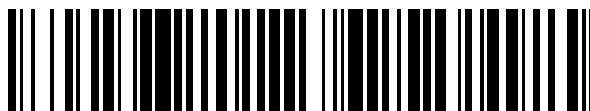


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 754**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09752352 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2356103**

54 Título: **Nuevos derivados de pirazolona y su uso como inhibidores de PDE4**

30 Prioridad:

14.11.2008 EP 08169143

19.11.2008 US 193333 P

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

11.12.2015

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)

Byk-Gulden-Strasse 2

78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

SCHLEMMINGER, IMRE;

SCHMIDT, BEATE;

FLOCKERZI, DIETER;

TENOR, HERMANN;

ZITT, CHRISTOF;

HATZELMANN, ARMIN;

MARX, DEGENHARD;

BRAUN, CLEMENS;

KÜLZER, RAIMUND;

HEUSER, ANKE;

KLEY, HANS-PETER y

STERK, GEERT JAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 553 754 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

Nuevos derivados de pirazolona y su uso como inhibidores de PDE4

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de pirazolona, que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

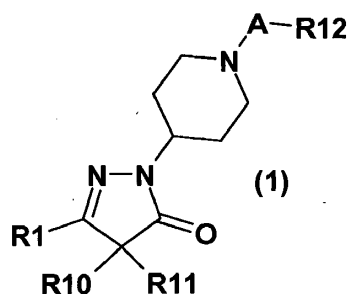
Antecedentes técnicos conocidos

En la solicitud de patente internacional WO98/31674 se describen compuestos de ftalazinona como inhibidores de PDE4. En las solicitudes de patentes internacionales WO02/064584, WO02/085906, WO2004/017974, WO2004/018449, WO2004/018451, WO2004/018457, WO2005/075456 y WO2005/075457 se describen compuestos de ftalazinona o de piridazinona con un sustituyente piperidinílico como inhibidores de PDE4. En la solicitud de patente europea EP0126651 se describen 2,4-dihidro-5-[fenil (sustituido)]-4,4-disustituido-3H-pirazol-3-onas y 2,4-dihidro-5-[fenil (sustituido)]-4,4-disustituido-3H-pirazol-3-tionas para uso como agentes cardiotónicos y antihipertensivos. En el documento USP2903460 se describen compuestos de pirazolona con un sustituyente piperidinílico como compuestos analgésicos y antipiréticos. En la solicitud de patente internacional WO2008138939 se describen compuestos de pirazolona con un sustituyente de piperidinilo como inhibidores de PDE4. En la solicitud de patente internacional WO2008156102 se describen compuestos que tienen una estructura central de pirazolona unida a un sistema anular heterocíclico condensado como inhibidores de PDE3/4.

Descripción de la invención

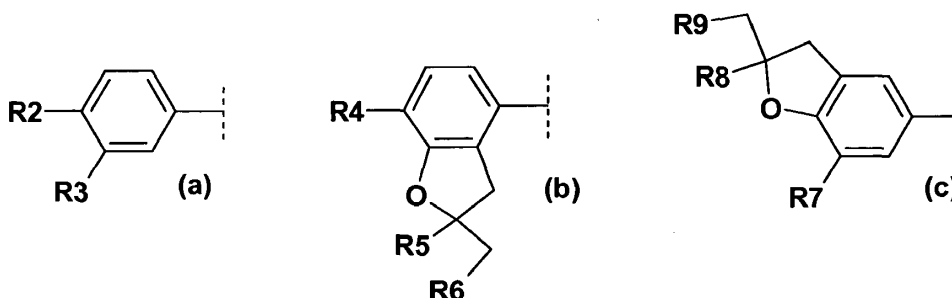
Ahora se ha encontrado que los compuestos de pirazolona, que se describen con mayor detalle más abajo, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula 1



en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R4 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor;

R5 es alquilo de C1-2, y

R6 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

- o R5 y R6, juntos y con inclusión de los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros espiro enlazado,
- R7 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
- R8 es alquilo de C1-2, y
- 5 R9 es hidrógeno o alquilo de C1-2,
- o R8 y R9, juntos y con inclusión de los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros espiro enlazado,
- R10 es alquilo de C1-3, y
- R11 es alquilo de C1-3,
- 10 o R10 y R11, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 o 6 miembros espiro enlazado,
- A es C(O) o S(O)₂,
- R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo sustituido con R13, R14, R15 y R16 o piridinilo sustituido con R17 y R18,
- 15 en el que
- R13 es halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, cicloalquil C3-7-oxi, cicloalquil C3-7-metoxi, benciloxi, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi de C1-4, alquil C1-4-carbonilamino, alquil C1-4-carboniloxi, alcoxi C1-4-carbonilo, o alcoxi C1-4-carbonil-alcoxi de C1-4,
- 20 R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-carbonilo, amino o mono- o di-alquil C1-4-amino,
- R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C1-4,
- R16 es hidrógeno o alquilo de C1-4,
- 25 R17 es halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi de C1-4, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, piperidinilo o morfolinilo,
- R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,
- o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.
- Alquilo de C1-4 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.
- 30 Alquilo de C1-3 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos son propilo, isopropilo, etilo y metilo.
- Alquilo de C1-2 es un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos son etilo y metilo.
- 35 Alcoxi de C1-4 es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono que se pueden mencionar en este contexto son, por ejemplo, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.
- Alcoxi de C1-2 es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos son etoxi y metoxi.
- 40 Alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor es, por ejemplo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi y en particular el radical 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, de los cuales se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de C1-4 están sustituidos por átomos de flúor.
- 45

Alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor es, por ejemplo, el radical perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, de los cuales se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de C1-2 están sustituidos por átomos de flúor.

- 5 Un grupo alquil C1-4-carbonilamino es, por ejemplo, el grupo propionilamino [$\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})\text{NH}-$] y acetilamino [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$].

Alquil C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al que está enlazado uno de los grupos alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo es el grupo acetilo [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$].

- 10 Los grupos alquil C1-4-carbonilo contienen, además del átomo de oxígeno, uno de los grupos alquil C1-4-carbonilo mencionados anteriormente. Un ejemplo es el grupo acetoxi [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$].

Alcoxi C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al que está enlazado uno de los grupos alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente. Los ejemplos son el grupo metoxycarbonilo [$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] y etoxycarbonilo [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$].

- 15 Alcoxi C1-4-carbonil-alcoxi de C1-4 es un grupo alcoxi de C1-4 al que está enlazado uno de los grupos alcoxi C1-4-carbonilo mencionados anteriormente. Los ejemplos son el grupo etoxycarbonilmetoxi [$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{O}-$] y metoxycarbonilmetoxi [$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{O}-$].

Aminocarbonil-alcoxi de C1-4 es un grupo alcoxi de C1-4 al que está enlazado un grupo aminocarbonilo. Un ejemplo es aminocarbonilmetoxi [$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{O}-$].

- 20 Los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino contienen, además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Se prefieren los radicales di-alquil C1-4-amino, especialmente el radical dimetilamino, el dietilamino y el diisopropilamino.

Mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo es un grupo carbonilo al que está enlazado uno de los grupos mono- o di-alquil C1-4-amino mencionados anteriormente. Los ejemplos son el grupo metilaminocarbonilo y el grupo dimetilaminocarbonilo.

Cicloalcoxi de C3-7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi.

- 25 Cicloalcoxi de C3-5 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi.

Cicloalquil C3-7-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi o cicloheptilmetoxi.

Cicloalquil C3-5-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose flúor, cloro y bromo.

- 30 Como anillos hidrocarbonados de 5 o 6 miembros espiro enlazados, se pueden mencionar el anillo de ciclopentano y el ciclohexano.

Como anillos hidrocarbonados de 3, 4, 5 o 6 miembros espiro enlazados, se pueden mencionar el anillo de ciclopropano, el ciclobutano, el ciclopentano y el ciclohexano.

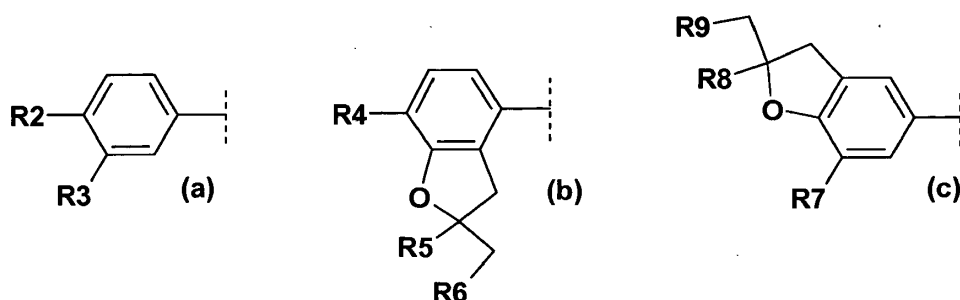
- 35 Radicales fenólicos ejemplares sustituidos con R13, R14, R15 y R16, que se pueden mencionar, son 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 5-tert-butoxi-2-metilfenilo, 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, 5-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 5-ciclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 5-benciloxi-2-clorofenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 2-cloro-5-(etoxycarbonilmetoxi)fenilo, 2-metil-5-(etoxycarbonilmetoxi)fenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-aminofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, 4-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 2-(hidroxicarbonil)fenilo, 3-(hidroxicarbonil)fenilo, 2-(metoxycarbonil)fenilo, 3-(metoxycarbonil)fenilo y 3,5-bis-(metoxycarbonil)fenilo.

- 50 Radicales piridinílicos ejemplares sustituidos con R17 y R18, que se pueden mencionar, son 3-metilpiridin-2-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo y 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo.

Se ha de entender que el radical piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo o indolilo está enlazado al grupo carbonilo o sulfonilo vía un átomo de carbono anular. Por lo tanto, piridinilo se refiere, excepto que se señale de otro modo, a piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. Quinolinilo se refiere, excepto que se señale de otro modo, a quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo. Isoquinolina se refiere, excepto que se señale de otro modo, a isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo o isoquinolin-8-ilo. Quinoxalinilo se refiere, excepto que se señale de otro modo, a quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo o quinoxalin-6-ilo. 1,6-Naftiridinilo se refiere, excepto que se señale de otro modo, a 1,6-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-3-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1,6-naftiridin-7-ilo o 1,6-naftiridin-8-ilo. 1,8-naftiridinilo se refiere, excepto que se señale de otro modo, a 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo o 1,8-naftiridin-4-ilo. Indolilo se refiere, excepto que se señale de otro modo, a indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo o indol-7-ilo.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, indolilo, fenilo que está sustituido con R13, R14, R15 y R16, o piridinilo que está sustituido con R17 y R18,

en el que

R13 es flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo de C1-2, trifluorometilo, alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, ciclopentilo, ciclopropilmetoxi, benciloxi, amino, aminocarbonilmetoxi, alquilo C1-2-carbonilamino, alquil C1-2-carboniloxi, alcoxi C1-2-carbonilo o alcoxi C1-2-carbonilmetoxi,

R14 es hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo de C1-2, alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R15 es hidrógeno, cloro o alquilo de C1-2,

R16 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

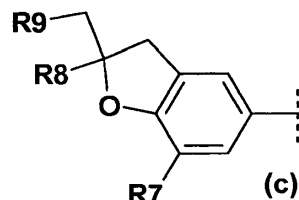
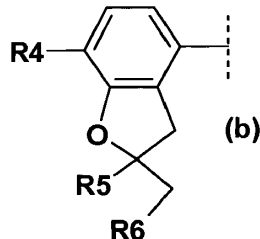
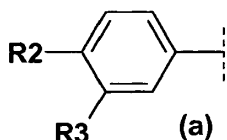
R17 es flúor, cloro, alquilo de C1-2, trifluorometilo, alcoxi de C1-2, di-alquil C1-2-amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, flúor, alquilo de C1-2 o alcoxi de C1-2,

o una sal del compuesto.

5 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

10 R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

15 R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

20 o R10 y R11, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopentano espiro enlazado,

A es S(O)₂,

R12 es fenilo, naftalenilo, quinolinilo, o fenilo que está sustituido con R13, R14, R15 y R16,

en el que

25 R13 es flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi C1-2-carbonilo, alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R14 es hidrógeno, cloro, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-2 o alcoxi C1-2-carbonilo;

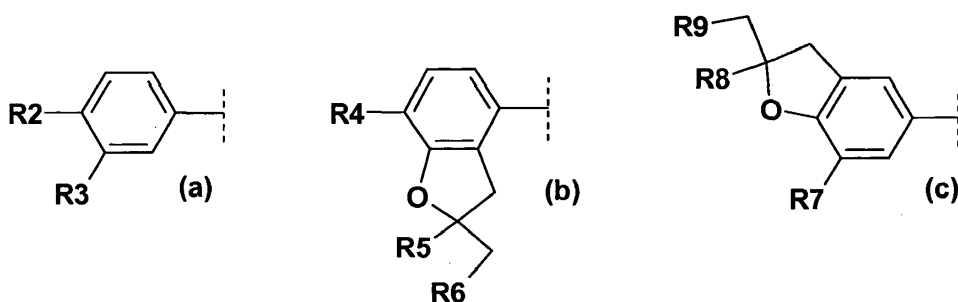
R15 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

o una sal del compuesto.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

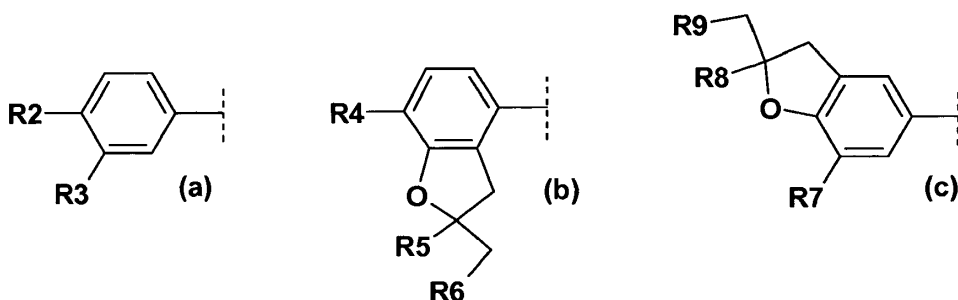
A es C(O),

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxycarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1 H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo;

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,
 R4 es metoxi,
 R5 es metilo,
 R6 es hidrógeno,
 R7 es metoxi,
 R8 es metilo,
 R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

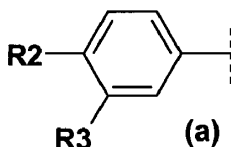
A es S(O)₂,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo o quinolin-8-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a)



en la que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

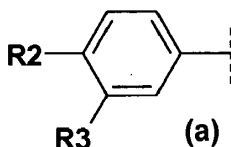
A es C(O),

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo o naftalen-1-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1,

en la que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a)



en la que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

5 A es C(O),

R12 es 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo,

o una sal del compuesto.

10 Las sales de los compuestos de fórmula 1, o las sales de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1, incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas, y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y las sales con bases farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia.

15 Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, lactatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos, estearatos, bencenosulfonatos (besilatos), toluenosulfonatos (tosilatos), metanosulfonatos (mesilatos), laurilsulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, lactobionatos, galactaratos, piroglutamatos, embonatos y ascorbatos.

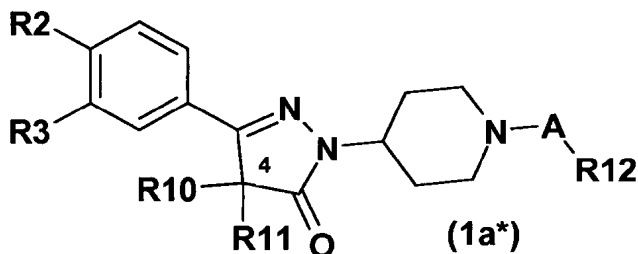
Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.

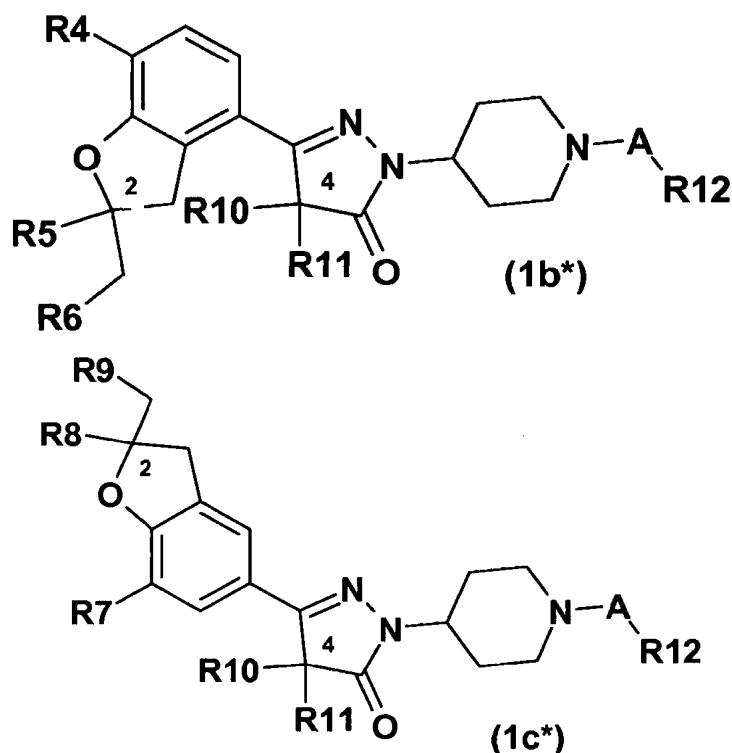
20 Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, sales solubles en agua.

25 Los compuestos, las sales, los estereoisómeros, y las sales de los estereoisómeros según la invención, pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos de los compuestos, de las sales, de los estereoisómeros o de las sales de los estereoisómeros según la invención. Los hidratos son un ejemplo preferido de dichos solvatos.

30 Los compuestos de fórmula 1 y las sales de los mismos incluyen estereoisómeros. En el caso de que R10 y R11 representen grupos diferentes y/o R5 y -CH₂R6, respectivamente R8 y -CH₂R9 representen grupos diferentes, los compuestos de fórmula 1 o las sales de los mismos tienen uno o dos centros estereogénicos. Cada uno de dichos centros estereogénicos puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según Cahn, Ingold y Prelog).

En consecuencia, los estereoisómeros (4R) y (4S) en caso de un compuesto de fórmula 1a*, los estereoisómeros (2R), (2S), (4R), (4S), (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) y (2S, 4S) en caso de un compuesto de fórmula 1b*, y los estereoisómeros (2R), (2S), (4R), (4S), (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) y (2S, 4S) en caso de un compuesto de fórmula 1c*





son parte de la invención (los números se refieren a los átomos indicados en las fórmulas 1a*, 1b* y 1c*).

La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionadas anteriormente, independientes de la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos de fórmula 1, sus sales, sus estereoisómeros o sales de estos últimos, pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos), que están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos según la invención se pueden preparar según lo siguiente.

Como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R10, R11, A y R12 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 2, en la que X es un haluro, preferiblemente cloro, y A y R12 tienen los significados mencionados anteriormente, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidin-2-ona, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina, y preferiblemente a temperatura ambiente.

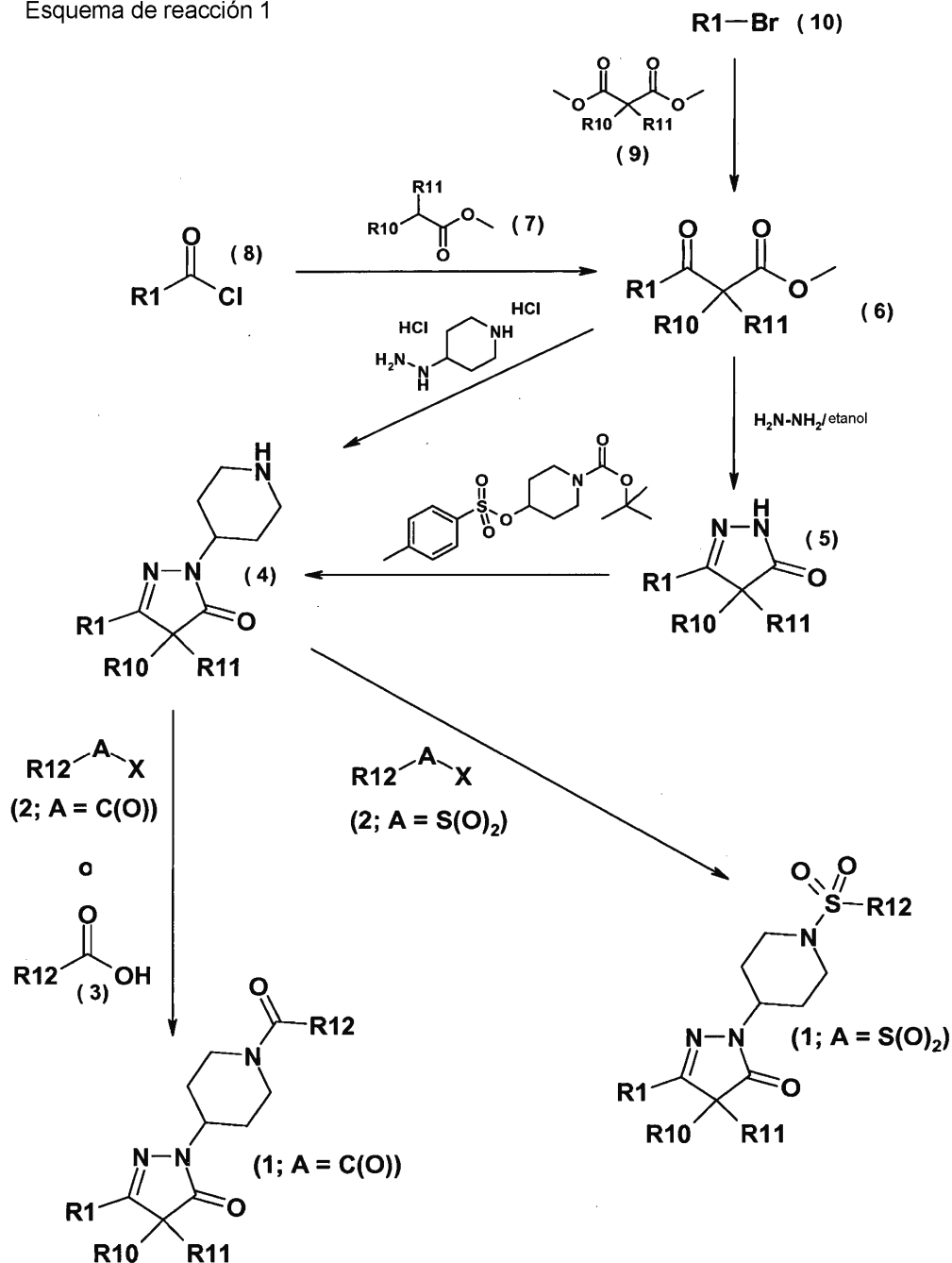
Como alternativa, los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R10, R11, A y R12 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 3, en la que R12 tiene los significados mencionados anteriormente, usando métodos de acoplamiento de enlaces de amida estándar tales como, por ejemplo, el uso de sistemas de reactivos de acoplamiento, anhídridos o ésteres activos como se describe en la bibliografía, por ejemplo en Chan Weng C. y White Peter D. 2000, Fmoc Solid Phase Synthesis: A Practical Approach, Oxford University Press.

Los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 5 con un derivado de piperidina activado en la posición 4 y protegido en la posición 1, tal como, por ejemplo, 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o 4-(metanosulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o dioxano, en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, etóxido sódico, terc-butoxido de potasio, hidruro de sodio, y preferiblemente a temperatura elevada, tal como, por ejemplo, 80 a 150°C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 6 con dihidrocloruro de piperidin-4-il-hidrazina en un sistema de disolvente de metanol/agua, preferiblemente a temperaturas elevadas, especialmente en el punto de ebullición del sistema de disolvente que se use.

- Los compuestos de fórmula 5, en la que R1, R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar un éster de ácido α,α -disustituido- β -oxobencenopropiónico apropiadamente sustituido de fórmula 6 con hidrato de hidrazina en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, un alcohol como etanol o metanol, preferiblemente a temperatura elevada, especialmente en el punto de ebullición del disolvente que se use. El éster del ácido α,α -disustituido- β -oxobencenopropiónico puede ser un éster de alquilo de C1-4; se prefiere particularmente – como se muestra en el esquema de reacción 1 – el éster metílico.
- Los compuestos de fórmula 6, en la que R1, R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de ácido benzoico activado de fórmula 8, en la que R1 tiene los significados mencionados anteriormente, con un éster de fórmula 7, en la que R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidin-2-ona, en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, diisopropilamido de litio, butil-litio o hidruro de sodio, a temperaturas bajas, preferiblemente por debajo de -40°C .
- Como alternativa, los compuestos de fórmula 6, en la que R1, R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de haluro de arilo de fórmula 10, en la que R1 tiene los significados mencionados anteriormente, con un diéster de fórmula 9, en la que R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, vía métodos mediados por metales. Preferiblemente, el derivado de arilbromo de fórmula 10, en la que R1 tiene los significados mencionados anteriormente, se convierte en el reactivo de Grignard correspondiente según métodos estándar. Este reactivo de Grignard se hace reaccionar entonces con el diéster de fórmula 9, en la que R10 y R11 tienen los significados mencionados anteriormente, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico o tolueno, a temperaturas bajas, preferiblemente por debajo de -40°C .
- Los ésteres adecuados de fórmula 7 son, por ejemplo, 2-metilpropionato de metilo, 2-metilbutanoato de metilo, 2-etilbutanoato de metilo, 2-metilpentanoato de metilo y ciclopentanocarboxilato de metilo.
- Los ésteres de fórmula 7 están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.
- Los diésteres adecuados de fórmula 9 son, por ejemplo, dimetilmalonato de dimetilo, etil(metil)malonato de dimetilo, dimetilmalonato de dimetilo, metil(propil)malonato de dimetilo y ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo.
- Los diésteres de fórmula 9 están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.
- Los derivados de ácido benzoico activados de fórmula 8 se pueden obtener, por ejemplo, según los procedimientos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 92/12961, WO 94/02465, WO 95/01338 y WO 96/03399.
- Los compuestos de fórmula 10 están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.
- En la solicitud de patente europea EP0126651 se describe una ruta sintética alternativa a los compuestos de fórmula 5.

Esquema de reacción 1



Los compuestos de fórmula 1 se pueden convertir en compuestos adicionales de fórmula 1 mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo,

- un compuesto de fórmula 1, en la que $R12$ contiene una función éster de ácido carboxílico (por ejemplo, en la que $R12$ es 3-metoxicarbonilfenilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula 1, en la que $R12$ contiene una función ácido carboxílico (por ejemplo, en la que $R12$ es 3-hidroxycarbonilfenilo), mediante una reacción de esterificación
- un compuesto de fórmula 1, en la que $R12$ contiene una función hidroxilo (por ejemplo, en la que $R12$ es 2-hidroxifenilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula 1, en la que $R12$ contiene una función hidroxilo protegida (por ejemplo, en la que $R12$ es 2-acetiloxi-fenilo, 2-benciloxi-fenilo o 2-metoximetoxi-fenilo), mediante una reacción de desprotección apropiada
- un compuesto de fórmula 1, en la que $R12$ contiene una función alcoxi (por ejemplo, en la que $R12$ es 2-ciclopentiloxi-fenilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula 1, en la que $R12$ contiene una

función hidroxilo (por ejemplo, en la que R12 es 2-hidroxi-fenilo), mediante una reacción de alquilación usando, por ejemplo, un haluro de alquilo y una base

- un compuesto de fórmula 1, en la que R12 contiene una función amino (por ejemplo, en la que R12 es 3-amino-fenilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula 1, en la que R12 contiene una función nitro (por ejemplo, en la que R12 es 3-nitro-fenilo), mediante una reacción de reducción usando, por ejemplo, un catalizador de paladio y una atmósfera de hidrógeno
- un compuesto de fórmula 1, en la que R12 contiene una función amida de ácido carboxílico (por ejemplo, en la que R12 es 3-acetilamino-fenilo), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula 1, en la que R12 contiene una función amino (por ejemplo, en la que R12 es 3-amino-fenilo), mediante una reacción de acoplamiento de amida usando, por ejemplo, un cloruro de ácido y una base

Una posibilidad adicional para preparar compuestos de fórmula 1 es usar un grupo temporalmente protector, a fin de introducir un sustituyente específico al final de una secuencia de reacción. Este método se puede usar ventajosamente, por ejemplo, para introducir grupos alcoxi diferentes en la posición del sustituyente R3. Los ejemplos 23 y 40 se han preparado usando tal método; aquí, el grupo bencílico sirvió como un grupo temporalmente protector para un grupo hidroxilo en la posición R3.

La persona experta en la técnica sabe que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos mediante grupos protectores a fin de permitir que la reacción transcurra específicamente en el centro de reacción deseado. En T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000, por ejemplo, se encuentra una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados.

Los compuestos según la invención se aíslan y purifican de manera conocida per se, por ejemplo separando mediante destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como cromatografía en columna en un material soporte adecuado.

Las sales de los compuestos de fórmula 1, y sus estereoisómeros, se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol, un éster alifático de bajo peso molecular tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, o agua) que contiene el ácido o base deseado, o al que se añade entonces el ácido o base deseado. El ácido o base se puede emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si está implicado un ácido mono- o polibásico o una base, y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de ella. Las sales se obtienen filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

Los diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos según la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y dividiendo las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis. Preferiblemente, los compuestos diastereoméricos puros y enantioméricos puros de la invención se obtienen usando en la síntesis compuestos de partida quirales.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden dividir en los enantiómeros puros y diastereómeros puros por métodos conocidos por una persona experta en la técnica. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas se separan mediante cristalización, en particular mediante cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos, y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, se pueden usar, por ejemplo, ácidos quirales, para separar bases enantioméricas, y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos, vía la formación de sales diastereoméricas. Adicionalmente, se pueden formar derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando como agentes auxiliares quirales ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente. Adicionalmente, para separar mezclas enantioméricas, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden dividir usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Como apreciarán las personas expertas en la técnica, la invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas aquí, sino que cubre todas las modificaciones que están dentro del espíritu del alcance de la invención como se define mediante las reivindicaciones anejas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Otros compuestos según la invención, cuya separación no se describe explícitamente, se pueden preparar de forma análoga.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos, y las sales, los estereoisómeros o las sales de los estereoisómeros de los mismos, representan realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplos

10 Se usan las siguientes abreviaturas: min: minutos, h: hora(s), DCM: diclorometano, THF: tetrahidrofurano, EA: acetato de etilo, DMF: N,N-dimetilformamida, TEA: trietilamina, DIPEA: diisopropiletilamina, PE: éter de petróleo (60/80), HOBt: 1-hidroxibenzotriazol, HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, EDCi*HCl: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida, TOTU: tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio, P.f.: punto de fusión, P.e.: punto de ebullición, RT: temperatura ambiente (20 a 25°C), MS: espectrometría de masas, HRMS: espectrometría de masas de alta
15 resolución, calc: calculado, y TLC: cromatografía de capa fina.

Productos finales

Procedimiento general 1 (GP1):

Un equivalente del compuesto amínico de partida (Esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 4) y dos equivalentes de TEA se disuelven en una cantidad adecuada de DCM (10 ml de DCM para 1 mmol del compuesto amínico de partida), y se añade a la reacción un equivalente del cloruro de ácido respectivo (Esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 2). Como alternativa, un equivalente de la sal de ácido clorhídrico del compuesto amínico de partida se puede usar con tres en lugar de dos equivalentes de TEA. La reacción se agita a RT hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC (típicamente 12 a 24 h). La reacción se paraliza con disolución acuosa 1M de carbonato de sodio. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con otra porción de disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio y después con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado un producto bruto, que se purifica mediante cristalización (típicamente en EA y éter dietílico) o mediante cromatografía en columna (típicamente con una fase estacionaria de gel de sílice y un sistema de EA y PE como eluyente) para producir el compuesto del título respectivo.

30 Procedimiento general 2 (GP2):

Una disolución de 1,2 equivalentes del compuesto de ácido carboxílico de partida (Esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 3), 1,25 equivalentes de HOAt, 1,25 equivalentes de TOTU y dos equivalentes de DIPEA en DMF anhidra (2 ml de DMF para 1,2 mmoles del compuesto de ácido carboxílico de partida) se agita durante 30 minutos a RT, se añade un equivalente del compuesto amínico de partida (Esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 4), y la mezcla de reacción se agita a RT hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC (típicamente 1-3 h). El tratamiento de la reacción se puede realizar mediante una de las siguientes alternativas (WU1 o WU2): Se usa la alternativa 1 (WU1), si el producto de reacción precipita durante el transcurso de la reacción. Aquí, los sólidos se separan por filtración, y se lavan con agua y éter dietílico. El secado del sólido a presión reducida produce el compuesto del título. Se usa la alternativa 2 (WU2), si el producto de reacción no precipita durante el transcurso de la reacción. Aquí, la mezcla de reacción se reparte en porciones entre agua y DCM, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado un producto bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna (típicamente con una fase estacionaria de gel de sílice de fase amínica y DCM como eluyente) para producir el compuesto del título respectivo.

Procedimiento general 3 (GP3):

45 Un equivalente del compuesto amínico de partida (Esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 4), 1,3 equivalentes del compuesto de ácido carboxílico de partida (Esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 3) se disuelven en DCM (10 ml de DCM para 1 mmol del compuesto amínico de partida), se añaden 1,2 equivalentes de EDCi*HCl, y la mezcla se agita a RT hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC (típicamente 1 - 3 h). La reacción se paraliza con disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con otra porción de disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado un producto bruto, que se purifica mediante cristalización (típicamente en metanol para producir el compuesto del título respectivo).

Los nombres químicos de los productos finales se han generado usando el software ACD/NAME Library DLL 9.6.0.7481.

55 1. 2-({4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

5 P.f. 198-199°C

HRMS [C₂₅H₂₈N₄O₅S]: calc: 496,1780 encontrado: 496,1776

2. 2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y 2-(clorosulfonil)benzoato de metilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 179°C

HRMS [C₂₆H₃₁N₃O₇S]: calc: 529,1883 encontrado: 529,1880

3. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₃₁N₃O₅S]: calc: 485,1984 encontrado: 485,1993

20 4. 2-{1-[(4-terc-Butilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

25 HRMS [C₂₈H₃₇N₃O₅S]: calc: 527,2454 encontrado: 527,2470

5. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₃₁N₃O₆S]: calc: 501,1934 encontrado: 501,1949

6. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de quinolin-8-sulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₀N₄O₅S]: calc: 522,1937 encontrado: 522,1937

7. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de naftalen-1-sulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₁N₃O₅S]: calc: 521,1984 encontrado: 521,1993

8. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-

metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₃₁N₃O₅S]: calc: 458,1984 encontrado: 458,1998

9. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-[(2,4,6-tri(propan-2-il)fenil)sulfonil]piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₃H₄₇N₃O₅S]: calc: 597,3236 encontrado: 597,3255

- 10 10. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

- 15 HRMS [C₂₆H₃₃N₃O₇S]: calc: 531,2039 encontrado: 531,2057

11. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

P.f. 217°C

HRMS [C₂₅H₃₁N₃O₅S]: calc: 485,1984 encontrado: 485,1990

12. Acetato de 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

- 25 Una mezcla de 10 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1), 8 g de ácido 3-(acetiloxi)benzoico y 7 g de DCC en 150 ml de DCM se agita durante 2 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se paraliza con agua, las fases se separan, y la fase orgánica se lava con agua de nuevo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado un producto bruto, que se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

- 30 HRMS [C₂₇H₃₁N₃O₆]: calc: 493,2213 encontrado: 493,2221

13. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de bencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₉N₃O₅S]: calc: 471,1828 encontrado: 471,1834

14. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₈FN₃O₅S]: calc: 489,1734 encontrado: 489,1749

15. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{2-(trifluorometoxi)fenil}-sulfonil)piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈F₃N₃O₆S]: calc: 555,1651 encontrado: 555,1667

16. 2-{1-[(4-Clorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₈ClN₃O₅S]: calc: 505,1438 encontrado: 505,1444

17. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₁N₃O₅S]: calc: 521,1984 encontrado: 521,1984

18. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{2-(trifluorometil)fenil}sulfonil)piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈F₃N₃O₅S]: calc: 539,1702 encontrado: 539,1707

20 19. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,3,5,6-tetrametilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

25 HRMS [C₂₈H₃₇N₃O₅S]: calc: 527,2454 encontrado: 527,2458

20. 2-{1-[(2-Bromofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-bromobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₈BrN₃O₅S]: calc: 549,0933 encontrado: 549,0943

21. 2-{1-[(2,5-Diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₅S]: calc: 539,1048 encontrado: 539,1044

22. 2-{1-[(2-Clorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₈ClN₃O₅S]: calc: 505,1438 encontrado: 505,1454

45 23. 5-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 1,1 g de 2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) y 0,95 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se añaden

0,44 ml de (bromometil)ciclopropano, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante alrededor de 16 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cristalización en EA produce el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$]: calc: 535,2682 encontrado: 535,2677

Etapas 1: 2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B11*HCl) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir 2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

24. 5-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)isofthalato de dimetilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y 5-(clorosulfonil)isofthalato de dimetilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 202°C

HRMS [$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$]: calc: 587,1938 encontrado: 587,1944

25. Ácido 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoico

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(clorosulfonil)benzoico como compuestos de partida. En lugar de usar el procedimiento de tratamiento descrito para GP1, se usa el siguiente procedimiento. Después de que la reacción se ha paralizado con disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio, las fases se separan, y la fase acuosa se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico acuoso. La fase acuosa se extrae con DCM, la fase orgánica se seca con MgSO_4 , y el disolvente se elimina a presión reducida para producir el compuesto del título.

P.f. 244°C

HRMS [$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$]: calc: 515,1726 encontrado: 515,1732

26. 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo

0,5 g de ácido 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoico (compuesto descrito en el ejemplo 25) se suspenden en 20 ml de metanol, se añaden 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 h. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se recoge en DCM, la fase orgánica se lava con disolución acuosa de carbonato de sodio (5%) y se seca sobre MgSO_4 . Los disolventes se evaporan a presión reducida y el producto bruto se cristaliza en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 214°C

HRMS [$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$]: calc: 529,1883 encontrado: 529,1897

27. 2-({4-[4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-2-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto B10*HCl) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 174-176°C

HRMS [$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$]: calc: 522,1937 encontrado: 522,1949

28. 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

5 HRMS [C₂₈H₃₂N₄O₅S]: calc: 536,2093 encontrado: 536,2093

29. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de quinolin-8-sulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₄N₄O₅S]: calc: 562,2250 encontrado: 562,2260

30. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₁H₃₅N₃O₅S]: calc: 561,2297 encontrado: 561,2306

20 31. 2-{1-[(2-Fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₂FN₃O₅S]: calc: 529,2047 encontrado: 529,2058

32. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-[1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B12) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y cristalización de las fracciones que contienen producto en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 183°C

35 HRMS [C₂₈H₃₅N₃O₅S]: calc: 525,2297 encontrado: 525,2314

33. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido piridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

P.f. 153°C

HRMS [C₂₄H₂₈N₄O₄]: calc: 436,2111 encontrado: 436,2112

34. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(2-metoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metoxinicotínico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₃₀N₄O₅]: calc: 466,2216 encontrado: 466,2221

35. 2-{1-[(3,5-Difluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3,5-difluoropiridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₆F₂N₄O₄]: calc: 472,1922 encontrado: 472,1932

36. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilpiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-metilpiridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₃₀N₄O₄]: calc: 450,2267 encontrado: 450,2279

37. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-3-carboxílico como compuestos de partida.

P.f. 199°C

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2274

38. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2,6-dimetoxinicotínico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 7:3:2) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₂N₄O₆]: calc: 496,2322 encontrado: 496,2323

39. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 49:49:3) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2272

40. 5-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapas 2: 1,0 g de 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) y 0,92 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,43 ml de (bromometil)ciclopropano, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo toda la noche hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA/DCM = 1:3) y mediante cristalización de las fracciones que contienen producto en EA y éter dietílico produce el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₅N₃O₅]: calc: 505,2577 encontrado: 505,2595

Etapas 1: 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B11*HCl) y cloruro de 2-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

41. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,8-naftiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1,8-naftiridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 49:49:3) para producir el compuesto del título.

5 HRMS [C₂₇H₂₉N₅O₄]: calc: 487,2220 encontrado: 487,2224

42. 2-[1-(3-Cloroisonicotinoil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-cloroisonicotínico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 10:10:1) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₇ClN₄O₄]: calc: 470,1721 encontrado: 470,1731

43. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil]piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-(trifluorometil)nicotínico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 10:12:1) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₇F₃N₄O₄]: calc: 504,1984 encontrado: 504,1991

44. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,6-naftiridin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1,6-naftiridin-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₂₉N₅O₄]: calc: 487,2220 encontrado: 487,2221

25 45. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinoxalin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinoxalin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

30 HRMS [C₂₇H₂₉N₅O₄]: calc: 487,2220 encontrado: 487,2230

46. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido isoquinolin-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 5:5:1) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2281

47. 2-{1-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₅F₂N₃O₆]: calc: 571,2494 encontrado: 571,2499

48. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-8-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2270

49. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-piperidin-1-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-piperidin-1-ilisonicotínico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico = 5:6) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₇N₅O₄]: calc: 519,2846 encontrado: 519,2851

50. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-4-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/éter dietílico/metanol = 5:5:1) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2278

51. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-morfolin-4-ilisonicotínico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₅N₅O₅]: calc: 521,2638 encontrado: 521,2654

20 52. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido isoquinolin-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

25 P.f. 210°C

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2276

53. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2283

54. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-7-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 234°C

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2267

40 55. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-6-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

45 P.f. 203°C

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2274

56. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido isoquinolin-4-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM/Metanol = 97:3) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₀N₄O₄]: calc: 486,2267 encontrado: 486,2280

57. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. > 270°C

HRMS [C₂₇H₃₀N₄O₄]: calc: 474,2267 encontrado: 474,2279

58. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-6-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 247°C

HRMS [C₂₇H₃₀N₄O₄]: calc: 474,2267 encontrado: 474,2262

59. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-4-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 235°C

HRMS [C₂₇H₃₀N₄O₄]: calc: 474,2267 encontrado: 474,2262

60. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-7-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 234°C

HRMS [C₂₇H₃₀N₄O₄]: calc: 474,2267 encontrado: 474,2276

61. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se trata con DMF, los sólidos se eliminan por filtración, y el disolvente se elimina a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 265°C

HRMS [C₂₇H₃₀N₄O₄]: calc: 474,2267 encontrado: 474,2278

62. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,4,6-

triclorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 155-159°C.

HRMS [C₂₅H₂₆Cl₃N₃O₄]: calc: 537,0989 encontrado: 537,0977

5 63. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de benzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

10 P.f. 199-201°C

HRMS [C₂₅H₂₉N₃O₄]: calc: 435,2158 encontrado: 435,2156

64. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA/PE = 2:1) para producir el compuesto del título.

P.f. 206-208°C

HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₆]: calc: 495,2369 encontrado: 495,2389

65. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(3-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₁N₃O₅]: calc: 465,2264 encontrado: 465,2267

25 66. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(3-fluorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-fluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA para producir el compuesto del título.

30 HRMS [C₂₅H₂₈FN₃O₄]: calc: 453,2064 encontrado: 453,2064

67. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(4-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₁N₃O₅]: calc: 465,2264 encontrado: 465,2274

68. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 1-naftoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₁N₃O₄]: calc: 485,2315 encontrado: 485,2323

69. 2-[1-[(3-Clorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-

clorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈ClN₃O₄]: calc: 469,1768 encontrado: 469,1757

70. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(3-etoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-etoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA) y cristalización de las fracciones que contienen producto en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

10 P.f. 154-156°C

HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₅]: calc: 479,2420 encontrado: 479,2430

71. 2-{1-[(4-Bromofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-bromobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈BrN₃O₄]: calc: 513,1263 encontrado: 513,1272

72. 2-{1-[(2-Bromofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-bromobenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈BrN₃O₄]: calc: 513,1263 encontrado: 513,1270

73. 2-(1-{[4-Amino-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-amino-3-(trifluorometil)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice y DCM/metanol = 4:1) y cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₂₉F₃N₄O₄]: calc: 518,2141 encontrado: 518,2145

30 74. Acetato de 4-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-(acetiloxi)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₁N₃O₆]: calc: 493,2213 encontrado: 493,2225

35 75. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 2-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₅N₃O₅]: calc: 505,2577 encontrado: 505,2596

76. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 45 10 g de acetato de 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo (compuesto descrito en el ejemplo 12) se disuelven en una mezcla de 200 ml de THF, 100 ml de acetona y 200 ml de metanol. A esta mezcla se le añaden 200 ml de disolución metabólica 2 M de hidróxido de sodio, y la mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado, y los disolventes se eliminan en gran medida a

presión reducida, mientras que el producto bruto precipita. Los sólidos se recogen y se lavan con agua para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₉N₃O₅]: calc: 451,2107 encontrado: 451,2125

- 5 77. Acetato de 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

- 10 HRMS [C₃₀H₃₅N₃O₆]: calc: 533,2526 encontrado: 533,2530

78. 2-[1-(2-Hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 15 0,15 g de acetato de 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo (compuesto descrito en el ejemplo 77) se disuelven en 20 ml de metanol, se añaden 0,32 ml disolución metanólica 1 M de hidróxido de potasio, y la mezcla de reacción se agita a RT durante 15 min hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El pH se ajusta hasta 5,5 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, los disolventes se eliminan a presión reducida, y el producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía en columna (sílice y DCM/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₃N₃O₅]: calc: 491,2420 encontrado: 491,2431

- 20 79. 2-(1-([5-(Benciloxi)-2-clorofenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 5-(benciloxi)-2-clorobenzoilo (compuesto F3) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₂H₃₄ClN₃O₅]: calc: 575,2187 encontrado: 575,2197

80/81. 2-(1-([2-Cloro-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-([3-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil)piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 30 Etapa 2: 0,3 g de la mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) y 0,25 g de carbonato de potasio se suspenden en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,18 ml de 2-yodopropano, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una manta de nitrógeno durante
35 alrededor de 16 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua, dos veces con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA) produce los dos compuestos del título como fracciones aisladas (F1 y F2).

F1: HRMS [C₂₈H₃₄ClN₃O₅]: calc: 527,2187 encontrado: 527,2195

- 40 F2: HRMS [C₂₈H₃₅N₃O₅]: calc: 493,2577 encontrado: 493,2569

- 45 Etapa 1: Mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona. Bajo una manta de nitrógeno, se disuelven 5,08 g de 2-(1-([5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 79) en 20 ml de metanol, y se añaden 0,53 g de paladio sobre carbón (10%) y 2,81 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo o 45 min hasta que el material de partida se consume según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida, dando como resultado el producto bruto, que se recoge en EA y se lava tres veces con agua. La cristalización en EA da como resultado una mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

HRMS [C₂₅H₂₈ClN₃O₅ y C₂₅H₂₉N₃O₅]: calc: 485,1717 y 451,2107 encontrado: 485,1733 y 451,2118

82. [4-Cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenoxi]acetato de etilo

Etapa 2: 2,1 g de la mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) y 1,2 g de carbonato de potasio se suspenden en 75 ml de DMF. Se añaden 0,76 ml de bromoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calienta hasta 50°C bajo una manta de nitrógeno toda la noche hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua tres veces, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA) produce el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₄ClN₃O₇]: calc: 571,2085 encontrado: 571,2102

Etapa 1: Mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Bajo una manta de nitrógeno, se disuelven 5,08 g de 2-{1-[(5-(benciloxi)-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 79) en 20 ml de metanol y se añaden 0,53 g de paladio sobre carbón (10%) y 2,81 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo o 45 min hasta que el material de partida se consume según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se recoge en EA y se lava tres veces con agua. La cristalización en EA da como resultado una mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

HRMS [C₂₅H₂₈ClN₃O₅ y C₂₅H₂₉N₃O₅]: calc: 485,1717 y 451,2107 encontrado: 485,1733 y 451,2118

84. 2-(1-[(5-(Benciloxi)-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 5-(benciloxi)-2-metilbenzoilo (compuesto F2) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

P.f. 142-145°C

HRMS [C₃₃H₃₇N₃O₅]: calc: 555,2733 encontrado: 555,2724

85. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Bajo una manta de nitrógeno, se disuelven 4,0 g de 2-(1-[(5-(benciloxi)-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 84) en 80 ml de metanol, y se añaden 0,4 g de paladio sobre carbón (10%) y 2,25 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo o 20 min hasta que el material de partida se consume según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se recoge en EA y se lava dos veces con agua y con salmuera. La cristalización en EA y PE da como resultado el compuesto del título.

P.f. 214 - 215°C

HRMS [C₂₀H₃₁N₃O₅]: calc: 465,2264 encontrado: 465,2276

86. [3-({4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-4-metilfenoxi]acetato de etilo

0,5 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,3 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de DMF. Se añaden 0,2 ml de bromoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calienta hasta 50°C bajo una manta de nitrógeno durante alrededor de 16 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava dos veces con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cristalización en éter dietílico produce el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₇N₃O₇]: calc: 551,2632 encontrado: 551,2639

87. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-[2-metil-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil]piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se suspenden 0,28 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,25 g de carbonato de potasio en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,31 g de 2-yodopropano, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una manta de nitrógeno durante alrededor de 16 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua, dos veces con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cristalización en éter dietílico produce el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₇N₃O₅]: calc: 507,2733 encontrado: 507,2737

88. 2-(1-[[5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B12) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₆H₄₁N₃O₅]: calc: 595,3046 encontrado: 595,3043

89. 2-{1-[[5-Hidroxi-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Bajo una manta de nitrógeno, se disuelven 0,3 g de 2-(1-[[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 88) en 20 ml de metanol, y se añaden 0,04 g de paladio sobre carbón (10%) y 0,32 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo o 4 h hasta que el material de partida se consume según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₅N₃O₅]: calc: 505,2577 encontrado: 505,2578

90. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluoro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapas 2: se disuelven 0,51 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-[[2-fluoro-5-(metoximetoxi)fenil]carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) en 25 ml de metanol anhidro. Bajo una manta de nitrógeno, se añaden en porciones 0,25 ml de trifluoruro de boro éterato de etilo mientras que la mezcla de reacción se agita durante tres días hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. Los volátiles se eliminan a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se purifica mediante cristalización en metanol produciendo el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈FN₃O₅]: calc: 469,2013 encontrado: 469,2006

Etapas 1: 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-[[2-fluoro-5-(metoximetoxi)fenil]carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

A una disolución de 4,5 g de hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) en 60 ml de DCM se añade una disolución de 2,4 g de ácido 2-fluoro-5-(metoximetoxi)benzoico 20 ml de DCM, 1,7 ml de TEA, 1,7 g de HOBt y 2,4 g de EDCi*HCl. La mezcla de reacción se agita durante 90 min hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se para con ácido clorhídrico acuoso 1 M, las fases se separan y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 M nuevamente, con agua, dos veces con disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado un producto bruto, que se purifica mediante cristalización en éter dietílico para producir 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-[[2-fluoro-5-(metoximetoxi)fenil]carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

91. 2-{1-[(5-Amino-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapas 2: 0,51 g de 2-{1-[(2-cloro-5-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) se disuelven en 15 ml de EA, y se añaden 0,05 g de paladio sobre carbón (5%). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 16 h a RT en una atmósfera de hidrógeno hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se purifica mediante cristalización en EA y mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA/DCM = 9:1) produciendo el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₉ClN₄O₄]: calc: 484,1877 encontrado: 484,1887

Etapa 1: 2-{1-[(2-cloro-5-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice y DCM/EA = 1:1) y mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir 2-{1-[(2-cloro-5-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

92. N-[4-cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenil]acetamida

Se disuelven 0,18 g de 2-{1-[(5-amino-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 91) en 5 ml de DCM, se añaden 0,17 ml de TEA y 0,032 ml de cloruro de acetilo, y la mezcla de reacción se agita a RT durante alrededor de 16 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla se lava con ácido sulfúrico acuoso 0,5 M, dos veces con disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA) produciendo el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₁ClN₄O₅]: calc: 526,1983 encontrado: 526,1993

93. Acetato de 2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₁N₃O₆]: calc: 493,2213 encontrado: 493,2221

94. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

17 g de acetato de 2-({4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo (compuesto descrito en el ejemplo 93) se disuelven en 200 ml de THF, se añaden 200 ml de disolución metanólica de hidróxido de sodio 2 M, y la mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado, y los disolventes se eliminan en gran medida a presión reducida, mientras que el producto bruto precipita. Los sólidos se recogen y se lavan con agua para producir el compuesto del título.

P.f. 212 - 213°C

HRMS [C₂₅H₂₉N₃O₅]: calc: 451,2107 encontrado: 451,2119

95. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

0,8 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 76) y 0,75 g de carbonato de potasio se suspenden en 10 ml de DMF. Se añaden 0,4 g de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano, y la mezcla de reacción se calienta hasta 100°C durante 8 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en DCM. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA/PE/TEA = 10:10:1) y mediante cristalización en éter dietílico produce el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₀F₃N₃O₅]: calc: 533,2138 encontrado: 533,2141

96. 2-(1-{[2-(Ciclopentiloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

1,0 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 94) y 1,0 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,5 g de yodociclopentano, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cristalización en metanol produce el compuesto del título.

P.f. 176°C

HRMS [C₃₀H₃₇N₃O₅]: calc: 519,2733 encontrado: 519,2736

97. 2-[2-((4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il)carbonil)fenoxi]acetamida

1,0 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 94) y 1,0 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,3 g de 2-cloroacetamida, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en DCM. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cristalización en EA produce el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$]: calc: 508,2322 encontrado: 508,2316

98. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$]: calc: 539,1702 encontrado: 539,1705

99. 2-{1-[(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$]: calc: 535,1544 encontrado: 535,1547

100. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-[[4-(propan-2-il)fenil]sulfonyl]piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 4-(propan-2-il)bencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$]: calc: 513,2297 encontrado: 513,2297

101. 2-(1-{[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$]: calc: 573,1312 encontrado: 573,1314

103. 2-{1-[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$]: calc: 539,1049 encontrado: 539,1043

104. 2-{1-[(3,5-Diclorofenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$]: calc: 539,1049 encontrado: 539,1042

105. 2-{1-[(2,6-Diclorofenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonyl como

compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₅S]: calc: 539,1049 encontrado: 539,1043

106. 2-{1-[(2,4-Diclorofenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₅S]: calc: 539,1049 encontrado: 539,1041

- 10 107. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 4-fluoro-2-metilbencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

- 15 HRMS [C₂₅H₃₀FN₃O₅S]: calc: 503,1890 encontrado: 503,1891

108. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(1-metil-1H-indol-4-il)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 1-metil-1H-indol-4-sulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₂N₄O₅S]: calc: 524,2093 encontrado: 524,2091

109. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(1-metil-1H-indol-5-il)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 1-metil-1H-indol-5-sulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₂N₄O₅S]: calc: 524,2093 encontrado: 524,2097

110. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(1-metil-1H-indol-4-il)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 1-metil-1H-indol-4-sulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₆N₄O₅S]: calc: 564,2406 encontrado: 564,2409

- 35 111. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₅N₃O₅S]: calc: 525,2297 encontrado: 525,2298

112. 5-(7-Metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonyl como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₇N₃O₅S]: calc: 551,2454 encontrado: 551,2449

113. 5-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B3*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₃F₂N₃O₅S]: calc: 561,2109 encontrado: 561,2114

114. 5-(3,4-Dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B2*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₅N₃O₅S]: calc: 513,2297 encontrado: 513,2297

115. 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto B10*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₅S]: calc: 511,2141 encontrado: 511,2141

116. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B9*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₃N₃O₅S]: calc: 499,2141 encontrado: 499,2138

117. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4-metil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B8*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₅N₃O₅S]: calc: 513,2297 encontrado: 513,2298

118. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B7) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₅N₃O₅S]: calc: 513,2294 encontrado: 513,2295

119. 2-{1-[(5-(Ciclopropilmetoxi)-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una disolución de 0,35 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,11 ml de (bromometil)ciclopropano en 8 ml de etanol se trata con 0,11 ml de disolución acuosa 10N de hidróxido de sodio, y se agita bajo una manta de nitrógeno durante alrededor de 16 h a 80°C hasta que la reacción está terminada en gran medida según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₇N₃O₅]: calc: 519,2733 encontrado: 519,2735

120. 2-{1-[(5-(2,6-Diclorobencil)oxi)-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una disolución de 0,40 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,41 g de 2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno en 5 ml de etanol se trata con 0,17 ml de disolución acuosa 10N de hidróxido de sodio y se agita bajo una manta de nitrógeno durante alrededor de 6 h a 80°C hasta que la reacción está terminada en gran medida según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₃H₃₅Cl₂N₃O₅]: calc: 623,1954 encontrado: 623,1955

121. 2-{1-[(5-terc-Butoxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una disolución de 0,47 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,50 ml de 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina en 10 ml de tolueno anhidro se agita bajo una manta de nitrógeno durante alrededor de 90 minutos a 100°C con tres porciones adicionales de 0,50 ml de 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina cada una, añadida cada 20 minutos. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos a 125°C hasta que la reacción está terminada en gran medida según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₉N₃O₅]: calc: 521,2890 encontrado: 521,2891

122. 2-(1-{[5-(Difluorometoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

En una vasija a presión, se disuelven 0,47 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 37 mg de yoduro de tetrabutilamonio en una mezcla de 20 ml de metanol y 5 ml de dioxano. Después de que la mezcla de reacción se ha congelado hasta un bloque sólido al enfriar con hielo seco, se coloca una capa de 4 ml de THF encima de la mezcla de reacción congelada, y la vasija de presión se carga con 2,8 g de cloro(difluoro)metano. La vasija de presión se calienta durante 90 minutos hasta 70°C, y después de que la mezcla de reacción ha alcanzado la RT, se reparte en porciones entre éter dietílico y agua. Después de separar las fases, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y los disolventes se eliminan a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₁F₂N₃O₅]: calc: 515,2232 encontrado: 515,2231

123. 2-(1-{[5-(Difluorometoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoico (compuesto F4) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₅F₂N₃O₅]: calc: 555,2545 encontrado: 555,2547

124. 2-(1-{[5-(Difluorometoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y ácido 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoico (compuesto F4) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₂H₃₇F₂N₃O₅]: calc: 581,2701 encontrado: 581,2707

125. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico (compuesto F5) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₀F₃N₃O₅]: calc: 533,2138 encontrado: 533,2142

126. 5-(7-Metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico (compuesto F5) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₂H₃₆F₃N₃O₅]: calc: 599,2607 encontrado: 599,2607

- 10 127. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metoxinaftalen-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

- 15 HRMS [C₃₀H₃₃N₃O₅]: calc: 515,2420 encontrado: 515,2416

128. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-metilnaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metilnaftalen-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₃N₃O₄]: calc: 499,2471 encontrado: 499,2467

129. 2-{1-[(4,7-Dimetoxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4,7-dimetoxinaftalen-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₁H₃₅N₃O₆]: calc: 545,2526 encontrado: 545,2524

130. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido naftalen-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₁N₃O₄]: calc: 485,2315 encontrado: 485,2314

- 35 131. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(3-metoxinaftalen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-metoxinaftalen-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

- 40 HRMS [C₃₀H₃₃N₃O₅]: calc: 515,2420 encontrado: 515,2426

132. 2-{1-[(1-Bromonaftalen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1-bromonaftalen-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₀BrN₃O₄]: calc: 563,1420 encontrado: 563,1412

133. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-{[4-(dimetilamino)naftalen-1-il]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU1, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-(dimetilamino)naftalen-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

5 HRMS [C₃₁H₃₆N₄O₄]: calc: 528,2737 encontrado: 528,2739

134. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-metilbenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₁N₃O₄]: calc: 449,2315 encontrado: 449,2318

135. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-(trifluorometoxi)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₂₈F₃N₃O₅]: calc: 519,1981 encontrado: 519,1984

136. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[[3-(dimetilamino)fenil]carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(dimetilamino)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₄N₄O₄]: calc: 478,2580 encontrado: 478,2587

25 137. 2-{1-[(2,4-Dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 2,4-dimetoxibenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₇N₃O₆]: calc: 535,2682 encontrado: 535,2683

138. 2-{1-[(2,5-Dimetilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 2,5-dimetilbenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₇N₃O₄]: calc: 503,2784 encontrado: 503,2791

139. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(1-metoxinaftalen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1-metoxinaftalen-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₀H₃₃N₃O₅]: calc: 515,2420 encontrado: 515,2425

45 140. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(6-hidroxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 6-hidroxinaftalen-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₁N₃O₅]: calc: 501,2264 encontrado: 501,2265

141. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(4-metilquinolin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-metilquinolin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₂N₄O₄]: calc: 500,2424 encontrado: 500,2423

142. 2-(1-{[5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₆H₄₁N₃O₅]: calc: 595,3046 encontrado: 595,3051

143. 2-{1-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 142) como compuesto de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en DCM y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₅N₃O₅]: calc: 505,2577 encontrado: 505,2579

144. 2-(1-{[5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₆H₄₃N₃O₅]: calc: 621,3203 encontrado: 621,3200

145. 2-{1-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 144) como compuesto de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₁H₃₇N₃O₅]: calc: 531,2733 encontrado: 531,2731

146. 2-(1-{[5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B3) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₆H₃₉F₂N₃O₅]: calc: 631,2858 encontrado: 631,2856

147. 5-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 146) como compuesto de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice y ciclohexano/EA= 1:1) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₃F₂N₃O₅]: calc: 541,2388 encontrado: 541,2396

148. 2-(1-([5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B2) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (gel de sílice y ciclohexano/EA= 6:4) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₅H₄₁N₃O₅]: calc: 583,3046 encontrado: 583,3047

149. 5-(3,4-Dietoxifenil)-2-{1-([5-hidroxi-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-([5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 148) como compuesto de partida. La evaporación de los disolventes a presión reducida da como resultado el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₅N₃O₅]: calc: 493,2577 encontrado: 493,2578

15 150. 2-(1-([5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 4-(3,4-dietoxifenil)-2-piperidin-4-il-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto B10) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (gel de sílice y ciclohexano/EA= 6:4) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₅H₃₉N₃O₅]: calc: 581,2890 encontrado: 581,2894

151. 4-(3,4-Dietoxifenil)-2-{1-([5-hidroxi-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il}-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona

25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-([5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto descrito en el ejemplo 150) como compuesto de partida. La evaporación de los disolventes a presión reducida da como resultado el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₃N₃O₅]: calc: 491,2420 encontrado: 491,2423

152. 2-(1-([5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dietoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B9) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (gel de sílice y ciclohexano/EA= 6:4) para producir el compuesto del título.

35 HRMS [C₃₄H₃₉N₃O₅]: calc: 569,2890 encontrado: 569,2888

153. 5-(3,4-Dietoxifenil)-4-etil-2-{1-([5-hidroxi-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il}-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-([5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 152) como compuesto de partida. La evaporación de los disolventes a presión reducida da como resultado el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₅]: calc: 479,2420 encontrado: 479,2415

154. 2-(1-([5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dietoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B8) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (gel de sílice y ciclohexano/EA= 6:4) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₅H₄₁N₃O₅]: calc: 583,3046 encontrado: 583,3049

155. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-[(5-(benciloxi)-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

5 (compuesto descrito en el ejemplo 154) como compuesto de partida. La evaporación de los disolventes a presión reducida da como resultado el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₅N₃O₅]: calc: 493,2577 encontrado: 493,2585

156. 2-(1-[(5-(Benciloxi)-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B7) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (gel de sílice y ciclohexano/EA= 1:1) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₅H₄₁N₃O₅]: calc: 583,3046 encontrado: 583,3046

15 157. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 2-(1-[(5-(benciloxi)-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 156) como compuesto de partida. La evaporación de los disolventes a presión reducida da como resultado el compuesto del título.

20 HRMS [C₂₈H₃₅N₃O₅]: calc: 493,2577 encontrado: 493,2574

158. 2-{1-[(8-Bromonaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 8-bromonaftalen-1-carbonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₉H₃₀BrN₃O₄]: calc: 563,1420 encontrado: 563,1421

159. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(4-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-hidroxi-2-metilbenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₁N₃O₅]: calc: 465,2264 encontrado: 465,2265

160. 2-(1-[(3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil)carbonil]piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₃H₃₉F₂N₃O₆]: calc: 611,2807 encontrado: 611,2805

40 161. 3-({4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

45 HRMS [C₂₇H₃₁N₃O₆]: calc: 493,2213 encontrado: 493,2218

162. 2-{1-[(3-Aminofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 2,5 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) se disuelven en una mezcla de 50 ml de EA y 20 ml de etanol, y se añaden 0,70 g de paladio

sobre carbón (5%). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 4 h a 60°C en una atmósfera de hidrógeno hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y se lava a conciencia con una mezcla de EA y etanol. Después de que los disolventes se han eliminado a presión reducida, el producto bruto resultante se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico produciendo el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₃₀N₄O₄]: calc: 450,2267 encontrado: 450,2267

Etapas 1: 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-nitrobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice y DCM/EA = 1:1) y mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

163. N-[3-{(4-{3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il)carbonil}fenil]acetamida

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-(acetilamino)benzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₂N₄O₅]: calc: 492,2373 encontrado: 492,2362

164. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metoxibenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₆H₃₁N₃O₅]: calc: 465,2264 encontrado: 465,2263

165. 2-{1-[(2-Clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-clorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₈ClN₃O₄]: calc: 469,1768 encontrado: 469,1769

166. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₆]: calc: 495,2369 encontrado: 495,2370

167. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2,5-dimetilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2,5-dimetilbenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₄]: calc: 463,2471 encontrado: 463,2475

168. 2-{1-[(2,3-Difluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,3-difluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₅H₂₇F₂N₃O₄]: calc: 471,1970 encontrado: 471,1968

169. 2-{1-[(2,6-Difluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

5 HRMS [C₂₅H₂₇F₂N₃O₄]: calc: 471,1970 encontrado: 471,1970

170. 2-{1-[(2-Fluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-fluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en EA y éter dietílico para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₈H₃₂FN₃O₄]: calc: 493,2377 encontrado: 493,2377

171. 2-{1-[(2-Cloro-5-etoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 Etapa 2: 0,3 g de la mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véanse ambos compuestos más abajo) y 0,17 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de DMSO. Se añaden 0,08 ml de 2-yodoetano, y la mezcla de reacción se agita a 55°C bajo una manta de nitrógeno durante alrededor de 3,5 h hasta que la reacción está terminada según el análisis de TLC. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se recoge en EA. La fase orgánica se lava con agua, dos veces con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice y EA) produce el compuesto del título.

HRMS [C₂₇H₃₂ClN₃O₅]: calc: 513,2031 encontrado: 513,2022

25 Etapa 1: Mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 Bajo una manta de nitrógeno, se disuelven 5,08 g de 2-{1-[[5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 79) en 20 ml de metanol y se añaden 0,53 g de paladio sobre carbón (10%) y 2,81 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo o 45 min hasta que el material de partida se consume según el análisis de TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el producto bruto, que se recoge en EA y se lava tres veces con agua. La cristalización en EA da como resultado una mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

35 HRMS [C₂₅H₂₈ClN₃O₅ y C₂₅H₂₉N₃O₅]: calc: 485,1717 y 451,2107 encontrado: 485,1733 y 451,2118

172. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-etilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP3, usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-etilbenzoico como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

40 HRMS [C₂₇H₃₃N₃O₄]: calc: 463,2471 encontrado: 463,2472

173. 5-[3-(Benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP1, usando hidrocloreuro de 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4*HCl) y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₁H₃₅N₃O₅S]: calc: 561,2297 encontrado: 561,2300

174. 5-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

50 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 173) como compuesto de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

HRMS [C₂₄H₂₉N₃O₅S]: calc: 471,1828 encontrado: 471,1830

175. 5-[3-(Benciloxi)-4-metoxifenil]-2-(1-[[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para GP2-WU2, usando hidrocloreto de 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4*HCl) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice de fase amino y DCM) para producir el compuesto del título.

HRMS [C₃₉H₄₁N₃O₅]: calc: 631,3046 encontrado: 631,3043

10 176. 5-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89, usando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2-(1-[[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 175) como compuesto de partida. El producto bruto se purifica mediante cristalización en metanol para producir el compuesto del título.

15 HRMS [C₂₅H₂₉N₃O₅]: calc: 451,2107 encontrado: 451,2103

A partir de los ejemplos indicados anteriores, los ejemplos con los números 108, 109, 110, 120, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 139, 140, 141 y 158 contienen uno de los siguientes sustituyentes: benciloxi sustituido, indolilo sustituido, naftalenilo sustituido o quinolinilo sustituido. Estos sustituyentes no son parte de la redacción de las reivindicaciones según se concede.

20 Compuestos de partida

B1. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Alternativa 1: Preparación del compuesto del título partiendo del compuesto C1:

Se suspenden 20 g de NaH (60% en aceite mineral) en 500 ml de DMF seca bajo un manto de nitrógeno seco. Se añaden 124 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C1) en porciones, y se agitan durante otros 30 min. a RT. La disolución se vuelve ligeramente amarilla. Se añaden en una porción 168 g de 4-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) en 150 ml de DMF, y la mezcla se coloca en un baño de aceite precalentado (140°C), y se calienta durante 1,0 h. La mezcla se enfría hasta 50°C (parte del toluenosulfonato de sodio cristaliza). Se añaden 1000 ml de agua, y la mezcla se extrae con 200 ml de acetato de etilo (cinco veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de agua (cinco veces), con 50 ml de salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran a vacío. El aceite obtenido se disuelve en 300 ml de etanol, y se añaden 300 ml de H₂SO₄ 1 M, y se calienta a reflujo durante 60 min. El etanol se elimina a vacío, se añaden 200 ml de agua, y se lavan con 100 ml de DCM (cinco veces). La capa acuosa se basifica con 40 g de NaOH en 250 ml de agua, y se extrae con 200 ml de diclorometano (tres veces), se seca sobre MgSO₄, y se concentra a vacío. El aceite se suspende en 300 ml de etanol con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se calienta hasta que se disuelve. El enfriamiento en hielo provoca precipitación. Los precipitados recogidos se secan, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B1*HCl)

P.f. 217-220°C

El hidrocloreto del compuesto del título (compuesto B1*HCl) se suspende en agua, y la capa acuosa se basifica con disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio hasta un pH por encima de 10. La fase acuosa se extrae tres veces con DCM, se seca sobre MgSO₄, y se concentra a vacío, dando como resultado el compuesto del título. (Compuesto B1)

P.f. 119-122°C

Alternativa 2: Preparación del compuesto del título partiendo del compuesto D1:

Se disuelven 1000 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) en 10,5 l de metanol. Se añaden rápidamente 2500 g de dihidrocloreto de piperidin-4-il-hidrazina, disuelta en 4 l de agua. La mezcla se calienta hasta reflujo, y se mantiene a temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfría hasta 20°C, se añaden 10 l de agua, y después el metanol se elimina mediante destilación a vacío. La disolución acuosa se deja reposar toda la noche a RT. La disolución se enfría, y se añade hidróxido de sodio acuoso (c = 10 moles/l) (alrededor de 2 l) durante 4 a 5 h manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, y debiendo ser el pH mayor que 13. El producto cristaliza durante la adición de hidróxido de sodio. La mezcla se agita 1 h a 10°C, se filtra sobre una prensa de filtro, y se lava con 0,5 l de agua. El producto se seca a 50°C en un secador de aire circulante, dando como resultado el compuesto del título, (compuesto B1).

P.f. 119-122°C

B2. 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C2) y 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B2*HCl)

P.f. 221-224°C

B3. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C3) y 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B3*HCl)

P.f. 236-237°C

B4. 5-[3-(Benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C4) y 4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B4*HCl)

P.f. 243°C (con descomposición)

B5. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C5) y 4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B5*HCl)

P.f. >260°C

B6. 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C6) y 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B6*HCl)

P.f. 212°C (con descomposición)

B7. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C7) y 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado el compuesto del título. (compuesto B7)

P.f. 178-179°C

B8. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C8) y 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B8*HCl)

P.f. 147-152°C

B9. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C9) y 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B9*HCl)

P.f. 214-216°C

B10. 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-piperidin-4-il-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto C10) y 4-[(4-metilfenil)sulfonyl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, dando como resultado la sal de hidrocloreto del compuesto del título. (compuesto B10*HCl)

P.f. 235°C (con descomposición)

B11. 5-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se puede preparar de forma análoga a como se describe para el ejemplo 89 usando hidrocloreto de 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4*HCl) como compuestos de partida. (compuesto B11)

B12. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo B1 (Alternativa 2) usando 3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D12) y dihidrocloreto de piperidin-4-il-hidrazina como compuestos de partida, dando como resultado el compuesto del título. (compuesto B12)

P.f. 125°C (con descomposición)

C1. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se disuelven 192 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) en 600 ml de etanol, se añaden 145 ml de hidrato de hidrazina, y la mezcla se calienta a reflujo durante 17 h. La mezcla se concentra a vacío, se resuspende en 400 ml de etanol, y se concentra nuevamente. Los sólidos se ponen a reflujo durante 60 min. en 400 ml de etanol, se enfrían hasta RT y se filtran. El producto se lava con 50 ml de etanol seguido de 100 ml de éter dietílico, y se seca a vacío a 50°C.

P.f. 193-194°C

C2. 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C1 usando 3-(3,4-dietoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D2) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 121-122°C

C3. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C1 usando 3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D3) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 83-85°C

C4. 5-[3-(Benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C1 usando 3-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D4) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 201-206°C

C5. 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se disuelven 1,1 g de diisopropilamina en 50 ml de THF bajo un manto de nitrógeno seco, y se enfrían hasta 0°C y se añaden gota a gota 7,5 ml de n-BuLi (1,6M en hexano). A continuación, la mezcla se enfría hasta menos 40°C usando un baño de acetona/N₂, y se añaden 1,2 g de 2-metilpropanoato de metilo. La mezcla resultante se agita durante otros 15 min. a menos 40°C, después de lo cual se añaden gota a gota durante 60 min. 2,6 g de cloruro de 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-carbonilo disuelto en 50 ml de THF, tiempo durante el cual la temperatura se mantiene por debajo de -40°C. El baño de enfriamiento se retira, y la agitación se continúa durante 60 min. a RT. Se añaden 10 ml de ácido clorhídrico 4M, el THF se elimina a vacío, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se lava subsiguientemente con 50 ml de agua, con 50 ml de carbonato de sodio 1M y con 50 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en etanol, se añaden 2,4 g de hidrato de hidrazina, y la mezcla resultante se pone a reflujo durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado se separa mediante filtración y se seca.

P.f. 202-205°C

C6. 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C5 usando cloruro de 7-metoxi-2,2-espirociclopentil-2,3-dihidrobencofuran-4-carbonilo, 2-metilproponato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

5 P.f. 214-215°C

C7. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C5 usando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-etilbutanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 41-42°C

10 C8. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C5 usando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-metilpentanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 119-120°C

C9. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

15 Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C5 usando metil 2-metilpentanoate 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-metilbutanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 145-146°C

C10. 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona

20 Preparada de forma análoga a como se describe para el ejemplo C5 usando metil 2-metilpentanoate 3,4-dimetoxibenzoilo, ciclopentancarboxilato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P.f. 200-202°C

D1. 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

25 Se disuelven 124 ml de diisopropilamina en 500 ml de THF bajo un manto de nitrógeno seco y se enfrían hasta 0°C, y se añaden gota a gota 550 ml de n-BuLi (1,6M en hexano). A continuación, la mezcla se enfría hasta menos 40°C, usando un baño de acetona/N₂, y se añaden 100 ml de 2-metilproponato de metilo. La mezcla resultante se agita durante otros 15 min. a menos 40°C, después de lo cual se añaden gota a gota durante 60 min. 160,5 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo disueltos en 750 ml de THF, tiempo durante el cual la temperatura se mantiene por debajo de menos 40°C. El baño de enfriamiento se retira, y la agitación se continúa durante 60 min. a RT. Se añaden 150 ml de ácido clorhídrico 4M, y la capa de THF se separa y se lava con 100 ml de agua, con 200 ml de de carbonato de sodio 1M y con 100 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra a vacío.

30 RMN (CDCl₃): δ = 1,56 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,82 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,41 (dd, 1H, J=1,4, 8,4Hz) 7,99 (d, 1H, J=1,4Hz).

D2. 3-(3,4-dietoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

35 Preparado de forma análoga a como se describe para el ejemplo D1 usando 2-metilpropionato de metilo y cloruro de 3,4-dietoxibenzoilo como compuestos de partida.

RMN (CDCl₃): δ = 1,31-154 (dt, 6H, J=5,6Hz), 1,56 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,07(m, 6H), 6,82 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,41 (dd, 1H, J=1,4, 8,4Hz) 7,99 (d, 1H, J=1,4Hz).

D3. 3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

40 Preparado de forma análoga a como se describe para el ejemplo D1 usando 2-metilpropionato de metilo y cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoilo como compuestos de partida.

RMN (CDCl₃): δ = 1,20-1,33 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 6H), 1,46 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,82 (d, J=5,7Hz, 2H), 6,30 (s, 0,4H), 6,68 (s, 0,6H), 7,07 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,27 (dd, 1H, J=1,4, 8,4Hz), 7,49 (d, 1H, J=1,4Hz).

D4. 3-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

45 Preparado de forma análoga a como se describe para el ejemplo D1 usando 2-metilpropionato de metilo y cloruro de 3-benciloxi-4-metoxibenzoilo como compuestos de partida.

RMN (CDCl₃): 1,46 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,12 (2, 2H), 6,83 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,20-7,55 (m, 7H)

D12. 3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Etapa 2: Se precaldentan hasta 55°C 2,63 g de Mg en 75 ml de THF anhidro, se tratan con 20 mg de yodo y 20 mg de yoduro de metilo, se añaden 25,7 g de 5-bromo-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (véase más abajo) manteniendo el reflujo de la reacción, y la reacción se calienta hasta reflujo durante 3 h, hasta que la mayoría del Mg desaparece. Se disuelven 20 g de dimetilmalonato de dimetilo en 40 ml de THF anhidro, se enfrían hasta -60°C, y el reactivo de Grignard recientemente preparado se añade gota a gota durante 1 h a esta temperatura. La reacción se deja calentar hasta 5°C, y se paraliza con 250 ml de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. La reacción se extrae dos veces con éter, las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto puede contener algo de dimetilmalonato de dimetilo sin reaccionar, que podría separarse en gran parte mediante destilación a vacío. El producto bruto se usa para la reacción de ciclación sin purificación adicional.

Etapa 1: 5-bromo-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Se disuelven 56 g de 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano en 200 ml de 2-metiltetrahidrofurano, se añaden 58 g de N-bromosuccinimida en porciones, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 50°C, y la reacción se agita durante una hora a RT. Se añaden agua y éter dietílico a la mezcla de reacción, las fases se separan, la fase orgánica se lava con disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto resultante se purifica mediante destilación a vacío, produciendo 5-bromo-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano.

P.e. 122-124°C (0,007 mbares)

E1. 4-[[4-(metilfenil)sulfonyl]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disuelven 201 g de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 160 ml de trietilamina y 6,0 g de 4-dimetilaminopiridina en 750 ml de DCM. Se añaden 191 g de cloruro de 4-toluenosulfonyl, y la mezcla se pone a reflujo durante 7 h. La mezcla se enfría en hielo, y se acidifica con 100 ml de H₂SO₄ 1 M; la capa orgánica se lava con 300 ml de agua (dos veces), con 250 ml de disolución 1 M de Na₂CO₃ (dos veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío.

P.f. 98-101°C

F1. Ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico

Etapa 4: Se disuelven 5,5 g de 5-(benciloxi)-2-metilbenzoato de bencilo (véase más abajo) en 100 ml de disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio, y se agita durante dos días a RT, y se calienta hasta reflujo durante una hora, hasta que la reacción está terminada según el análisis mediante TLC. Después de que la mezcla de reacción se enfría hasta RT, se lava con éter dietílico dos veces, y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se extrae con DCM, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida, produciendo el compuesto del título.

Step 3: 5-(Benciloxi)-2-metilbenzoato de bencilo

Una mezcla de 2,6 g de ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico (véase más abajo), 7,0 g de carbonato de potasio y 3,8 ml de cloruro de bencilo en 50 ml de DMF se agita a 50°C durante dos horas, hasta que la reacción está terminada según el análisis mediante TLC. La mezcla de reacción se reparte en porciones entre agua y EA, y las fases se separan. La fase orgánica se lava tres veces con disolución 1 M de carbonato de sodio y una vez con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida produciendo 5-(benciloxi)-2-metilbenzoato de bencilo, que se usa para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico

A una mezcla de 4,27 g de ácido 5-amino-2-metilbenzoico (véase más abajo), 6 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de agua, se añaden 50 ml de hielo, y se añade gota a gota una disolución de 2,1 g de nitrito de sodio en 15 ml de agua, manteniendo una temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 7°C. Tras agitar esta mezcla durante otros 30 min., se añade gota a gota a una mezcla a reflujo de 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y 20 ml de agua. La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante otros 10 min. y se agita toda la noche dejando que la temperatura se enfríe hasta RT. La mezcla se reparte en porciones entre agua y EA, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida. Para la purificación posterior, el producto bruto restante se disuelve en éter dietílico, y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina a presión reducida, dando como resultado ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico como el producto, que se usa para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 1: Ácido 5-amino-2-metilbenzoico

Se disuelven 5,24 g de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico en 250 ml de etanol, se añaden 0,5 g de paladio sobre carbón (5%), y la mezcla de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno a RT toda la noche, hasta que la reacción está terminada según el análisis mediante TLC. La mezcla se filtra a través de un tapón de celite, y el disolvente se elimina a presión reducida dando como resultado el ácido 5-amino-2-metilbenzoico bruto, que se usa para la etapa siguiente sin purificación adicional.

F2. Cloruro de 5-(benciloxi)-2-metilbenzoilo

A una mezcla de 3,3 g de ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) en 80 ml de DCM se añaden 1,4 ml de cloruro de oxaloilo, y la reacción se agita a RT toda la noche bajo un manto de nitrógeno. El disolvente se elimina a presión reducida produciendo el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

F3. Cloruro de 5-(benciloxi)-2-clorobenzoilo

Etapa 4: El compuesto del título, cloruro de 5-(benciloxi)-2-clorobenzoilo, se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo F2, usando ácido 5-(benciloxi)-2-clorobenzoico como compuesto de partida.

Etapa 3: Ácido 5-(benciloxi)-2-clorobenzoico

Preparado de forma análoga a como se describe para el ejemplo F1 (etapa 4), usando 5-(benciloxi)-2-clorobenzoato de bencilo como compuesto de partida.

Etapa 2: 5-(Benciloxi)-2-clorobenzoato de bencilo

Preparado de forma análoga a como se describe para el ejemplo F1 (etapa 3), usando ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico como compuesto de partida.

Etapa 1: Ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico

Preparado de forma análoga a como se describe para el ejemplo F1 (etapa 2), usando ácido 5-amino-2-clorobenzoico como compuesto de partida.

F4. Ácido 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoico

Etapa 3: Se disuelven 47,5 g de 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoato de metilo en una mezcla de 120 ml de metanol, 10,4 g de hidróxido de sodio y 80 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo y se agita durante una hora a RT, hasta que la reacción está terminada según el análisis mediante TLC. La mezcla se evapora en gran parte a presión reducida, y el líquido restante se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 1 n. Los precipitados se recogen y se lavan con PE, produciendo el compuesto del título.

Etapa 2: 5-(Difluorometoxi)-2-metilbenzoato de metilo

Se introduce cloro(difluoro)metano con agitación vigorosa durante 90 minutos en una mezcla de 50 g de 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (véase más abajo), 1,21 g de bromuro de tetrabutilamonio, 52 g de disolución acuosa de hidróxido de sodio (50% en peso) y 500 ml de dioxano. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se ajusta hasta pH 1-2 con ácido clorhídrico acuoso 1n. La mezcla se extrae con EA tres veces, los orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto resultante se purifica mediante filtración sobre una columna (gel de sílice y PE) produciendo 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoato de metilo, que se usa para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 1: 5-Hidroxi-2-metilbenzoato de metilo

A una mezcla de 107 g de ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico (compuesto descrito en el ejemplo F1, etapa 2) en 1000 ml de metanol, se añaden gota a gota 251,1 g de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta hasta reflujo, y se agita dos horas a RT. Después de que el disolvente se ha evaporado en gran parte de la mezcla a presión reducida, se añaden 100 ml de agua, y la mezcla de reacción se ajusta hasta pH 7 con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con 200 ml de EA tres veces, los orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , y el disolvente se elimina a presión reducida produciendo 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo, que se usa para la etapa siguiente sin purificación adicional.

F5. Ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico

Etapa 3: El compuesto del título, ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico, se prepara de forma análoga a como se describe para el ejemplo F4 (etapa 3), usando 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo como compuesto de partida.

Etapa 2: 2-Metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo

El 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo se prepara de forma análoga a la metodología descrita en la bibliografía: M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama; Oxidative Desulfurization-Fluorination of Xanthates: A Convenient

Synthesis of Trifluoromethyl Ethers and Difluoro(methylthio)methyl Ethers; Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4173-4176; K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama; A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers by Oxidative Desulfurization-Fluorination of Dithiocarbonates; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 471-484. Según esta metodología, el 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (compuesto descrito en el ejemplo F4, etapa 1) se hace reaccionar el xantato correspondiente, 2-metil-5-[(metilsulfanil)carbonotioil]oxi]benzoato de metilo, haciéndolo reaccionar con CS₂, que se convierte entonces en el compuesto del título, 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo, tratando el xantato con complejo de fluoruro de hidrógeno/piridina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

Utilidad comercial

Usos médicos

10 Los compuestos de fórmula 1, las sales de los compuestos de fórmula 1, los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 y las sales de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 según la invención se denominan en lo sucesivo como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la invención tienen -como inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4)- propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables.

Se piensa que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos. Se piensa que son adecuados, por un lado, como compuestos terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias, teniendo en cuenta su acción dilatadora, pero también teniendo en cuenta su acción elevadora del ritmo respiratorio o de la frecuencia respiratoria), y para eliminar la disfunción eréctil teniendo en cuenta su acción vasculodilatadora, pero, por otro lado, especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias, de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF), o radicales libres de oxígeno, y proteasas.

En particular, se piensa que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos, tales como por ejemplo:

30 enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como, pero sin limitarse a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar;

35 enfermedades que se basan en reacciones falsas inmunológicas, alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, pero sin limitarse a, rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; enfermedades dermatológicas, especialmente de naturaleza proliferativa, inflamatoria y alérgica, tales como, pero sin limitarse a, psoriasis (vulgar), eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico (eccema), eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en el área anogenital, alopecia circunscrita, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, rosácea, y otros trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel;

40 enfermedades que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo artritis como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras patologías artríticas;

enfermedades fibrósicas, tales como, pero sin limitarse a, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y fibrosis renal;

45 hepatitis vírica, alcohólica o aguda y fulminante inducida por fármacos, esteatosis hepática (esteato-hepatitis alcohólica o no alcohólica);

enfermedades del sistema inmunitario, tales como, pero sin limitarse a, SIDA, esclerosis múltiple, reacciones de rechazo inverso, rechazos de alotransplante;

caquexia, caquexia por cáncer, caquexia por SIDA;

50 tipos de choque, tales como, pero sin limitarse a, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias gramnegativas, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico del adulto);

enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa;

enfermedades del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca;

enfermedades que se pueden tratar teniendo en cuenta la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil, cólicos de los riñones y de los uréteres en relación con cálculos renales, o acción oncolítica (para tratar parto prematuro); glomerulonefritis y otras infecciones del aparato urinario;

- 5 diabetes insípida, diabetes mellitus (tipo I y, en particular, tipo II); cáncer (en particular leucemia linfocítica y mielocítica); osteoporosis;

afecciones asociadas con inhibición metabólica cerebral, tales como, pero sin limitarse a, senilidad cerebral, demencia senil (demencia de Alzheimer), alteración de la memoria asociada con enfermedad de Parkinson o demencia multiinfarto;

- 10 y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como, pero sin limitarse a, depresiones, estados de ansiedad, lesión de la médula espinal, esquizofrenia o demencia arteriosclerótica.

En consecuencia, la invención se refiere además a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, en particular las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

- 15 Preferiblemente, la invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades:

enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar;

rinitis alérgica;

- 20 y enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema);

artritis reumatoide;

e inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- 25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa de tipo 4, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, preferiblemente una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

- 30 En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, tales como, pero sin limitarse a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de rinitis alérgica.

- 35 Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades dermatológicas, tales como, pero sin limitarse a, psoriasis o dermatitis atópica (eccema).

La invención se refiere igualmente al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de artritis reumatoide.

- 40 Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como, pero sin limitarse a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En una realización particularmente preferida de la invención, en los usos mencionados anteriormente, el compuesto de la invención es un compuesto de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención.

Composiciones farmacéuticas

- 45 La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica, que comprende al menos uno de los compuestos de la invención junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica según la invención inhibidora de la fosfodiesterasa de tipo 4, especialmente para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, en particular para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

- 10 La invención engloba composiciones farmacéuticas según la invención, como se define anteriormente, para el tratamiento o profilaxis de una o más de las siguientes enfermedades: enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar; rinitis alérgica; y enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema); artritis reumatoide; e inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- 15 Los compuestos de la invención, respectivamente las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante la vía oral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insuflamiento. Dependiendo de las características del compuesto específico, se prefiere la administración mediante inhalación o la administración oral de los compuestos de la invención.

- 20 Composiciones farmacéuticas inhalables e intranasales

La administración inhalada implica la administración tópica al pulmón, por ejemplo mediante composición en aerosol o de polvo seco.

- 25 Las formulaciones para inhalación incluyen composiciones de polvo, que contendrán preferiblemente lactosa, y composiciones para pulverización que se pueden formular, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases a presión, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoreetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

- 30 Una clase de propelentes, que se cree que tienen efectos reductores del ozono mínimos en comparación con clorofluorocarbonos convencionales, comprenden hidrofluorocarbonos, y una serie de formulaciones en aerosol medicinales que usan dichos sistemas propelentes se describe en, por ejemplo, los documentos EP 0372777, WO 91/04011, WO 91/11173, WO 91/11495, WO 91/14422, WO 93/11743 y EP 0553298. Estas solicitudes se refieren todas a la preparación de aerosoles a presión para la administración de medicamentos, y pretenden resolver los problemas asociados con el uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. Las solicitudes proponen, por ejemplo, la adición de uno o más de los excipientes, tales como codisolventes polares o agente humectantes (por ejemplo, alcoholes tales como etanol), alcanos, éter dimetilico, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y no fluorados, ácido carboxílicos tales como ácido oleico, polietoxilatos, etc.) o agentes para dar volumen, tales como un azúcar (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30394) y vehículos tales como ácido cromoglícico y/o nedocromilo, que están contenidos en concentraciones que no son activos de manera terapéutica y de manera profiláctica (véase el documento WO 00/07567). La forma farmacéutica en aerosol también puede tomar la forma de atomizador.

- 40 Para aerosoles en suspensión, el compuesto de la invención se debería de micronizar a fin de permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones al administrar la formulación de aerosol; así, el compuesto de la invención tendrá un tamaño medio de partículas menor que 100 μm , deseablemente menor que 20 μm y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 μm (valor D50, por ejemplo cuando se mide usando difracción por láser).

- 45 Composiciones inhalables de polvo seco: Para composiciones farmacéuticas adecuadas (por ejemplo, adaptadas para) administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser por ejemplo una composición inhalable de polvo seco. El polvo seco comprende compuesto finamente dividido de la invención opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable finamente dividido, que está presente preferiblemente y puede ser uno o más materiales conocidos como portadores en composiciones para inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un portador especialmente preferido es lactosa, en particular en forma del monohidrato.

- 55 El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico, o en blísters, para uso en un dispositivo para inhalación de polvo seco, preferiblemente en dosis unitarias del compuesto de la invención junto con el portador en cantidades para llevar el peso total de polvo en cada cápsula desde 5 mg a 50 mg. Alternativamente, el polvo seco pueden estar contenido en un depósito de un dispositivo para inhalación de polvo seco multidosis. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o blísters de por ejemplo papel de aluminio laminado, para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de los compuestos de la invención y una base

en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, preferiblemente lactosa. En este aspecto, el compuesto de la invención se microniza adecuadamente a fin de permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones al administrar la formulación de polvo seco; así, el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partículas menor que 100 μm , deseablemente menor que 20 μm y preferiblemente en el intervalo 1 a 10 μm (valor D50, por ejemplo cuando se mide usando difracción por láser). El portador sólido, en el caso de que esté presente, tiene en general un diámetro máximo de partículas de 300 μm , preferiblemente 200 μm y convenientemente tiene un diámetro medio de partículas de 40 a 100 μm , preferiblemente 50 a 75 μm . El tamaño de partículas del compuesto de la invención, y el de un portador sólido en el caso de que esté presente en composiciones de polvo seco, se pueden reducir al nivel deseado por métodos convencionales, por ejemplo por molienda en un molino de chorro de aire, molino de bolas o molino vibrador, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización o recristalización en medios supercríticos.

En el caso de que la forma inhalable de la composición de la invención esté en forma de partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o blíster que contiene una dosis unitaria del polvo seco, o un dispositivo para inhalación de polvo seco multidosis. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco son conocidos en la técnica. Ejemplos que se pueden mencionar son Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Jethaler®, Clickhaler®, o los dispositivos de inhalación de polvo seco descritos en los documentos EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

Las formulaciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar por filtración o calentamiento en un autoclave. Las tecnologías adecuadas para este tipo de administración se conocen en la técnica. Como un ejemplo, se tiene que mencionar la tecnología Mystic® (véanse, por ejemplo, los documentos US6397838, US6454193 y US6302331).

Las formulaciones preferidas de dosis unitaria son aquellas que contienen una dosis eficaz farmacéutica, como se refiere a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Así, en el caso de formulaciones diseñadas para suministro mediante aerosoles a presión de dosis medida, una operación del aerosol puede suministrar la mitad de la cantidad eficaz terapéutica, de manera que son necesarias dos operaciones para suministrar la dosis terapéuticamente eficaz.

En la composición inhalable de polvo seco, el compuesto de la invención puede estar presente, por ejemplo, en alrededor de 0,1% a alrededor de 70% (por ejemplo, alrededor de 1% a alrededor de 50%, por ejemplo, alrededor de 5% a alrededor de 40%, por ejemplo, alrededor de 20 a alrededor de 30%) en peso de la composición.

En el caso de la administración intranasal, por ejemplo, las pulverizaciones y disoluciones a aplicar en forma de gotas son formulaciones preferidas. Se pueden formular pulverizaciones intranasales o gotas nasales con vehículos acuosos o no acuosos, con o sin la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, conservantes o antioxidantes.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica externa

Administración "tópica externa" significa administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir, excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios o el ojo). La administración tópica externa (por ejemplo, por la piel / transdérmica) puede ser, por ejemplo, a aquellas partes de la piel afectada por o susceptible a una enfermedad dermatológica, tal como, por ejemplo, dermatitis atópica o psoriasis.

En caso de administración tópica externa (es decir, por la piel / transdérmica), formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, pomadas, cremas (normalmente una composición farmacéutica de aceite en agua o agua en aceite, normalmente una emulsión), lociones, pastas, geles, polvos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, pulverizaciones y parches (por ejemplo, pero no se limitan a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

En una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo una pomada o una composición de aceite en agua o de agua en aceite, el compuesto de la invención está presente convenientemente en 0,05 a 10%, preferiblemente 0,1 a 5%, más preferiblemente 0,1 a 3%, aún más preferiblemente 0,5 a alrededor de 2,5%, en peso de la composición (p/p).

Composiciones farmacéuticas para administración oral o parenteral

Para modos de administración parenterales tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, se usan preferiblemente disoluciones (por ejemplo, pero no se limitan a, disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Se administran preferiblemente por inyección o técnicas de infusión.

Una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una disolución o suspensión del compuesto de la invención en un portador parenteralmente aceptable estéril (por ejemplo, agua estéril) o aceite parenteralmente aceptable. Alternativamente,

la disolución se puede liofilizar. Una composición farmacéutica liofilizada adecuada para administración parenteral se puede reconstituir opcionalmente, en uso, con un disolvente adecuado, por ejemplo agua estéril o una disolución acuosa parenteralmente aceptable estéril, justo antes de la administración.

5 Una composición farmacéutica para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser un jarabe, suspensión o emulsión; también puede ser, por ejemplo, un comprimido, comprimido recubierto (gragea), píldora, sello, cápsula (comprimido ovalado) o en forma de gránulos.

10 Una formulación líquida puede consistir opcionalmente en una suspensión o disolución del compuesto de la invención en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener, además, un agente de suspensión, un conservante, un aromatizante y/o un agente colorante.

15 Una composición farmacéutica para administración oral que es un comprimido puede comprender uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, portadores y/o excipientes) adecuados para preparar formulaciones de comprimido. El portador puede ser o incluir, por ejemplo, lactosa, celulosa o manitol. El comprimido puede contener también o en su lugar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un agente aglutinante, un lubricante y/o un disgregante de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas según la invención para administración oral o parenteral contienen preferiblemente el compuesto o compuestos de la invención en una cantidad total de 0,1 a 99,9%, más preferiblemente 5 a 95%, en particular 20 a 80% en peso de la composición (p/p).

20 En general, como auxiliares farmacéuticamente aceptables, se puede usar cualquier auxiliar que se sepa que es adecuado para preparar una composición farmacéutica particular. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de pomada, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, promotores de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y tintes. En particular, se usan auxiliares de un tipo apropiado a la formulación deseada y el modo de administración deseado.

Las composiciones /formulaciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera conocida para un experto en la materia, por ejemplo por procedimientos de disolución, mezclado, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización.

30 Dosis

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto de la invención esté en el intervalo habitual para inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4.

35 Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se administran preferiblemente en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 250 mg al día, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg al día, más preferiblemente 0,05 mg a 10 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg a 10 mg al día, preferiblemente 0,01 mg a 7,5 mg al día, más preferiblemente 0,01 mg a 5 mg al día, del compuesto de la invención, calculado como el compuesto libre (= la forma no solvatada, no hidratada, no salina del compuesto).

40 A este respecto, se ha de observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de las especies tratadas, de la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo tratado, del modo y tiempo de administración, régimen de excreción, gravedad de la enfermedad a tratar, y combinación de fármacos.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener, en caso de administración inhalatoria, por ejemplo de 0,001 mg a 10 mg, preferiblemente 0,01 mg a 7,5 mg, más preferiblemente 0,01 mg a 5 mg del compuesto de la invención. Se prefiere la administración de la composición farmacéutica en una sola dosis al día.

Investigaciones biológicas

50 El segundo mensajero, el AMP cíclico (cAMP), es bien conocido porque inhibe las células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 es expresada ampliamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosphodiesterase inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), y su inhibición conduce a un aumento de la concentración de cAMP intracelular y, de este modo, a la inhibición de la activación celular (JE Souness et al., Immunopharmacology, 47:127-162, 2000).

Se ha descrito el potencial antiinflamatorio de inhibidores de PDE4 in vivo en diversos modelos de animales (MM Texeira, TIPS 18:164-170, 1997). Para la investigación de la inhibición de PDE4 a nivel celular (in vitro), se puede

medir una gran variedad respuestas proinflamatorias. Los ejemplos son la producción de superóxido de granulocitos neutrofilicos (C Schudt et al., Arch Pharmacol., 344:682-690, 1991) o eosinofilicos (A Hatzelmann et al., Brit. J. Pharmacol. 114:821-831, 1995), que se puede medir como quimioluminiscencia potenciada por luminol; o la síntesis de factor α de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos y células dendríticas (Gantner et al., Brit. J. Pharmacol., 121:221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol. Therap., 12:377-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores de PDE4 es evidente a partir de la inhibición de las respuestas de células T, como la síntesis o proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem. Pharmacol., 57:965-973, 1999). Las sustancias que inhiben la secreción de mediadores proinflamatorios anteriormente mencionados son aquellas que inhiben PDE4. La inhibición de PDE4 mediante los compuestos según la invención es, de este modo, un indicador central para la supresión de procesos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

La PDE4B1 (GB no. L20966) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) vía PCR con los cebadores Rb18 (5'-CAGACATCCTAAGAGGGGAT-3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3'), y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

El baculovirus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Los plásmidos de expresión se cotransfectaron con ADN Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Los sobrenadantes de virus recombinante libres de virus de tipo salvaje se seleccionaron usando métodos de ensayo en placas. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alta titulación amplificando 3 veces. La PDE4B1 se expresó en células de SF21 infectando 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio libre de suero Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Austria). Las células se cultivaron a 28°C durante 48-72 horas, después de lo cual se pelletizaron durante 5-10 min. a 1000xg y 4°C.

Las células de insecto SF21 se resuspendieron, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización (20 mM de Tris, pH 8,2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM de NaCl, 3,8 mM de KCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de $MgCl_2$, 10 mM de β -mercaptoetanol, 2 mM de benzamidina, 0,4 mM de Pefablock, 10 μ M de leupeptina, 10 μ M de pepstatina A, 5 μ M de inhibidor de tripsina) enfriado en hielo (4°C), y se destruyeron mediante ultrasonidos. El homogenado se centrifugó entonces durante 10 min. a 1000xg, y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta uso subsiguiente (véase más abajo). El contenido proteico se determinó mediante el método de Bradford (BioRad, Munich), usando BSA como patrón.

La actividad de PDE4B1 fue inhibida por los compuestos según la invención en un ensayo de SPA (ensayo de proximidad por centelleo) modificado, suministrado por Amersham Biosciences (véanse las instrucciones de procedimiento "ensayo enzimático de SPA de $[^3H]cAMP$ de fosfodiesterasa, código TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtitulación (MTP's) de 96 pocillos. El volumen de ensayo es 100 μ l, y contiene 20 mM de tampón Tris (pH 7,4), 0,1 mg/ml de BSA, 5 mM de Mg^{2+} , 0,5 μ M de cAMP (incluyendo alrededor de 50.000 cpm de $[^3H]cAMP$), 1 μ l de la dilución de la sustancia respectiva en DMSO, y suficiente PDE recombinante (sobrenadante 1000xg, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte en las mencionadas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afecta sustancialmente la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min. a 37°C, la reacción se comienza añadiendo el sustrato (cAMP), y los ensayos se incuban durante otros 15 min.; después de eso, se detienen añadiendo perlas de SPA (50 μ l). Según las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se han resuspendido previamente en agua, pero después se diluyeron 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contiene 3 mM de IBMX, para asegurar una detención completa de la actividad de PDE. Después de que las perlas han sedimentado (> 30 min.), las MTP's se analizaron en dispositivos de detección mediante luminiscencia comercialmente disponibles. Los valores de IC_{50} correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE4B1 se determinan por medio de regresión no lineal a partir de las curvas de concentración frente a efecto.

Para los siguientes compuestos, se han determinado valores inhibidores [medidos como $-\log IC_{50}$ (mol/l)] mayores que 8,0. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Compuestos 1-3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13-15, 18-22, 25, 28-32, 34-39, 42, 43, 45, 46, 48-65, 66, 67, 68-82, 84-97, 98-101, 103-111, 114, 116-117, 119-145, 147-149, 150-160, 163-166, 168-172

Ensayo in vivo: modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método A)

Introducción

La exposición de ratas a lipopolisacárido (LPS) aerosolizado ocasiona una inflamación pulmonar principalmente neutrofílica, que se puede evaluar mediante lavado broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y se usan habitualmente para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmunitaria inmediata. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 se administran por insufiamiento de polvo seco intratraqueal 2 h previas a la exposición a LPS solamente nasal en ratas. La actividad antiinflamatoria de los

inhibidores de la fosfodiesterasa se evalúa basándose en recuentos de leucocitos y neutrófilos totales pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 16 h tras la exposición a LPS.

Materiales y Métodos

Animales

- 5 Se usan ratas Sprague Dawley macho que pesan 250-300 g. Las ratas se envían 1 semana antes de los experimentos, y tienen acceso libre a agua y alimento.

Insuflamiento de polvo seco intratraqueal

Mezclamiento de compuesto

- 10 El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se mezcla con lactosa para inhalación ad 10 mg/kg (Respitose® SV003, DMV International, Países Bajos). Respitose® y compuesto de ensayo se transfieren a tubos de 12 ml y se mezclan durante 10 min. Se preparan series de dilución a partir de esta mezcla madre.

Técnica de insuflamiento del compuesto

- 15 Para el insuflamiento del compuesto de ensayo, se usa un dispositivo que consiste en un catéter Abbocath®-T (18G x 51 mm), una llave de paso de una vía y una jeringa de 5 ml. Las mezclas de compuesto de ensayo pesadas se cargan directamente en las llaves de paso. La intubación de las ratas se guía mediante la vista, y se realiza bajo una anestesia de halotano de corta duración.

Dosificación del compuesto

- 20 La dosis administrada del material mezclado es 10 mg/kg. La pérdida de material esperada en el dispositivo es 25%; por lo tanto, la dosis pesada usada es 12,5 mg/kg. Un día antes del experimento, se documentan los pesos corporales de las ratas, y se usa el peso medio corporal para calcular la dosis de mezcla administrada por rata. Los animales de control expuestos y no expuestos a LPS recibieron Respitose® sin fármaco como placebo. Se administran mezclas de compuesto de ensayo y Respitose 2 h previas a la exposición a LPS.

Exposición a LPS

- 25 Los animales conscientes y retenidos se conectan a un sistema de exposición solamente nasal (CR equipment SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera usando un dispositivo nebulizador de medicación accionado por aire comprimido (OCTURNO Medizintechnik GmbH, Alemania). La disolución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lote# 114K4103, Sigma-Aldrich; 0,15 mg/ml, diluido en 0,1% de hidroxilamina/PBS) se suministra de manera continua mediante una bomba de jeringa (20 ml/h) al dispositivo nebulizador. El aerosol se dispersa y se transporta a la torre de exposición por mezcla de aire comprimido. Todas las ratas excepto los controles negativos se exponen a LPS.

Lavado broncoalveolar

Dieciséis horas después de la exposición a LPS, los animales se sacrificaron con Trapanal (tiopental, 350 mg/rata, 2 ml/rata, i.p.), se determinan los pesos corporales finales y se realizan los BAL. Durante el BAL, la tráquea se expone y se canula, seguido del lavado suave de los pulmones tres veces in situ con 4 ml de tampón de PBS.

- 35 Recuentos celulares total y diferencial

La determinación de recuentos de leucocitos y neutrófilos totales en BALF se realiza con un sistema de diferenciación de leucocitos automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de datos

- 40 La supresión del influjo de células y neutrófilos totales inducido por LPS a los pulmones se calcula en % usando las medias de los recuentos celulares de cada grupo de tratamiento con respecto a los grupos de control:

$$\text{Efecto sobre el influjo celular [\%]} = \frac{(\text{media}_{\text{grupo de tratamiento}} - \text{media}_{\text{control negativo}})}{(\text{media}_{\text{control positivo}} - \text{media}_{\text{control negativo}})} \times 100 - 100$$

El análisis estadístico se realiza sobre los datos de recuento celular primario usando ANOVA de una vía y postensayo de comparación múltiple de Dunnett frente a control positivo. El ensayo de Grubbs se usa para detectar valores atípicos.

Resultados ejemplares para compuestos ensayados usando el Método A (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

- 5 Los compuestos 2, 9, 11, 14, 18, 65, 68, 69, 70, 72, 84, 85, 90, 94, 96 y 97 mostraron a una dosis de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 22 a 60% del recuento celular total, respectivamente una reducción en el intervalo de 15 a 53% de neutrófilos en comparación con el grupo de placebo.

Ensayo in vivo: modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método B)

Introducción

- 10 La exposición de ratas a lipopolisacárido (LPS) aerosolizado ocasiona una inflamación pulmonar principalmente neutrofílica, que se puede evaluar por lavado broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y se usan comúnmente para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmunitaria inmediata. Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 se administran por insuflamiento intratraqueal 1 h previa a la exposición a LPS solamente nasal en ratas. La actividad antiinflamatoria de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa se evalúa basándose en recuentos de leucocitos y neutrófilos totales pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 4 h tras la exposición a LPS.

15 Materiales y Métodos

Animales

Se usan ratas Sprague Dawley macho que pesan 250 -300 g. Las ratas se envían 1 semana antes de los experimentos, y tienen acceso libre a agua y alimento.

Instilación intratraqueal del compuesto

20 Preparación del compuesto

- 25 El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se suspende en Aqua ad injectabilia (Braun, Melsungen, Alemania) enriquecida con Tween 20 al 0,02% (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Alemania) para instilación intratraqueal. Las suspensiones de compuesto de ensayo se tratan en un baño ultrasónico para cizallar los aglomerados y para obtener suspensiones homogéneas. Las dosis deseadas se preparan mediante series de dilución de la suspensión madre, que se prepara para la administración de la dosis más alta en cada experimento.

Técnica de instilación del compuesto

- 30 La suspensión del compuesto se administra por vía intratraqueal usando el dispositivo Microsprayer® (Penn Century Inc., USA)). Las ratas se intubán insertando la aguja del Microsprayer en la tráquea. La longitud de la aguja del Microsprayer se ajusta para evitar la ruptura de la bifurcación de la tráquea. La intubación se guía mediante la vista y se realiza bajo una anestesia de isoflurano de corta duración. La suspensión se instila entonces en los pulmones.

Dosificación del compuesto

- 35 El volumen administrado de la suspensión del compuesto es 0,5 -1 mg/kg. Un día antes del experimento, los pesos corporales de las ratas se documentan para calcular el volumen a administrar. Los animales de control expuestos y no expuestos a LPS recibieron disolución de Aqua/Tween 20 sin fármaco como placebo. Los compuestos de ensayo y el placebo se administran 1 h previa a la exposición a LPS.

Exposición a LPS

- 40 Los animales conscientes y retenidos se conectan a un sistema de exposición solamente nasal (CR equipment SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera usando un dispositivo nebulizador de medicación accionado por aire comprimido (Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Starnberg, Alemania). La disolución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lote# L048K4126, Sigma-Aldrich; 1 mg/ml, diluido en PBS) se prepara con 30 min de antelación. El aerosol se dispersa y se transporta a la torre de exposición mediante un caudal de aire de envoltura de 600 l/h. Todas las ratas excepto los controles negativos se exponen a LPS.

Lavado broncoalveolar

- 45 Cuatro horas después de la exposición a LPS, los animales se anestesiaron mediante isoflurano y se sacrificaron por dislocación cervical. Se realizan los BAL. Para el BAL, la tráquea se expone y se canula, seguido del lavado suave de los pulmones dos veces in situ con 4 ml de tampón de PBS suplementado con seroalbúmina bovina al 0,5% (Serva, Darmstadt, Alemania).

Recuentos celulares total y diferencial

La determinación de recuentos de leucocitos y neutrófilos totales en BALF se realiza con un sistema de diferenciación de leucocitos automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de datos

La corrección de los valores de referencia se realiza para cada muestra según la fórmula:

- 5 Valor de recuento celular corregidos a los valores de referencia = recuento celular – Mediana (grupo de control negativo)

Todos los cálculos adicionales se realizan con los valores corregidos a los valores de referencia.

- 10 El efecto de compuesto sobre el influjo de células y neutrófilos totales inducido por LPS en los pulmones se calcula en % usando las medianas de los recuentos celulares de cada grupo de tratamiento con respecto a los grupos de control según la fórmula:

$$\% \text{ de efecto} = (Y-K) / K * 100$$

Definiéndose:

Y= Mediana del valor de recuento celular corregidos a los valores de referencia de grupo tratado con compuesto.

K= Mediana del valor de recuento celular corregidos a los valores de referencia de grupo tratado con placebo.

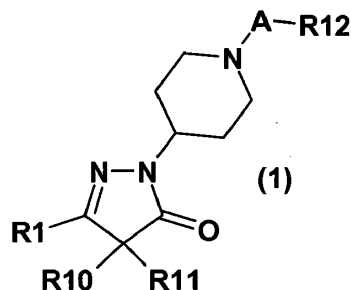
- 15 El análisis estadístico se realiza sobre los datos de recuento celular primario usando ANOVA de una vía y postensayo de comparación múltiple de Dunnett frente a control positivo. El ensayo de Grubbs se usa para detectar valores atípicos estadísticos.

Resultados ejemplares para los compuestos ensayados usando el Método B (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

- 20 Los compuestos 12, 16, 24, 38, 45 y 78 mostraron a una dosis de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 25 a 50% del recuento celular total, respectivamente una reducción en el intervalo de 18 a 47% de neutrófilos en comparación con el grupo de placebo.

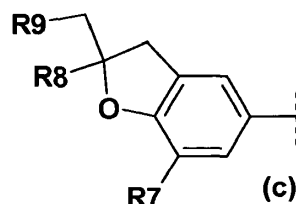
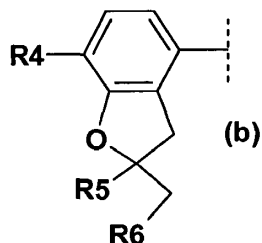
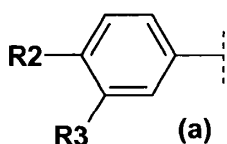
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1



en la que

5 R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

10 R3 es alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R4 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor;

R5 es alquilo de C1-2, y

R6 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

15 o R5 y R6, juntos y con inclusión de los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros espiro enlazado,

R7 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R8 es alquilo de C1-2, y

R9 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

20 o R8 y R9, juntos y con inclusión de los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros espiro enlazado,

R10 es alquilo de C1-3, y

R11 es alquilo de C1-3,

o R10 y R11, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 o 6 miembros espiro enlazado,

25 A es C(O) o S(O)₂,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo sustituido con R13, R14, R15 y R16 o piridinilo sustituido con R17 y R18,

en el que

R13 es halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, cicloalquil C3-7-oxi, cicloalquil C3-7-metoxi, benciloxi, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi de C1-4, alquil C1-4-carbonilamino, alquil C1-4-carboniloxi, alcoxi C1-4-carbonilo, o alcoxi C1-4-carbonil-alcoxi de C1-4,

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-carbonilo, amino o mono- o di-alquil C1-4-amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

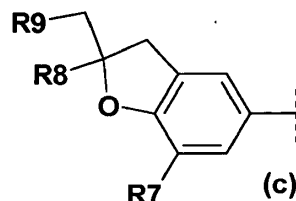
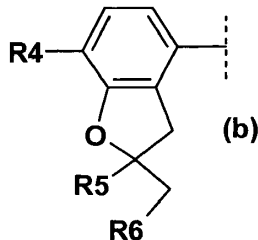
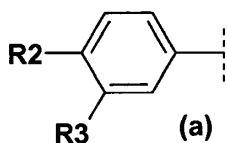
R17 es halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi de C1-4, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

2. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, indolilo, fenilo que está sustituido con R13, R14, R15 y R16, o piridinilo que está sustituido con R17 y R18,

en el que

R13 es flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo de C1-2, trifluorometilo, alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, benciloxi, amino, aminocarbonilmetoxi, alquilo C1-2-carbonilamino, alquil C1-2-carboniloxi, alcoxi C1-2-carbonilo o alcoxi C1-2-carbonilmetoxi,

R14 es hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo de C1-2, alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R15 es hidrógeno, cloro o alquilo de C1-2,

R16 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

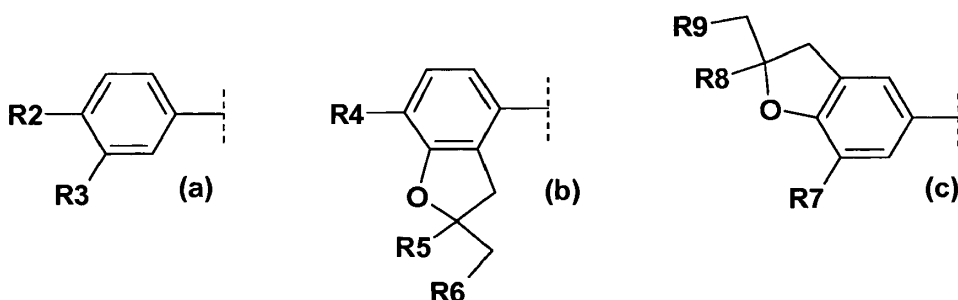
5 R17 es flúor, cloro, alquilo de C1-2, trifluorometilo, alcoxi de C1-2, di-alquil C1-2-amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, flúor, alquilo de C1-2 o alcoxi de C1-2,

o una sal del compuesto.

3. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

10 R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

15 R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

20 R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

o R10 y R11, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopentano espiro enlazado,

25 A es S(O)₂,

R12 es fenilo, naftalenilo, quinolinilo, o fenilo que está sustituido con R13, R14, R15 y R16,

en el que

R13 es flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi C1-2-carbonilo, alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

30 R14 es hidrógeno, cloro, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-2 o alcoxi C1-2-carbonilo;

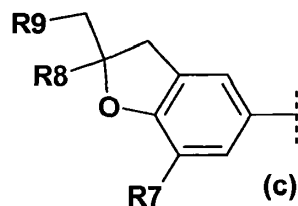
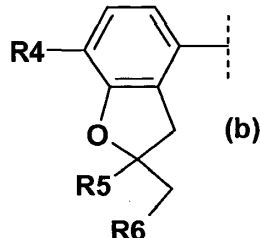
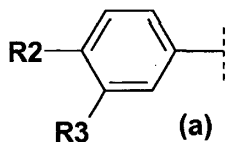
R15 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo de C1-2,

o una sal del compuesto.

4. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

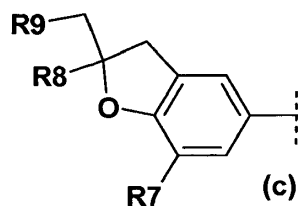
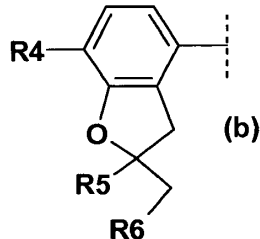
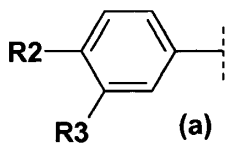
A es C(O),

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxycarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1 H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo;

o una sal del compuesto.

5. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), (b) o (c)



en las que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

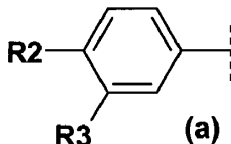
A es S(O)₂,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-(metoxycarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxycarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo o quinolin-8-ilo,

o una sal del compuesto.

6. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a)



en la que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

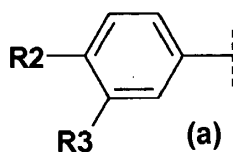
A es C(O),

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxycarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo o naftalen-1-ilo,

o una sal del compuesto.

7. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a)



en la que

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

5 R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo,

o una sal del compuesto.

10 8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

2-({4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo;

2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-((4-metilfenil)sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

15 2-[1-((4-terc-Butilfenil)sulfonil)piperidin-4-il]-5-({3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-((4-metoxifenil)sulfonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-((2-metilfenil)sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

20 5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-([2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-((2,5-dimetoxifenil)sulfonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-((3-metilfenil)sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

25 acetato de 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-((2-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-([2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

30 2-[1-((4-Clorofenil)sulfonil)piperidin-4-il]-5-({3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-([2-(trifluorometil)fenil]sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

35 5-({3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-((2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-[1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il]-5-({3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-[1-((2,5-Diclorofenil)sulfonil)piperidin-4-il]-5-({3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

- 2-{1-[(2-Clorofenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonyl)isofталato de dimetilo;
- ácido 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonyl)benzoico;
- 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonyl)benzoato de metilo;
- 2-({4-[4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaespiro[4.4]non-3-en-2-il]piperidin-1-il}sulfonyl)benzonitrilo;
- 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonyl)benzonitrilo;
- 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonyl)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-{1-[(2-Fluorofenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-{1-[(3,5-Difluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilpiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,8-naftiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-[1-(3-Cloroisonicotinoil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(4-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,6-naftiridin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinoxalin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-{1-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-piperidin-1-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(3-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(3-fluorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(4-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 2-[1-[(3-Clorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(3-etoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 2-[1-[(4-Bromofenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 2-[1-[(2-Bromofenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 2-[1-[(4-Amino-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 acetato de 4-[(4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il)carbonil]fenilo;
 5-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2-[1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 acetato de 2-[(4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il)carbonil]fenilo;
 2-[1-(2-Hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 2-[1-[(5-(Benciloxi)-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 2-[1-[(2-Cloro-5-(propan-2-iloxi)fenil)carbonil]piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-[(3-(propan-2-iloxi)fenil)carbonil]piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
 [4-cloro-3-[(4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il)carbonil]fenoxi]acetato de etilo;

- 2-(1-{[5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5 [3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-4-metilfenoxi]acetato de etilo;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 10 2-(1-{[5-(Benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-{1-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluoro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 15 2-{1-[(5-Amino-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-[4-cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenil]acetamida;
- 20 acetato de 2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 25 2-(1-{[2-(Ciclopentiloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-[2-({4-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenoxi]acetamida;
- o una sal del mismo.
- 30 9. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, que es 5-(3,4-Dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona o una sal del mismo.
10. Un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo según las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.
- 35 11. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo según las reivindicaciones 1-9, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
12. Uso de un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo según las reivindicaciones 1-9, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y rinitis alérgica.
- 40 13. Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es asma bronquial.
14. Uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es COPD.
- 45 15. Un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo según las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y rinitis alérgica.
16. El compuesto según la reivindicación 15 para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en el que la enfermedad es asma bronquial.

17. El compuesto según la reivindicación 15 para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en el que la enfermedad es COPD.