min, 225 nm. h. Columna Chiralpak® AD-H, MeOH al 15 %/CO₂, 70 ml/min, 225 nm. i. Columna Chiralpak® OD-H, MeOH al 10 %/CO₂, 70 ml/min, 225 nm. k. Columna Chiralpak® AD-H, etanol al 100 %, 18 ml/min, 225 nm. l. Columna Chiralpak® AD-H, AIP al 20 %/CO₂, 70 ml/min, 225 nm. m. Columna Chiralpak® AD-H, etanol al 20 %/CO₂, 70 ml/min, 225 nm. n. Columna Chiralpak® AD-H, etanol/ACN 4/1, 25 ml/min, 225 nm.</p>			

Ejemplo 43 (REF)

(4R)-4-(3-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol



5 Se disuelve (3S)-3-(3-Clorofenil)ciclopentanona (1,5 g, 7,71°mmol) en isopropanol (20 ml) y se agita. Se añade *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano (1,91 ml, 9,25°mmol) gota a gota a la reacción. La reacción se calienta a 125°C durante 12 horas. Después se enfría a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El residuo se diluye con isopropanol (20 ml). Se añade hidrato de hidrazina (0,37 ml, 11,56°mmol) a la reacción y la reacción se calienta a 100°C durante 5 horas. La reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos para obtener el producto del título (1,099 g) en forma de una película de color amarillo. Este material se purifica adicionalmente mediante cromatografía quiral, empleando una columna Chiralpak AD-H, eluyendo con metanol al 20 %/CO₂, un caudal de 70 ml/min y detección UV a 225 nm.

10 El compuesto del título (0,442 g, 26,2 %) se aísla en forma de un aceite claro. EN/EM (m/z) 219,0 (M+1).

Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se ha descrito para el (4R)-4-(3-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol.

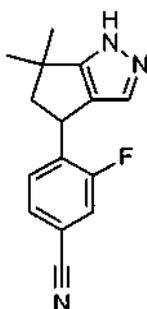
Tabla 13

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+H)
45	(4R)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol		271,0
47	2-fluoro-4-[(4R)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo ^a		228,0

a. Columna Chiralpak AD-H, MeOH al 100 %, 30 ml/min, 225 nm.

15 Ejemplo 48

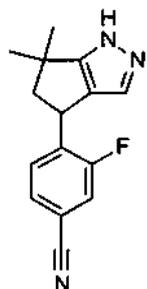
(+/-)-4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo



5 Se añade 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (42,05 g, 352,84^ommol) a 4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil)-3-fluoro-
 10 benzonitrilo (34 g, 117,61^ommol) y la mezcla se agita a 90^oC durante 16 horas. La mezcla se enfría a temperatura
 ambiente y el exceso de DMF-DMA se evapora a sequedad. Al residuo bruto se añade: alcohol isopropílico
 (163,20 ml), monohidrato de hidrazina (11,78 g, 235,22^ommol) y ácido acético (20,22 ml, 352,84^ommol) y la mezcla
 se agita a 70^oC durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora a
 sequedad. La mezcla se vierte en agua (200 ml) y se extrae con MTBE (23200 ml). La mezcla se lava con salmuera,
 se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de
 sílice, eluyendo con hexano y AIP al 10 % para proporcionar el compuesto del título (30 g, 99 %). EN/EM (m/z) 256
 (M+1), RMN ¹H (300,16 MHz, DMSO) δ 12,62-12,60 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,5,
 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 4,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 8,1, 11,7 Hz, 1H), 1,25
 (s, 6H).

Ejemplo 49

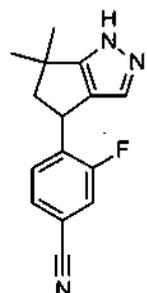
4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, isómero 1



15 El 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo racémico (14,4 g, 56,41^ommol) se
 purifica mediante cromatografía de fluido supercrítico quiral (CFS) en una columna Chiralcel® OD-H utilizando CO₂
 (10 MPa) y MeOH con DMEA al 0,2 %, tamaño de la columna de 5^oµm, 2x25^ocm, caudal de 65 ml/min, detección
 UV a 215 nm y carga de 60 mg/inyección (cada 5,1 min) para proporcionar el compuesto del título, Tr = 2,4 min,
 20 (5,5 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. EN/EM (m/z) 256 (M+1), RMN ¹H (300,16 MHz, d₆-DMSO) δ
 12,62-12,60 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 4,52 (t, J =
 7,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 8,1, 11,7 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 50

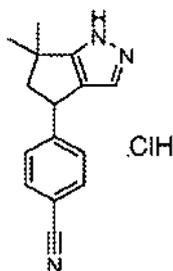
4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta [c] pirazol-4-il)-3-benzonitrilo, isómero 2



25 Se aísla el 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, isómero 2, utilizando las
 condiciones de cromatografía quiral descritas para el isómero 1. EN/EM (m/z) 256 (M+1).

Ejemplo 51

Clorhidrato de (+/-)-4-[6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



- 5 Al (+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometil)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo (3,2 g, 20^ommol) en etanol (100 ml) y ácido acético (4 gotas) se le añade clorhidrato de hidrazina (4,17 g, 60^ommol) y la reacción se calienta a 80^oC durante tres horas. La reacción se enfría después a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo 1:2. El material resultante se trata con HCl en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 70 %). EN/EM (m/z) 238,2 (M+1)

Ejemplo 52

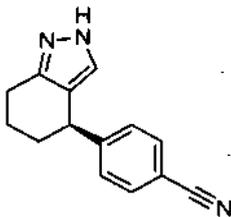
(+/-)-4-[4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo



- 15 Se añade 4-(6,7-dihidro-2H-indazol-4-il)benzonitrilo (3,21 g, 14,5^ommol) a THF (10 ml), MeOH (10 ml) y Pd/C al 5 % (0,2 g) y se hidrogena en un balón de H₂ a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se evapora a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 %-70 %/hexanos, para proporcionar el compuesto del título (3,15 g, 97 %).

Ejemplo 53

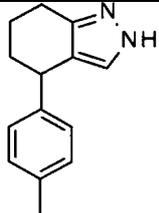
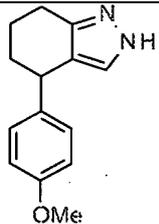
20 4-[(4R)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo



La mezcla racémica se purifica mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 0,46×15^ocm, MeOH al 100 %/DMEA al 0,2 %, 0,6 ml/min, 250 nm) para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 38 %) en forma del segundo isómero en eluir Tr = 3,21 min. EN/EM m/z 224 (M+H). EN/EM (m/z) 224,0 (M+1).

- 25 Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del 4-[(4R)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo.

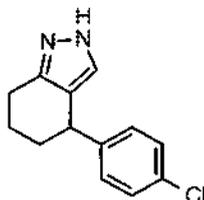
Tabla 14

Ej. Nº	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
54	4-(<i>p</i> -tolil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, isómero 2 ^a		213
55	4-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, isómero 2 ^b		229

a. Condiciones de cromatografía quiral:(4,6×150°mm, Chiralcel® OJ-H, MeOH al 100 %, DMEA al 0,2 %, 1,0 ml/min, 225 nm, segundo enantiómero en eluir, Tr = 3,726 min)
b. Condiciones de cromatografía quiral:(4,6×150°mm, Chiralcel® AD-H, EtOH al 100 %, DMEA al 0,2 %, 1,0 ml/min, 225 nm, segundo enantiómero en eluir, Tr = 3,289 min)

Ejemplo 56

4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, isómero 2



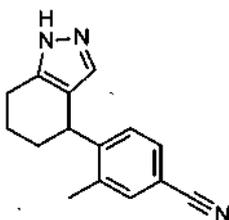
5

Se añade 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (0,4 g, 1.04°mmol) a una solución de KOH (0,29 g, 5,21°mmol) en MeOH (25 ml) y la solución se calienta a 65°C durante 2 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, el disolvente se retira a presión reducida y el sólido resultante se diluye con agua. Se añade HCl hasta pH 4, la mezcla se extrae con acetato de etilo, las capas se separan y la capa acuosa se re-extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6×150°mm, EtOH al 100 %, DMEA al 0,2 %, 225°nm, Tr = 3,318 min) para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 38 %) en forma del segundo isómero en eluir. EN/EM m/z 234 (M+H).

10

Ejemplo 57

15 3-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo, isómero 2



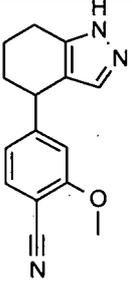
20

Se añaden 3-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzonitrilo o 3-metil-4-(2-tetrahidro-piran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il)benzonitrilo (0,16 g, 0,5°mmol) y N₂SO₄ (0,11 ml, 1,99°mmol) a CH₃CN (5,0 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade Na₂CO₃ acuoso hasta pH básico. Se diluye con acetato de etilo, las capas se separan y la capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se

purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 6:4 para proporcionar la mezcla racémica (0,088 g, 73 %). El enantiómero individual se obtiene mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6×150°mm, EtOH al 100 %, DMEA al 0,2 %, 225°nm, Tr = 4,168 min) para proporcionar el compuesto del título (0,032 g, 27 %) en forma del segundo isómero en eluir. EN/EM m/z 238 (M+H).

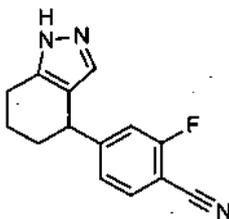
- 5 El siguiente ejemplo se prepara esencialmente mediante el procedimiento del 3-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo, isómero 2.

Tabla 15

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
58	2-metoxi-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo, isómero 2 ^a		254
a. Purificación de enantiómeros mediante cromatografía quiral (Chiralcel® AD-H, 4,6×150°mm, MeOH al 100 %, DMEA al 0,2 %, 1,0 ml/min, 225 nm, segundo enantiómero en eluir, Tr = 3,608 min)			

Ejemplo 59

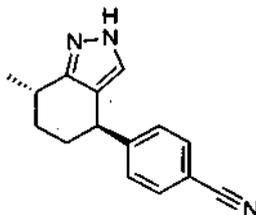
- 10 (+/-)-2-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo



- 15 Se añaden 4-(6,7-dihidro-1H-indazol-4-il)-2-fluoro-benzonitrilo (0,102 g, 0,43°mmol) y Pd/C al 5 % % p/p (0,04 g) a MeOH (5,0 ml) y la mezcla se agita en 310,25 a 241,32 kPa de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 18 %). EN/EM m/z 242 (M+H).

Ejemplo 60

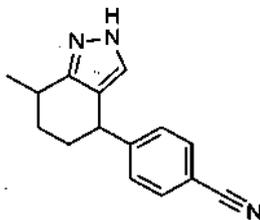
- (+/-)-(trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo



- 20 Se añade (+/-)-(trans)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzonitrilo (0,55 g, 2,58°mmol) a tolueno (10,0 ml) y *tert*-butoxibis (dimetilamino)metano (0,67 ml, 3,22°mmoles) y se agita a 120°°C durante 16 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se añade a MeOH (10,0 ml) e hidrazina (0,07 ml, 2,32°mmol) y se agita a 80°°C durante 1,0 hora. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 35 %-55 %/hexanos) para proporcionar (+/-)-(trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,18 g, 29 %).
- 25

Ejemplo 61

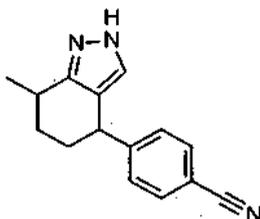
4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo, isómero 2



y

5 Ejemplo 62

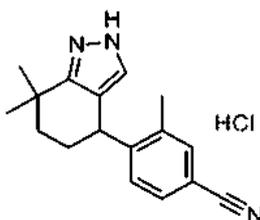
4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il] benzonitrilo, isómero 4



10 Se combinan (+/-)-(cis/trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,36 g, 1,52°mmol) y (+/-)-(trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,18 g, 0,76°mmol) y los enantiómeros individuales se obtienen mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6×150°mm, EtOH al 100 %, DMEA al 0,2 %, 225°nm) para proporcionar (cis)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo, isómero 2, (0,05 g, 27 %) en forma del segundo isómero en eluir. EN/EM m/z 238 (M+H), Tr = 2,988 min. (trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo, isómero 4, Ejemplo 61 (0,07 g, 19 %). EN/EM m/z 238 (M+H).

Ejemplo 63

15 Clorhidrato de (+/-)-4-(7,7-dimetil-2,4,5,6-tetrahidroindazol-4-il)-3-metil-benzonitrilo

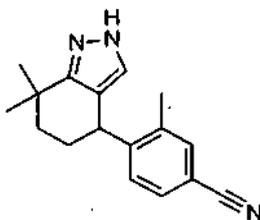


20 Se agita 4-(4,4-dimetil-3-oxo-ciclohexil)-3-metil-benzonitrilo (0,6 g, 2,49°mmol) en acetal dimetílico de *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 90°C durante dos días. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50 ml 3 veces). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en matraz de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 1:1 a MeOH:DCM = 1:30 para proporcionar 4-[(2Z)-2-(dimetilaminometil)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclohexil]-3-metil-benzonitrilo (0,2 g, 27 %).

25 Se añade clorhidrato de hidrazina (0,14 g, 2°mmol) a 4-[(2Z)-2-(dimetilaminometil)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclohexil]-3-metil-benzonitrilo (0,2 g, 0,67°mmol) en etanol (30 ml), después se añade ácido acético (dos gotas) a la mezcla. Después de que la adición se complete, la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se diluye con acetato de etilo (50 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50 ml 3 veces). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título. El producto se añade a HCl/acetato de etilo y se concentra al vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título (0,12 g, 67 %). EN/EM 266 (M+H).

Ejemplo 64

4-(7,7-dimetil-2,4,5,6-tetrahidroindazol-4-il)-3-metil-benzonitrilo, isómero 2



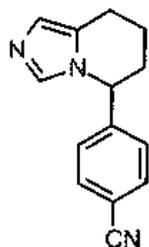
El enantiómero individual se obtiene mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6×150°mm, MeOH/CH₃CN 3:2, isopropilamina al 0,2 %, 225°nm; 1,0 ml/min, Tr = 3,503 min) para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 31 %) en forma del segundo isómero en eluir. EN/EM m/z 266 (M+H).

- 5 Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del 3-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo.

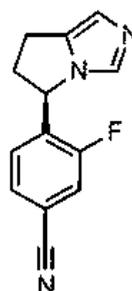
Tabla 16

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/z) (M+1)
65	Clorhidrato de (+/-)-4-(7,7-dimetil-2,4,5,6-tetrahidroindazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo		270
66	4-(7,7-dimetil-2,4,5,6-tetrahidroindazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, isómero 2 ^a		270
67	(+/-)-4-(7,7-dimetil-2,4,5,6-tetrahidroindazol-4-il)-2-fluoro-benzonitrilo ^b		270
<p>a. Purificación de enantiómeros mediante cromatografía quiral (Chiralcel® AD-H, 4,6×150°mm, MeOH al 100 %, isopropilamina al 0,2 %, 1,0 ml/min, 225 nm, 2^o enantiómero en eluir, Tr = 4,175 min).</p> <p>b. Etapa 1 – Uso de <i>tert</i>-butoxibis(dimetilamino)metano (1,0 eq) en tolueno a 120°C durante 26 horas.</p>			

- 10 Los reactivos empleados en los siguientes ensayos están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o pueden sintetizarse fácilmente por un experto en materia. Los compuestos comparativos utilizados en el presente documento son fadrozol y LCI699. El fadrozol es un inhibidor de la aromatasa comercializado por Novartis Corporation en Japón para el tratamiento del cáncer de mama con el nombre comercial AFEMA® (marca comercial de Novartis Corporation); (www.righthealth.com/topic/Fadrozole visitado el 26 mayo de 2011). El LCI699 es un fármaco en investigación que está desarrollando Novartis Corporation (*Thompson Reuters Pharma Drug Report LCI699*, ©Thompson Reuters 2011). Las representaciones estructurales del fadrozol y del LCI699 se muestran a continuación.
- 15



Fadrozol



LCI 699

Ensayo del inhibidor de la aldosterona sintasa

Las células de fibroblastos de hámster chino (V79, ATCC™) que expresan constitutivamente el cyp11B2 humano se constituyen mediante la transfección con un vector de expresión de mamífero que alberga el ADNc del cyp11B2 humano en un promotor CMV y un gen resistente al antibiótico neomicina para la selección en células de mamífero. Las células V79 se transfectan en matraces T225 cm² con el reactivo de transfección lipofectamina y el ADNc del cyp11B2 humano. Los clones positivos se seleccionan con el antibiótico de selección geneticina a 1 mg/ml.

La producción de aldosterona en células transfectadas se inicia mediante la adición de DOC 1°μM en el medio. Después de 24 horas de incubación, se recogen 100 μl de medio de cultivo celular y la concentración de aldosterona en el medio se determina utilizando un procedimiento de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM). El medio se extrae primero utilizando un sistema de manejo de líquidos Beckman Coulter FX (modificado para el uso de disolventes orgánicos) con una cabeza de 96 puntas para añadir una solución de patrón interno (PI) a cada pocillo (10 μl de d7-aldosterona 100 ng/ml, (C/D/N Isotopes, Inc. Quebec, Canadá), en ACN al 15 %/agua). Los pocillos después se extraen 3 veces con EtOAc (150 μl) utilizando el FX, combinando las capas orgánicas en una nueva placa de 96 pocillos. El disolvente se seca en un GeneVac HT-4 o en atmósfera de nitrógeno. El FX se utiliza después para reconstituir las muestras en ACN al 15 %/agua (60 μl) y las placas se sellan por calor. El procedimiento CL-EM emplea un Agilent LC con una bomba binaria para producir un gradiente de agua y ACN, cada uno contiene ácido fórmico al 0,1 %, con un caudal de 1 ml/min sobre una columna C18 Betasil 2,1×10³mm. Se inyecta una parte alícuota de 25 μl de la muestra y se inicia un gradiente de ACN al 20-100 % + ácido fórmico al 0,1 % (AF) en 1 min. La aldosterona eluye a 0,7 min. Las condiciones iniciales se mantienen durante 1 minuto para volver a equilibrar la columna. Un espectrómetro de masas en tándem ABI 4000 se utiliza para el análisis de EM/EM en el modo de iones negativos. El procedimiento EM/EM controla dos transiciones de monitorización de reacción múltiple (MRM) para la aldosterona (359,19/331,09 y 359,19/188,8) y dos para el PI (367,19/339,3 y 367,19/194,1). El área bajo el pico de cada transición se suma para comprender la señal de aldosterona y del PI, respectivamente. La relación de estas áreas se compara con los controles de cada placa para proporcionar un valor de % de inhibición para cada muestra. El límite de detección para la aldosterona es de 40 pg/ml.

Para determinar la inhibición de la producción de aldosterona por un compuesto del ensayo, las células V79-hcyp11B2 se siembran en una placa de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo. Se añaden la DOC y diversas concentraciones de compuestos de ensayo en incrementos de dilución 1:3 al medio de cultivo celular. Después de 24 horas de incubación, se recogen 100 μl de medio celular y la concentración de aldosterona se determina como se ha descrito anteriormente. Los datos se ajustan a una curva logística de 4 parámetros de ajuste para determinar los valores de CI₅₀.

Los ejemplos de la invención muestran una inhibición potente de la aldosterona sintasa con valores de CI₅₀ de aproximadamente ≤0,900°μM. Los compuestos representativos se muestran en la tabla 1.

Tabla 17*

Ejemplo	CI ₅₀ (hcyp11B2, μM)
1	0,005, n = 4
59	0,005, n=4
49	0,007, n = 2
54	0,154, n=2
18	0,157
Fadrozol	0,018, n = 63
Novartis LCI699	0,0076, n = 10

* Estos datos son los resultados de experimentos independientes. Los datos anteriores expresados como medias geométricas demuestran que los ejemplos de la invención son inhibidores potentes de la aldosterona sintasa *in vitro*.

Inhibición de la aldosterona sintasa en ratas

El efecto de los compuestos sobre la producción de aldosterona en ratas se evalúa utilizando la rata modelo de dieta deficiente en sodio. Los estudios se realizan utilizando ratas Sprague Dawley macho, con edades de entre 6-7 semanas y aproximadamente 175-190 gramos (Harlan Laboratories, Indianapolis, IN, EE.UU.). Las ratas se alojan individualmente con un ciclo normal de luz (12 horas de luz y 12 horas de oscuridad) y reciben dieta (dieta deficiente en sodio 90228 de Harlan Teklad) y agua a demanda. Las ratas se aleatorizan por el peso corporal y se sitúan en Teklad 90228 durante 7 días. En el día 7 las ratas se dosifican con 10 ml/kg de vehículo (hidroxietilcelulosa (HEC) al 1 %/Tween 80 al 0,25 %/antiespumantes (AF) al 0,05 % o goma arábica al 10 % p/v/Antiespumante 1510-US al 0,05 % v/v en agua desionizada (DIW)), control positivo (1 mg/kg, Fadrozol) o compuesto de ensayo. A las 3 horas después de la dosis las ratas se sangran (~0,5 ml) por la órbita ocular bajo anestesia con isoflurano. A las 6 horas después de la dosis las ratas se sacrifican con CO₂ y se sangran por punción cardiaca. Las muestras de sangre se coagulan al menos durante 30 minutos y el suero se prepara y se almacena a aproximadamente a -80°C hasta el ensayo. La aldosterona, los esteroides y la exposición al compuesto se analizan mediante espectroscopia de masas.

El efecto de los ejemplos 1 y 49 en la producción de aldosterona en la rata modelo de dieta deficiente en Na se ilustra en la tabla 18 a continuación.

Tabla 18

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Aldosterona (pg/ml)		% de Inhibición	
		3 horas	6 horas	3 horas	6 horas
vehículo	0,0	1.881,7	2.556,7	0,0	0,0
1	10,0	973	1.380	48	46
49	30,0	1,008	1,704	46	33
Fadrozol	1,0	669,8	1144,2	64,4	55,2

Los datos muestran que los ejemplos 1 y 49 inhiben la producción de aldosterona *in vivo*.

Ensayo de inhibición de cortisol

Las células de fibroblastos de hámster chino (V79) que expresan constitutivamente el cyp11B1 humano se constituyen mediante la transfección con un vector de expresión de mamífero que alberga el ADNc del cyp11B2 humano en un promotor CMV y un gen resistente al antibiótico neomicina para la selección en células de mamífero. Las células V79 se transfectan en matraces T225 cm² con el reactivo de transfección lipofectamina y el ADNc del cyp11B1 humano. Los clones positivos se seleccionan con el antibiótico de selección genética a 1 mg/ml. La producción de cortisol en células transfectadas se inicia mediante la adición de 11-desoxicortisol 1^o μm en el medio. Después de 24 horas de incubación, el medio de cultivo se recoge y la concentración de cortisol en el medio se determina utilizando un procedimiento de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM). El medio celular (100 μl) se transfiere a una nueva placa de 96 pocillos de pocillos profundos. Un sistema de manejo de líquidos Beckman Coulter FX (modificado para su uso con disolventes orgánicos) con una cabeza de 96 puntas se utiliza para añadir una solución de PI a cada pocillo (10 μl de d4-cortisol 200 ng/ml). Los pocillos después se extraen 3 veces con EtOAc (300 ml) utilizando el FX, combinando las capas orgánicas en una nueva placa de 96 pocillos de pocillos profundos. El disolvente se seca a continuación en un GeneVac HT-4 o en atmósfera de nitrógeno. El FX se utiliza después para reconstituir las muestras en MeOH al 50 %/agua (100 μl) y las placas se sellan por calor.

Una HPLC con dos bombas produce un gradiente de agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %) y MeOH con un caudal de 0,6 ml/min a través de una columna XBridge Shield RP18, 3,5 micrómetros, 2,1×50^omm con una precolumna de 2,1×10^omm del mismo material con un tamaño de partícula de 5 micrómetros. Se inyecta una parte alícuota de 40 μl de la muestra y se inicia un gradiente de MeOH al 20-100 % en 0,95^omin. El cortisol eluye a los 0,8 min. Las condiciones iniciales después se mantuvieron durante 1 minuto para volver a equilibrar la columna. Un espectrómetro de masas en tándem ABI QTRAP 4000 se utiliza para el análisis de EM/EM en el modo de iones positivos. Los procedimientos EM/EM monitorizan las transiciones para el cortisol y el PI a 363,0/121,0 y 367,3/121,0 respectivamente. Estas se integran respectivamente para proporcionar las áreas de los picos. La relación de área cortisol/PI se utiliza para determinar la concentración de cortisol por comparación con una curva estándar. El límite de detección para el cortisol es de 1 ng/mL.

Para determinar la inhibición de la producción de cortisol por un compuesto de ensayo, las células V79-cyp11B1 humano se siembran en una placa de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo. Se añaden 11-desoxicortisol y diversas concentraciones de compuestos de ensayo en incrementos de dilución 1:3 al medio de cultivo celular.

Después de 24 horas de incubación, se recogen 100 µl de medio celular y la concentración de cortisol se determina como se ha descrito anteriormente. Los datos se ajustan a una curva logística de 4 parámetros de ajuste para determinar los valores de CI_{50} .

5 Los ejemplos de la invención muestran una potencia modesta en la inhibición de la producción de cortisol en células V79-hcyp11B1 en comparación con los compuestos comparativos como se muestra en la tabla 19. La selectividad relativa de la inhibición de la producción de aldosterona frente a la de la inhibición de la producción de cortisol se calcula utilizando la ecuación: relación de selectividad = $CI_{50}(\text{hcyp11B1})/CI_{50}(\text{hcyp11B2})$.

Tabla 19*

Ejemplo	CI_{50} (hcyp11B1, °µM)	Relación de selectividad
1	0,165, n = 5	33,0
49	0,311, n = 2	44,4
Fadrozol	0,069, n = 61	3,7
Novartis LCI699	0,035, n = 10	4,6

* Estos datos son los resultados de experimentos independientes. Estos datos demuestran que los ejemplos 1 y 49 presentan una mayor selectividad en la inhibición de la aldosterona con relación a la inhibición del cortisol que los compuestos comparativos.

10 Ensayo de producción de testosterona y estradiol

La línea celular de adenocarcinoma humana H295R se utiliza para monitorizar la producción de testosterona y estradiol *in vitro*. Las células se siembran en una placa de 96 pocillos a 50.000 células por pocillo y se cultivan en medio DMEM suplementado con Nuserum al 2,5 %. Se añaden diversas concentraciones de compuestos de ensayo en incrementos de dilución 1:3 al medio de cultivo celular. Después de la incubación durante 48 horas, se recogen 15 100 µl medio de cultivo y se añaden d5-estradiol y d3-testosterona como PI para estradiol y testosterona, respectivamente.

20 Un volumen igual de carbonato de sodio/tampón de bicarbonato de sodio (0,5 mol/l, pH 9,4) se añade a las muestras, seguido de una solución de cloruro de dansilo recién preparada (50 µl, 20 mg/ml). Las muestras se mezclan y se incuban durante 60 min a 60°C. Las muestras después se extraen 3 veces con EtOAc (300 ml) utilizando el FX, combinando las capas orgánicas en una nueva placa de 96 pocillos de pocillos profundos. El disolvente se seca después en un GeneVac HT-4 o en atmósfera de nitrógeno. El FX se utiliza para reconstituir las muestras en MeOH al 50 %/agua (100 µl) y las placas se sellan por calor.

25 Una HPLC con dos bombas produce un gradiente de agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %) y MeOH con un caudal de 0,6 ml/min a través de una columna XBridge Shield RP18, 3,5 micrómetros, 2,1×50°mm con una precolumna de 2,1×10°mm del mismo material con un tamaño de partícula de 5 micrómetros. Se inyecta una parte alícuota de 40 µl de la muestra y se inicia un gradiente de MeOH al 20-100 % en 0,95°min. Un espectrómetro de masas en tándem ABI QTRAP 4000 se utiliza para el análisis de EM/EM en el modo de iones positivos. Los procedimientos EM/EM monitorizan las transiciones para testosterona (289/97), estradiol (506,3/171,0) y sus respectivos PI 292/109 y 511,3/171,0. Estos picos se integran por separado para proporcionar las áreas de los picos. 30 Las relaciones de área de testosterona/PI y estradiol/PI se utilizan para determinar las concentraciones de testosterona y estradiol en comparación con sus respectivas curvas estándar. Los límites de detección para la testosterona y el estradiol son 0,1 ng/ml y 0,01 ng/ml, respectivamente.

35 Los ejemplos 1 y 49 muestran una inhibición débil de la producción de testosterona y estradiol en células H295R. Los resultados se muestran en la tabla 20 junto con la selectividad relativa para aldosterona en comparación con la testosterona o el estradiol para cada compuesto.

Tabla 20*

Ejemplo	Testosterona CI_{50} (μ M)	Estradiol CI_{50} (μ M)	Relación de selectividad para aldosterona en comparación con testosterona	Relación de selectividad para aldosterona en comparación con estradiol
1>	>30, n = 4	13,2, n = 3	>6.000	2640
49>	>30, n = 5	22,0	>4285	3143
Fadrozol	1,54	<0,0015	82	0,08
Novartis LCI699	5,01, n = 2	0,123, n = 2	663	16,3
* Los ensayos no se realizaron simultáneamente para los ejemplos de la tabla 20 y los compuestos comparativos.				

Ensayo de inhibición de aldosterona en macaco

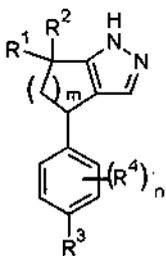
5 Las células de fibroblastos de hámster chino (V79) que expresan constitutivamente el cyp11B2 de macaco se constituyen mediante la transfección con un vector de expresión de mamífero que alberga el ADNc de cyp11B2 de macaco. Esta línea celular se utilizó para medir la actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de aldosterona por la enzima del macaco. El acondicionamiento del cultivo celular y el procedimiento de detección de aldosterona se realizan siguiendo el mismo protocolo descrito en el "ensayo de inhibición de aldosterona". El ejemplo 1 y el ejemplo 49 presentan valores de CI_{50} relativa de 0,00246 y 0,0041 $^{\circ}$ μ m en el ensayo de inhibición de aldosterona en macaco, respectivamente (n = 1).

Ensayo de inhibición de cortisol en macaco

15 Las células de fibroblastos de hámster chino (V79) que expresan constitutivamente el cyp11B1 de macaco se constituyen mediante la transfección con un vector de expresión de mamífero que alberga el ADNc de cyp11B1 de macaco. Esta línea celular se utilizó para medir la actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de cortisol por la enzima del macaco. El acondicionamiento del cultivo celular y el procedimiento de detección de cortisol se realizan siguiendo el mismo protocolo descrito en el "ensayo de inhibición de cortisol". El ejemplo 1 y el ejemplo 49 presentan valores de CI_{50} relativa de 0,209 y 0,579 $^{\circ}$ μ m en el ensayo de inhibición de cortisol en macaco, respectivamente (n = 1).

REIVINDICACIONES

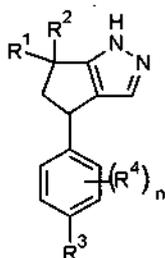
1. Un compuesto de fórmula:



en la que

- 5 n es 0, 1 o 2;
 m es 1 o 2;
 R¹ y R² son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -CH₃, y -CH₂CH₃;
 R³ es -CN, -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃ o -CF₃;
 R⁴ es seleccionado en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ y -CN;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

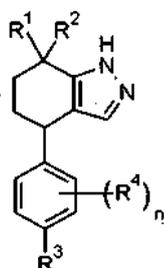
2. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



en la que

- 15 n es 0, 1 o 2;
 R¹ y R² son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -CH₃ y -CH₂CH₃;
 R³ es -CN, -F, -Cl o -CF₃;
 R⁴ es seleccionado en cada caso independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃ y -CN;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



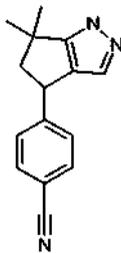
20

en la que

- 25 n es 0 o 1;
 R¹ y R² son seleccionados independientemente entre hidrógeno y -CH₃;
 R³ es -CN, -Cl, -OCH₃ o -CH₃;
 R⁴ es seleccionado en cada caso independientemente entre -F, -CH₃ y -OCH₃;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el que m es 1; R¹ y R² son -CH₃; R³ es -CN; n es 0 o 1; R⁴ es -F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

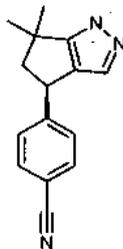
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o 4 en el que el compuesto es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

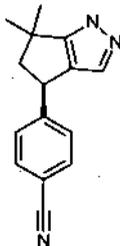
6. Un compuesto de la reivindicación 5 en el que el compuesto es 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo:



10

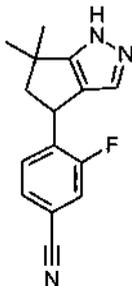
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que el compuesto es 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo:



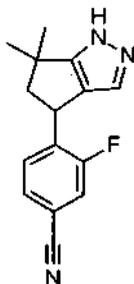
15

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o 4 en el que el compuesto es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo:

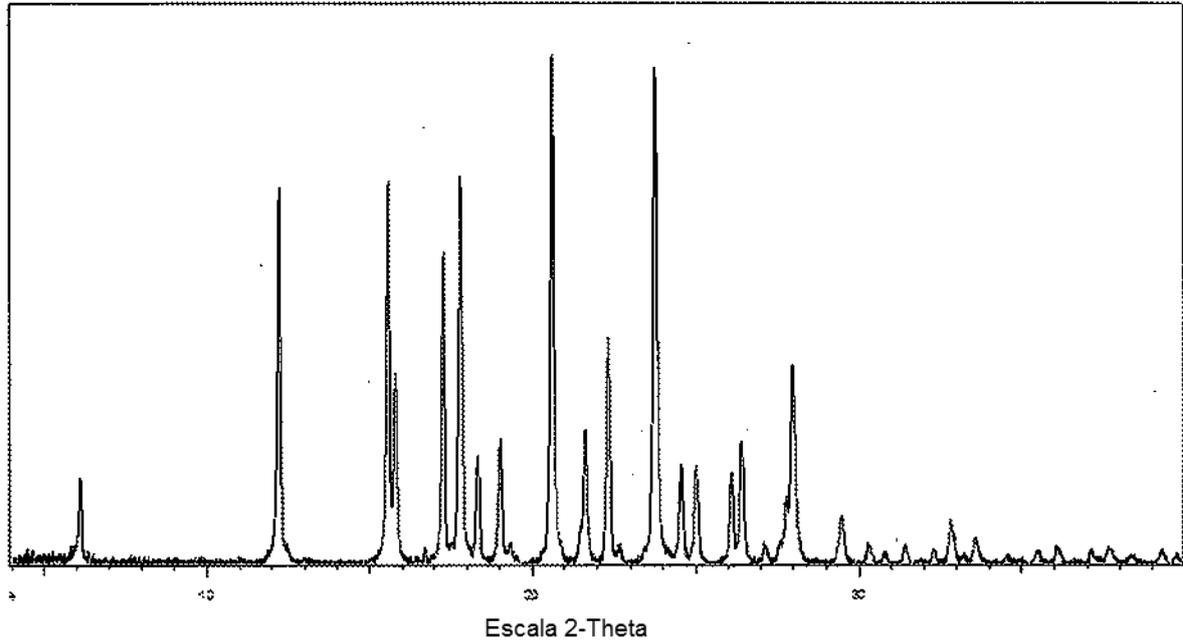


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 8 en el que el compuesto es 4-(6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo:

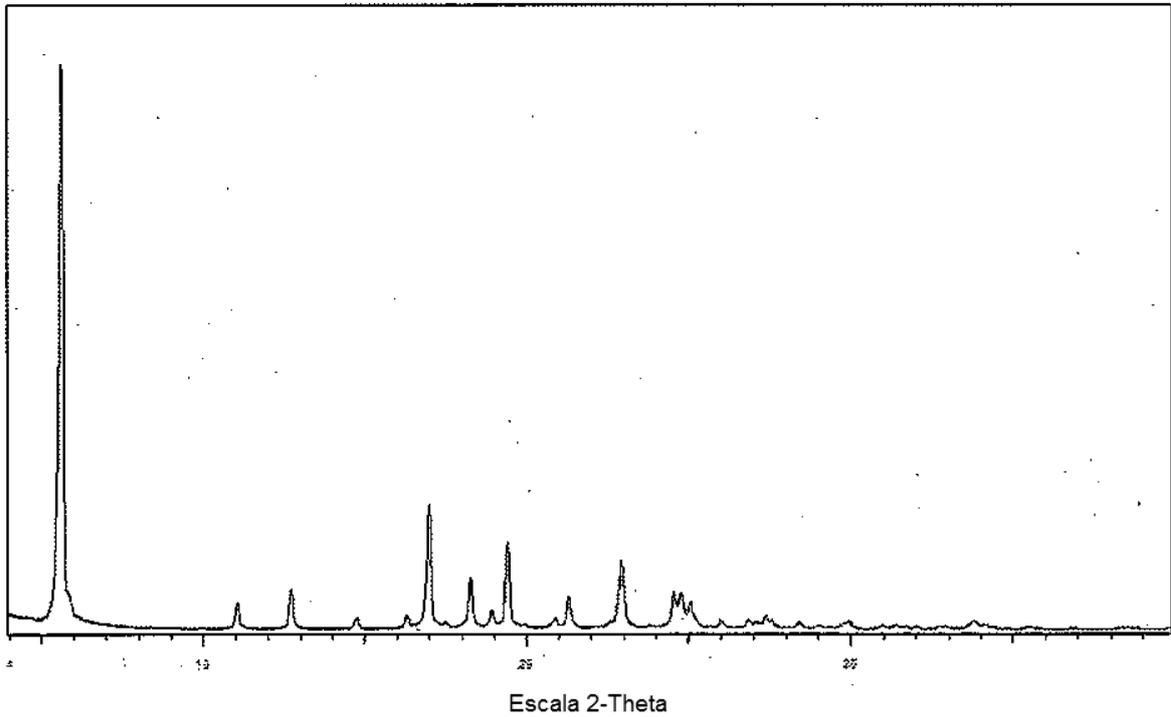


10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.
- 10 13. Un compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de nefropatía diabética.



Patrón de difracción de rayos X de polvo del ejemplo 1a, hemihidratos de 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzotrilo

FIGURA 1



Patrón de difracción de rayos X de polvo del ejemplo 1b, 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzocitrilo; ácido fosfórico

FIGURA 2