

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 220**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011** **E 11775099 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015** **EP 2565184**

54 Título: **Agente terapéutico y agente preventivo para la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

28.04.2010 JP 2010103246

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

17.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAKAO, KAORU;
MIYAMOTO, YOHEI y
YAMADA, NAOHIRO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 560 220 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico y agente preventivo para la enfermedad de Alzheimer

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

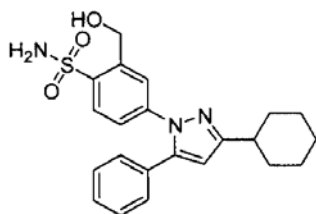
10 ANTECEDENTES TÉCNICOS

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por placas seniles, depósitos de β -amiloide y ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral y la materia gris subcortical. Su síntoma principal es el deterioro cognitivo progresivo (en lo sucesivo "la demencia"), y además de este síntoma, es conocido que se produce también depresión, síntomas similares a la esquizofrenia (como delirios y alucinaciones), agitación, comportamiento agresivo y la llamada apatía, que es un síntoma de tipo enervación (documento no de patente 1). La tasa de incidencia de la enfermedad de Alzheimer se incrementa con la edad y se dice que, en personas de 85 años o más, la tasa alcanza hasta el 40% o más. Por lo tanto, en las sociedades que envejecen, tales como Japón, es una tarea urgente desarrollar un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

En la actualidad, se han utilizado donepezilo, rivastigmina, galantamina y tacrina, que son inhibidores de la colinesterasa, una enzima que degrada acetilcolina, como agente terapéutico o agente profiláctico para la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer. Además, la memantina, que es un antagonista de los receptores de *n*-metil-D-aspartato (en lo sucesivo "NMDA"), se ha utilizado en Europa y en los EE.UU. (Documento no de patente 3).

Se ha descrito que algunos de los agentes terapéuticos existentes para la enfermedad de Alzheimer tienen un efecto analgésico sobre el dolor neuropático. Por ejemplo, se ha descrito que el donepezilo exhibe un efecto analgésico en un modelo de dolor neuropático en rata (documento no de patente 4). Además, se ha descrito que la memantina exhibe un efecto analgésico en un modelo de dolor neuropático en rata diabética (documento no de patente 5) y muestra además un efecto analgésico en pacientes con síndrome de dolor regional complejo, que es uno de los dolores neuropáticos (documento no de patente 6).

Por otra parte, aunque hay informes que sugieren que un derivado de pirazol de la fórmula siguiente, que se caracteriza por que tiene un grupo sulfonilo en el anillo aromático (documento de patente 1) y un derivado de pirazol que actúa sobre los receptores de estrógeno (documento de patente 2) son eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, una eficacia de este tipo de un derivado de ciclohexano no se da a conocer ni se sugiere en absoluto.



Además, aunque es conocido un derivado de pirazol que es eficaz como analgésico o un agente terapéutico para el dolor neuropático (documento de patente 3), no hay informes acerca de su efecto terapéutico sobre la enfermedad de Alzheimer.

45 DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de patente 1: WO 00/066562

Documento de patente 2: WO 00/007996

Documento de patente 3: WO 08/105383

55 DOCUMENTOS NO DE PATENTE

Documento no de patente 1: Schatzberg y otros eds., "Seishin Shinkei Yakurigagu Daijiten", Nishimura Shoten, 2009, pág.785

Documento no de patente 2: Schatzberg y otros eds., "Seishin Shinkei Yakurigagu Daijiten", Nishimura Shoten, 2009, pág.669

Documento no de patente 3: Miller y otros, Geriatr Nurs, 2004, vol. 25, pág. 56

Documento no de patente 4: Clayton y otros, Anesthesiology, 2007, vol.106, pág.1019.

5 Documento no de patente 5: Chen y otros, Neuropharmacology, 2009, vol. 57, pág.121

Documento no de patente 6: Sinis y otros, Clin J Pain, 2007, vol. 23, pág. 273

10 El documento WO 2010/050577 A1 da a conocer un compuesto que tiene una fuerte acción analgésica tanto en un dolor nociceptivo como en un dolor neuropático con efectos secundarios reducidos, y la utilización farmacéutica del compuesto. Específicamente se da a conocer un derivado de ciclohexano tipificado por la fórmula, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo.

15 R. Martin, A. Cuenca y S. L. Buchwald, "Sequential Copper-Catalyzed Vinylation/Cyclization: An Efficient Synthesis of Functionalized Oxazoles", Organic Letters, 2007, Vol. 9, No. 26, 5521-5524, se refiere a una síntesis modular y práctica de oxazoles altamente sustituidos. La transformación comprende una amidación secuencial catalizada por cobre de haluros de vinilo seguida de ciclación promovida por yodo. Se puede obtener una amplia variedad de oxazoles y polvazoles funcionalizados de una manera selectiva a partir de precursores sencillos y fácilmente accesibles.

20 El documento WO 02/051442 A1 da a conocer fármacos que comprenden una combinación de uno o más inhibidores de la quinasa p38MAP y/o inhibidores de la producción de TNF- α con uno o más agentes seleccionados de un grupo que comprende: (1) agentes antiinflamatorios no esteroideos; (2) antirreumáticos de modificación de la enfermedad; (3) fármacos anticitoquinas; (4) inmunomoduladores; (5) fármacos esteroideos; y (6) inhibidores de la quinasa c-Jun *n*-terminal. Estos fármacos concomitantes son útiles como preventivos y remedios para enfermedades
25 tales como el reumatismo y la artritis y otras enfermedades.

El documento WO 01/01986 A1 se refiere a un procedimiento para reducir el daño neuronal o apoptosis que incluye la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK). Se dan a conocer además procedimientos de tratamiento de una demencia
30 mediada por VIH, glaucoma, u otros trastornos neurodegenerativos.

El documento WO 2004/014367 A2 da a conocer composiciones y procedimientos para el tratamiento o prevenciones de la enfermedad de Alzheimer. Más particularmente, la invención da a conocer una terapia de combinación para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, en la que la terapia comprende la
35 administración a un sujeto una vacuna contra la beta amiloide en combinación con un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

40 PROBLEMAS A RESOLVER MEDIANTE LA INVENCION

Sin embargo, existe la preocupación de que inhibidores de la colinesterasa, que son los agentes terapéuticos existentes para la enfermedad de Alzheimer, pueden producir efectos secundarios en órganos con enervación autónoma, tales como el corazón y el intestino, y por lo tanto la dosis de los mismos está restringida (documento no
45 de patente 2). Por lo tanto, no se puede obtener un efecto terapéutico suficiente contra la enfermedad de Alzheimer y, por otra parte, el efecto terapéutico tiende a reducirse si se utilizan continuamente.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer que tiene un efecto de inhibir o retrasar el progreso de la
50 enfermedad de Alzheimer y cuyo efecto terapéutico contra la enfermedad de Alzheimer es de larga duración, incluso cuando se utiliza durante un largo período de tiempo.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

55 Los inventores de la presente invención han estudiado intensamente con el fin de resolver los problemas descritos anteriormente, para descubrir que los nuevos derivados de ciclohexano que tienen un excelente efecto analgésico sobre el dolor neuropático también tienen excelentes efectos terapéuticos y profilácticos contra la enfermedad de Alzheimer.

60 Es decir, la presente invención da a conocer un agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, según la reivindicación 1.

En el derivado de ciclohexano descrito anteriormente, es preferente que R^1 y R^2 sean, cada uno independientemente, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y es más preferente que R^3 sea un
65 átomo de hidrógeno; R^4 sea un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R^5 y R^6 sean, cada uno

independientemente, un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo o un grupo acetiloxi (o que opcionalmente puedan formar conjuntamente un grupo oxo).

EFFECTOS DE LA INVENCION

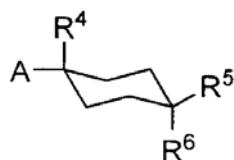
El derivado de ciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, tiene un efecto de inhibir o retrasar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, y tiene una propiedad de exhibir un efecto terapéutico de larga duración contra la enfermedad de Alzheimer, incluso cuando se utiliza durante un periodo de tiempo largo.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el efecto del derivado de ciclohexano, según la presente invención, sobre ratas modelo de enfermedad de Alzheimer (administración oral).

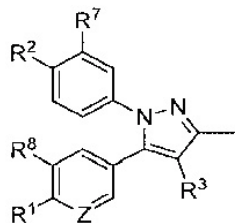
MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

El derivado de ciclohexano de la presente invención se caracteriza porque se trata de un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en la que A es un sustituyente representado por la siguiente fórmula (IIa):



(I I a)

R¹ y R² son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo C₁-C₃, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄; R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R⁴ es un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo C₁-C₃, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo hidroxilo o un grupo alquil-C₂-C₅ carbonilo, o R⁵ y R⁶ opcionalmente forman conjuntamente un grupo oxo; R⁷ y R⁸ son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

La expresión "grupo alcoxi C₁-C₄" significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo *n*-butoxi, un grupo *sec*-butoxi y un grupo *terc*-butoxi.

La expresión "grupo haloalquilo C₁-C₃" significa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que una parte o la totalidad de los átomos de hidrógeno en el grupo se sustituyen por uno o más átomos de halógeno (el átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo monoclórometilo, un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo y un grupo pentafluoroetilo.

Entre los ejemplos del "grupo alquil-C₂-C₅ carbonilo" se incluyen un grupo acetiloxi, un grupo etanoíloxi, un grupo propanoíloxi, un grupo isopropanoíloxi, un grupo butanoíloxi y un grupo isobutanoíloxi y un grupo pivaloíloxi.

5 En la fórmula (I), A es la fórmula (IIa); y Z es, preferentemente, un grupo metino.

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

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

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

Preferentemente, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo acetiloxi, un grupo propanoíloxi, un grupo butanoíloxi o un grupo isobutanoíloxi, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y aún más preferentemente un grupo hidroxilo.

25 Preferentemente, R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo acetiloxi, un grupo propanoíloxi, un grupo butanoíloxi o un grupo isobutanoíloxi, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y aún más preferentemente un átomo de hidrógeno. R⁵ y R⁶ pueden opcionalmente formar conjuntamente un grupo oxo.

30 Preferentemente, R⁷ y R⁸ son, cada uno, un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (referidos a continuación como "compuesto (I)"), los ejemplos específicos preferentes se muestran en la Tabla 1, pero la presente invención no queda limitada a los mismos.

35

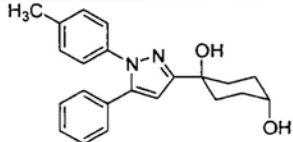
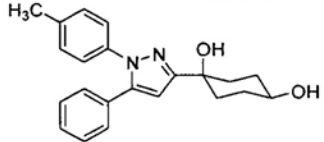
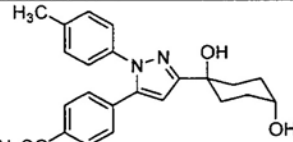
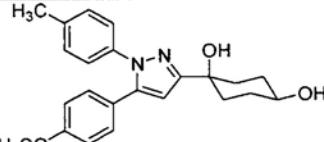
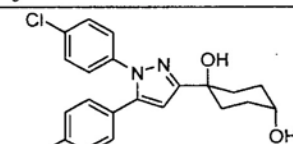
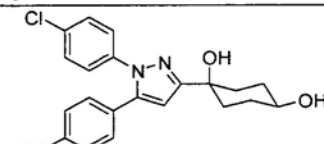
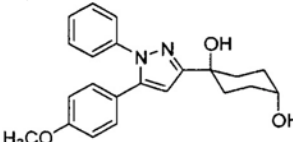
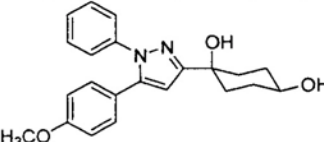
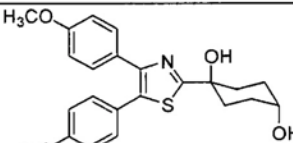
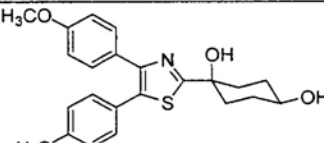
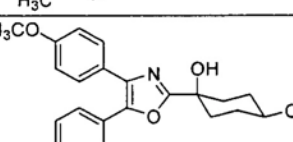
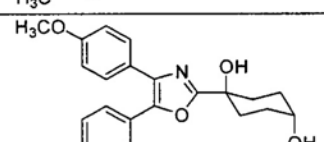
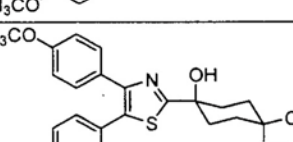
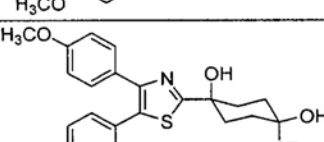
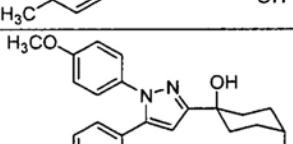
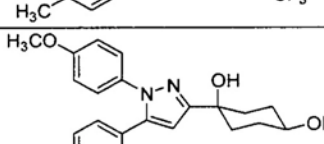
[Tabla 1-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

[Tabla 1-2]

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

[Tabla 1-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41*		42*	
43*		44*	
45*		46*	
47		48	

* Estos compuestos no forman parte de la presente invención.

[Tabla 1-4]

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

En los casos en los que el compuesto (I) tiene uno o más carbonos asimétricos, todos los enantiómeros y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención.

En los casos en los que el compuesto (I) tiene uno o más estereoisómeros, todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos están también dentro del alcance de la presente invención.

Entre los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" se incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico y sal de ácido bromhídrico; sales de ácidos orgánicos tales como sal de ácido oxálico, sal de ácido malónico, sal de ácido cítrico, sal de ácido fumárico, sal de ácido láctico, sal de ácido málico, sal de ácido succínico, sal de ácido tartárico, sal de ácido acético, sal del ácido trifluoroacético, sal de ácido maleico, sal de ácido glucónico, sal de ácido benzoico, sal de ácido ascórbico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido *p*-toluenosulfónico y sal de ácido cinámico; sales de bases inorgánicas tales como sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal magnésica y sal amónica; y sales de bases orgánicas tales como sal de metilamina, sal de dietilamina, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridinio, sal de trietanolamina, sal de etilendiamina y sal de guanidina. Además, el compuesto (I) puede formar un hidrato o un solvato, y también están incluidos en el compuesto (I) polimorfos cristalinos.

El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, según los procedimientos de producción descritos a continuación. Los símbolos en cada fórmula de reacción tienen los mismos significados tal como se han definido anteriormente, a menos que se especifique lo contrario.

En los casos en que un compuesto de materia prima tiene un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, se puede introducir en el mismo un grupo protector, tal como los que se utilizan habitualmente, y el grupo protector puede ser eliminado según se requiera, después de la reacción. Entre los ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxilo se incluyen un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₁-C₄ (por ejemplo, un grupo bencilo), un grupo acilo (por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo o un grupo benzoilo), un grupo aralquil-C₇-C₁₀ carbonilo (por ejemplo, un grupo bencilcarbonilo) y un grupo sililo sustituido (por ejemplo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo o un grupo *tert*-butildimetilsililo). Entre los ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo se incluyen un grupo alquilo C₁-C₄.

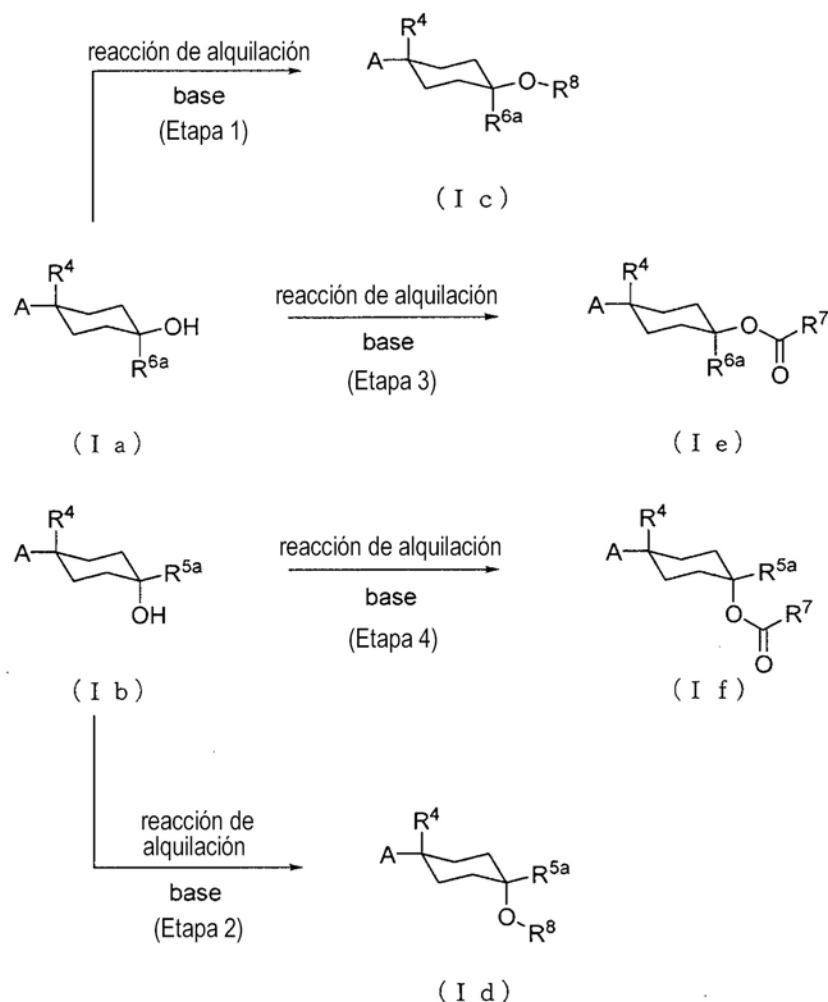
El procedimiento para eliminar el grupo protector varía dependiendo del tipo de grupo protector, y la eliminación se puede llevar a cabo de acuerdo a un procedimiento tal como los que se describen en un documento de la técnica anterior (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (Wiley-Interscience)) o un procedimiento similar al mismo.

En los procedimientos de producción descritos a continuación, se puede utilizar una sal como un compuesto de materia prima. Entre los ejemplos de la sal se incluyen los mismos que las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente.

El compuesto (I) obtenido por los procedimientos de producción descritos a continuación puede ser aislado y purificado según medios conocidos, y entre los ejemplos de los medios conocidos se incluyen extracción con disolvente, recristalización y cromatografía.

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

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



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

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

(Etapas 1 y 2)

La reacción de alquilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) con un haluro de alquilo en un disolvente en presencia de una base. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetiléter; acetona; acetonitrilo; y N,N-dimetilformamida. Se puede utilizar también como disolvente un disolvente mezcla de los mismos.

Entre los ejemplos de la base se incluyen hidrógeno carbonatos de metales alcalinos tales como hidrógeno carbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico y carbonato de cesio; aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina; *tert*-butóxido potásico; e hidruro sódico.

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

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

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

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

(Etapa 3 y etapa 4)

La reacción de acilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) con un agente acilante, tal como un haluro de ácido o un anhídrido de ácido, en un disolvente en presencia de una base. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano. Se puede utilizar también como disolvente un disolvente mezcla de los mismos.

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

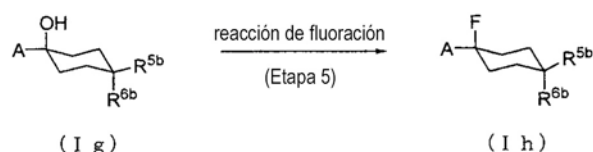
La cantidad del haluro de ácido o anhídrido de ácido que se va a utilizar es, preferentemente, de 0,5 a 3 moles, más preferentemente de 0,8 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib).

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

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

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

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



[en la que R^{5b} y R^{6b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo alquil- C_2-C_5 carboniloxi o similares; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han definido anteriormente.]

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

(Etapa 5)

La reacción de fluoración del compuesto (Ig) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ig) con un agente de fluoración en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilnitrilos tales como acetonitrilo. Se puede utilizar también como disolvente un disolvente mezcla de los mismos.

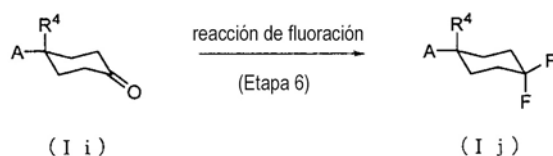
Entre los ejemplos del agente de fluoración se incluyen trifluoruros de alquilaminoazufre tales como trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y trifluoruro ácido de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

La cantidad del agente de fluoración que se debe utilizar es, preferentemente, de 0,25 a 20 moles, más preferentemente de 0,5 a 4 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ig).

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

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

(Procedimiento de producción 3: Procedimiento de producción del compuesto (Ij))



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

El compuesto (Ij) se puede obtener por fluoración del compuesto (II).

(Etapa 6)

La reacción de fluoración del compuesto (II) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (II) con un agente de fluoración en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilnitrilos tales como acetonitrilo. Se puede utilizar también como disolvente un disolvente mezcla de los mismos.

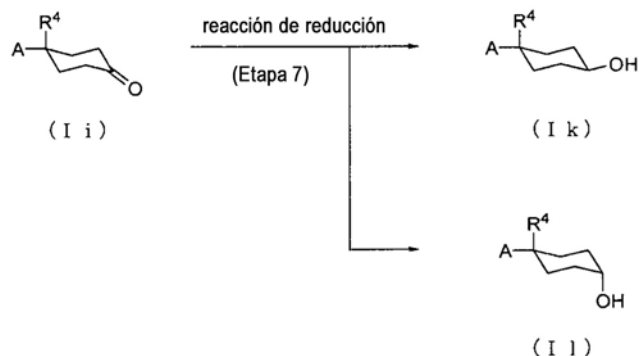
Entre los ejemplos del agente de fluoración se incluyen trifluoruros de alquilaminoazufre tales como trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y trifluoruro ácido de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

La cantidad del agente de fluoración que se debe utilizar es, preferentemente, de 0,25 a 20 moles, más preferentemente de 0,5 a 4 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ig).

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

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

(Procedimiento de producción 4: Procedimiento de producción del compuesto (Ik) y el compuesto (Il))



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

El compuesto (Ik) y el compuesto (Il) se pueden obtener mediante la reducción del compuesto (Ii).

(Etapa 7)

La reacción de reducción del compuesto (Ii) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ii) con un agente reductor en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

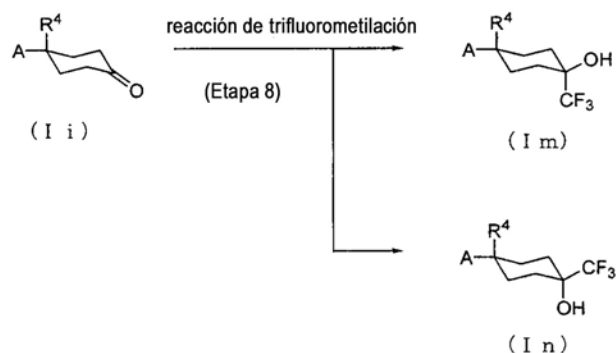
Entre los ejemplos del agente reductor se incluyen borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de trietil litio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio y complejos de borano.

La cantidad del agente reductor que se va utilizar es, preferentemente, de 0,25 a 100 moles, más preferentemente de 0,5 a 20 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ii).

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

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

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



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

El compuesto (Im) y el compuesto (In) se pueden obtener por trifluorometilación del compuesto (Ii).

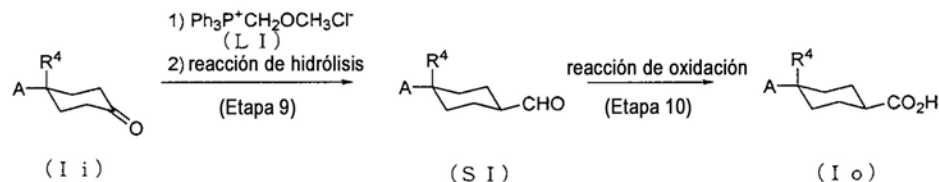
(Etapa 8)

Entre los ejemplos del agente de trifluorometilación se incluyen compuestos orgánicos de silicio, tales como (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción de trifluorometilación que utiliza un compuesto orgánico de silicio se puede

llevar a cabo de acuerdo a un procedimiento, tal como el que se describe en un documento de la técnica anterior (Journal of the American Chemical Society, 1989, Vol. 39, págs. 393 a 395) o un procedimiento similar al mismo.

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

5



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

- 10 El compuesto (Si) se puede obtener permitiendo que un reactivo de Wittig (LI) actúe en el compuesto (Ii), y posteriormente hidrolizando el compuesto resultante. Como reactivo de Wittig, se puede utilizar un compuesto disponible en el mercado, o puede sintetizarse según un procedimiento evidente para los expertos en la materia. El compuesto (Io) se puede obtener oxidando el compuesto (Si).

15 (Etapa 9)

- La reacción de Wittig del compuesto (Ii) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (Ii) con un reactivo de Wittig en un disolvente en presencia de una base. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

- Entre los ejemplos de la base se incluyen diisopropilamida de litio, *tert*-butoxido potásico, hidruro sódico, fenil-litio y *tert*-butil-litio.

- 25 La cantidad de base que se va a utilizar es, preferentemente, de 0,5 a 3 moles, más preferentemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ii).

- 30 La cantidad de compuesto (LI) que se va a utilizar es, preferentemente, de 0,5 a 3 moles, más preferentemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ii).

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

- 35 El tiempo de reacción de la reacción de Wittig varía dependiendo de las condiciones de reacción, tales como la temperatura de reacción y es, preferentemente, de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

- 40 La reacción de hidrólisis para obtener el compuesto (Si) se realiza de forma apropiada en un disolvente seleccionado que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetiléter; alcoholes tales como metanol, etanol y *tert*-butanol; acetonitrilo; y agua. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

- 45 La concentración del ácido que se utiliza en la reacción de hidrólisis es, preferentemente, de 0,1 M a 12 M, y la cantidad del ácido que se va a utilizar es, preferentemente, de 1 mol a una cantidad en exceso con respecto a 1 mol del compuesto (Ii)

Entre los ejemplos del ácido que se utiliza en la reacción de hidrólisis se incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético.

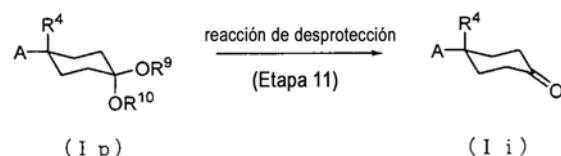
- 50 La temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis es, preferentemente, de -20°C a 200°C, más preferentemente de 0°C a 100°C.

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

(Etapa 10)

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

(Procedimiento de producción 7: Procedimiento de producción del compuesto (II))



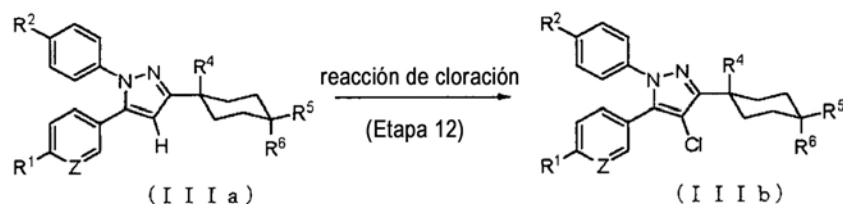
[en la que R^9 y R^{10} son, cada uno independientemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *sec*-butilo o un grupo *terc*-butilo o similares, o R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un grupo etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), un grupo propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o similares; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.]

El compuesto (II) se puede obtener por desprotección del compuesto (Ip).

(Etapa 11)

La reacción de desprotección del compuesto (Ip) se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento tal como los que se describen en un documento de la técnica anterior (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (WILEY-INTERSCIENCE)) o un procedimiento similar a los mismos.

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



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

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

(Etapa 12)

La reacción de cloración del compuesto (IIIa) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (IIIa) con un agente de cloración en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; acetonitrilo; y acetato de etilo. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

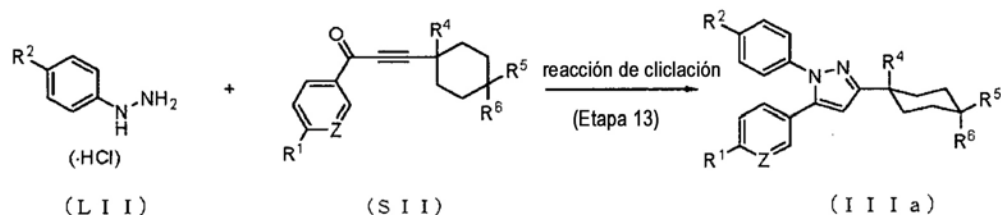
Entre los ejemplos del agente de cloración se incluye *n*-clorosuccinimida (NCS).

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

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

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

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



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

El compuesto (IIIa) se puede obtener por ciclación del compuesto (LII) con el compuesto (SII). Como compuesto (LII), se puede utilizar un compuesto disponible en el mercado, o se puede sintetizar según un procedimiento evidente para los expertos en la materia.

10 (Etapa 13)

La reacción de ciclación del compuesto (LII) con el compuesto (SII) se realiza habitualmente en un disolvente seleccionado de forma apropiada que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; benceno; tolueno; ácido acético; y agua. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

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

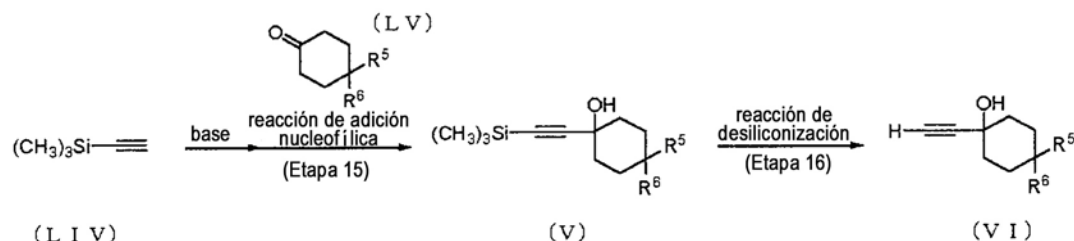
En la reacción de ciclación, se puede utilizar un catalizador, y entre los ejemplos del catalizador se incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y piridina; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético.

La cantidad del catalizador que se va a utilizar es, preferentemente, de 0,1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (SII).

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

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

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



El compuesto (VI) se puede obtener mediante solvolisis del compuesto (V) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (LIV) y el compuesto (LV). Como compuesto (LIV) y compuesto (LV), se pueden utilizar compuestos disponibles en el mercado, o se pueden sintetizar según procedimientos evidentes para los expertos en la materia.

45 (Etapa 15)

La reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (LV) se realiza habitualmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

Entre los ejemplos de la base se incluyen alquil-litios tales como metil-litio y *n*-butil litio; y sales de dialquilaminas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

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

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

- 10 La temperatura de reacción de la reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (VI) es, preferentemente, de -78°C a 150°C, más preferentemente de -78°C a 100°C.

- 15 El tiempo de reacción de la reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (VI) varía dependiendo de las condiciones de reacción y es, preferentemente, de 5 minutos a 72 horas, más preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 16)

- 20 La reacción de solvólisis se realiza habitualmente en un disolvente en presencia de una base; y como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; y agua. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

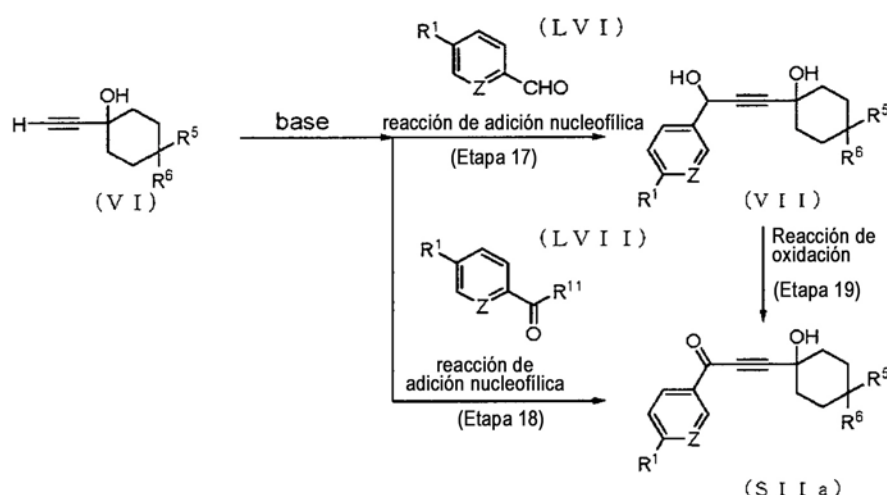
- 25 Entre los ejemplos de la base se incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

La cantidad de base que se va a utilizar es, preferentemente, 0,5 a 10 moles, más preferentemente 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (V).

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

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

(Procedimiento de Producción 12: Procedimiento de producción del compuesto Intermedio (SIIa))



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

- 45 El compuesto (SIIa) se puede obtener por oxidación de compuesto (VII) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (VI) y el compuesto (LVI). El compuesto (SIIa) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VI) y el compuesto (LVII). Como compuesto (LVI) y compuesto (LVII), se pueden utilizar compuestos disponibles en el mercado, o se pueden sintetizar según un procedimiento evidente para los expertos en la materia.

(Etapa 17 y etapa 18)

La reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) o el compuesto (LVII) se realiza habitualmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

Entre los ejemplos de la base se incluyen alquil-litios tales como metil-litio y *n*-butil litio; y sales de dialquilaminas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y potasio bis(trimetilsilil)amida.

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

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

La temperatura de reacción de la reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) en la etapa 17 o el compuesto (LVII) en la etapa 18 es, preferentemente, de -78°C a 150°C, más preferentemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) en la etapa 17 o el compuesto (LVII) en la etapa 18 varía dependiendo de las condiciones de reacción y es, preferentemente, de 5 minutos a 72 horas, más preferentemente 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 19)

La reacción de oxidación del compuesto (VII) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un agente oxidante en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y nitrilos de alquilo tales como acetonitrilo; ácido trifluoroacético; piridina; acetona; y similares. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

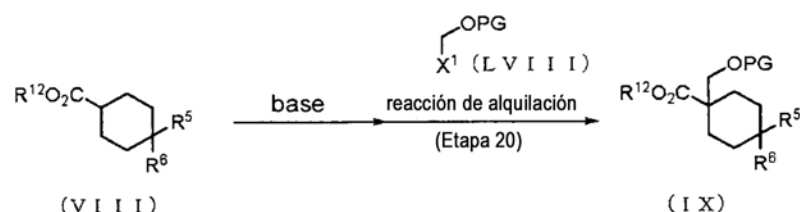
Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles en el mercado, tales como dióxido de manganeso, trióxido de azufre-piridina, sulfóxido de dimetilo activado y reactivo de Dess-Martin.

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

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

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

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



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

El compuesto (IX) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII). Como compuesto (VIII) y compuesto (LVIII), se pueden utilizar compuestos disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse según un procedimiento evidente para los expertos en la materia.

(Etapa 20)

La reacción entre el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) se realiza habitualmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

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

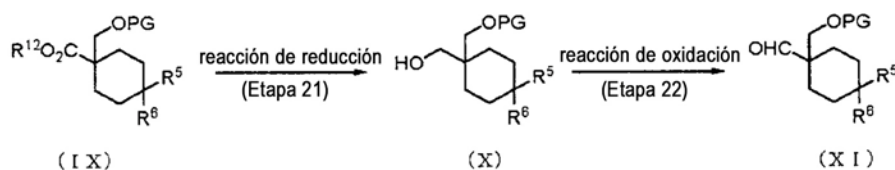
La cantidad de la base que se va a utilizar es, preferentemente, de 0,8 a 4 moles, más preferentemente de 0,9 a 3,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (VIII).

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

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

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

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



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

El compuesto (XI) se puede obtener por oxidación del compuesto (X) que se ha obtenido mediante la reducción del compuesto (IX).

(Etapa 21)

La reacción de reducción del compuesto (IX) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (IX) con un agente reductor en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter; y alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

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

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

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

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

(Etapa 22)

La reacción de oxidación del compuesto (X) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (X) con un agente oxidante en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen ácido trifluoroacético; piridina;

acetona; hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilo nitrilos tales como acetonitrilo. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.

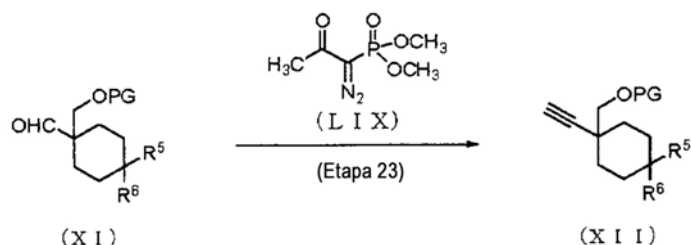
Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles en el mercado, tales como trióxido de azufre-piridina, sulfóxido de dimetilo activado y reactivo de Dess-Martin.

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

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

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

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

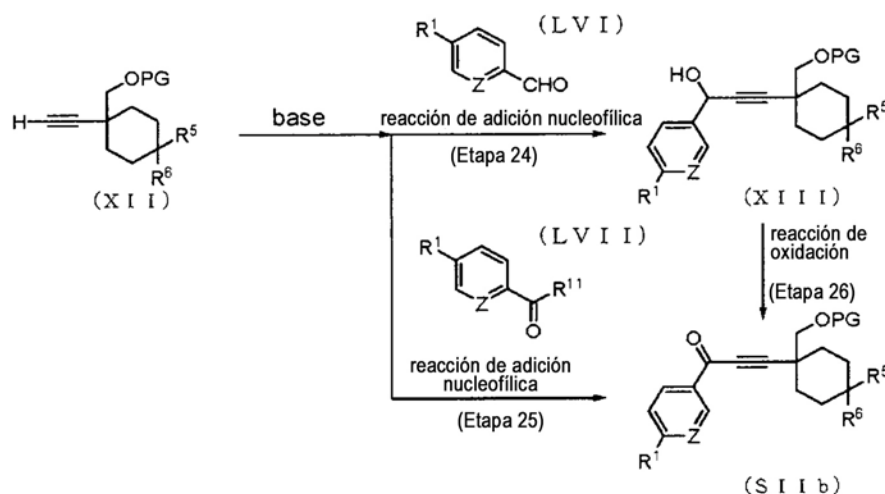


[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.]

(Etapa 23)

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

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



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

El compuesto (SIIb) se puede obtener por oxidación de compuesto (XIII) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (XII) y el compuesto (LVI). El compuesto (SIIb) se puede obtener también haciendo reaccionar el compuesto (XII) y el compuesto (LVII). Como compuesto (LVI) y compuesto (LVII), se pueden utilizar compuestos disponibles en el mercado, o se pueden sintetizar según un procedimiento evidente para los expertos en la materia.

(Etapa 24 y etapa 25)

- 5 La reacción de adición nucleofílica del compuesto (XII) se realiza habitualmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetiléter y dietil éter. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.
- 10 Entre los ejemplos de la base se incluyen alquil-litios tales como metil-litio y *n*-butil litio; y sales de dialquilaminas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.
- 15 La cantidad de la base que se va a utilizar es, preferentemente, de 0,8 a 5 moles, más preferentemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (XII).
- La cantidad de compuesto (LVI) que se va a utilizar en la etapa 24 o el compuesto (LVII) que se utilizará en la etapa 25 es, preferentemente, de 0,8 a 5 moles, más preferentemente de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (XII).
- 20 La temperatura de reacción de la reacción de adición nucleofílica es, preferentemente, de -78°C a 150°C, más preferentemente de 0°C a 50°C.
- 25 El tiempo de reacción de la reacción de adición nucleofílica varía dependiendo de las condiciones de reacción y es, preferentemente, de 5 minutos a 72 horas, más preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 26)

- 30 La reacción de oxidación del compuesto (XIII) se realiza habitualmente haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con un agente oxidante en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de forma apropiada un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos del disolvente que no inhiba la reacción se incluyen ácido trifluoroacético; piridina; acetona; hidrocarburos tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquilo nitrilos tales como acetonitrilo. Se puede utilizar también como disolvente una mezcla de los mismos.
- 35 Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles en el mercado, tales como dióxido de manganeso, trióxido de azufre-piridina, sulfóxido de dimetilo activado y reactivo de Dess-Martin.
- 40 La cantidad del agente oxidante a utilizar es, preferentemente, de 0,5 a 3 moles, más preferentemente de 0,8 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (XIII).
- La temperatura de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo del tipo del agente oxidante, y es, preferentemente, de -78°C a 100°C, más preferentemente de -78°C a 40°C.
- 45 El tiempo de reacción de la reacción de oxidación varía dependiendo de las condiciones de reacción, tales como el tipo de agente oxidante, la temperatura de reacción y similares y es, preferentemente, de 5 minutos a 72 horas, más preferentemente de 1 hora a 24 horas.
- 50 En los casos en los que el compuesto (I) se obtuvo en forma libre, se puede convertir en una sal deseada según un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo. Por el contrario, en los casos en los que se obtuvo como una sal, se puede convertir a una forma libre u otra sal deseada según un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo.
- 55 Un producto farmacéutico que comprende el compuesto (I) muestra un efecto terapéutico excelente sobre la enfermedad de Alzheimer también en los casos en que se administra a un mamífero diferente de un ser humano. Entre los ejemplos del mamífero diferente de un ser humano se incluyen ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovinos, ovejas y monos.
- 60 Como una vía de administración del compuesto (I), el compuesto (I) se puede administrar por vía oral o parenteral, tal cual o después de la mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 65 En los casos en los que se administra por vía oral una formulación que comprende el compuesto (I), entre los ejemplos de la forma de dosificación se incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos con película), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones y suspensiones. En los casos en los que se administra por vía parenteral, entre los ejemplos de la forma de dosificación se incluyen soluciones para inyección, agentes de impregnación, gotas y

supositorios. También es útil combinar la formulación con una base apropiada (por ejemplo, un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, o un éster de ácido graso de poliglicerol) para formar una formulación de liberación sostenida.

5 La preparación de la formulación que comprende el compuesto (I) y que está en la forma de dosificación mencionada anteriormente se puede llevar a cabo según un procedimiento de producción conocido utilizado habitualmente en el campo de la formulación de productos farmacéuticos. En este caso, la formulación se puede producir de tal manera que esté o estén contenidos en la misma un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un
10 disgregante, un edulcorante, un agente surfactante, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares, que se utilizan habitualmente en el campo de la formulación de productos farmacéuticos, según se requiera.

La preparación de un comprimido que comprende el compuesto (I) se puede llevar a cabo de tal manera que esté o estén contenidos en el mismo un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y/o similares; y la
15 preparación de una píldora o un gránulo se puede llevar a cabo de tal manera que esté o estén contenidos en el mismo un excipiente, un aglutinante, un disgregante y/o similares. La preparación de un polvo o una cápsula se puede llevar a cabo de tal manera que esté o estén contenidos en el mismo un excipiente y/o similares; la preparación de un jarabe se puede llevar a cabo de tal manera que esté o estén contenidos en el mismo un edulcorante y/o similares; y la preparación de una emulsión o una suspensión se puede llevar a cabo de tal manera
20 que esté o estén contenidos en la misma un surfactante, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares.

Entre los ejemplos del excipiente se incluyen lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, Glycyrrhiza en polvo, manitol, hidrógeno carbonato sódico, fosfato cálcico y sulfato cálcico.

25 Entre los ejemplos del aglutinante se incluyen una solución de pasta de almidón, una solución de goma arábica, una solución de gelatina, una solución de tragacanto, una solución de carboximetilcelulosa, una solución de alginato sódico y glicerina.

Entre los ejemplos del disgregante se incluyen almidón y carbonato cálcico.

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

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

Entre los ejemplos del surfactante se incluyen lauril sulfato sódico, polisorbato 80, monoéster de ácido graso de sorbitán y estearato de polioxilo 40.

40 Entre los ejemplos del agente de suspensión se incluyen goma arábica, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y bentonita.

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

45 Además, en los casos en los que la formulación que comprende el compuesto (I) se formula en la forma de dosificación mencionada anteriormente, se pueden añadir a la misma un colorante, un conservante, un aroma, un corrector, un estabilizante, un espesante y/o similares, que se utilizan habitualmente en el sector de la formulación de productos farmacéuticos.

50 La dosis diaria de la formulación varía dependiendo de las condiciones y el peso corporal del paciente, el tipo del compuesto, la vía de administración y/o similares. Por ejemplo, en el caso de administración oral, es preferente que la administración se lleve a cabo en una cantidad de 1 mg a 1.000 mg por adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg), una vez o hasta tres veces de forma dividida. En el caso de administración parenteral, es preferente que, si la formulación es la solución de inyección, la administración se lleve a cabo en una cantidad de 0,01 a 100 mg por 1
55 kg de peso corporal mediante inyección intravenosa.

El agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, según la presente invención, se pueden utilizar en combinación con otro u otros agentes para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer y/o un agente o agentes para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de los síntomas de discapacidad cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Entre los ejemplos de otros agentes para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer se incluyen inhibidores tales como donepezilo, rivastigmina, galantamina y tacrina; antagonistas de los receptores de NMDA tales como memantina; y similares.

65

Entre los ejemplos del agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de los síntomas de la discapacidad cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer se incluyen antidepresivos tales como amitriptilina, fluoxetina, clomipramina, citalopram, fluvoxamina, imipramina, maprotilina, moclobemida, paroxetina y mirtazapina; agentes terapéuticos para la esquizofrenia tales como la clorpromazina, trifluoperazina, acetofenazina, haloperidol, tiotixeno, olanzapina, risperidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona; antidepresivos utilizados para la agitación y los comportamientos agresivos, tales como carbamazepina, valproato, trazodona y divalproex; benzodiacepinas tales como lorazepam; y similares.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá ahora de forma práctica por medio de ejemplos de la misma, pero la presente invención no queda limitada por los mismos.

(Efectos en ratas modelo de la enfermedad de Alzheimer)

En los experimentos, se utilizaron 10 ratas Wistar macho de 7 semanas de edad para un grupo experimental. Las ratas se anestesiaron y se fijaron en un aparato cerebral estereotáxico. El cráneo de cada rata se expuso, y se realizaron pequeñas ventanas en dos lugares: 1,4 mm posterior al bregma y 2,8 mm a izquierda y derecha de la línea media. Se insertó un catéter desde la duramadre expuesta hasta los ganglios basales situados a 7,6 mm en una dirección ventral, y se inyectó solución de ácido iboténico preparada disolviendo 5 g de ácido iboténico en 0,5 µl de tampón fosfato (50 mM) durante 5 minutos para destruir los ganglios basales, para preparar de este modo ratas modelo de enfermedad de Alzheimer. Las ratas del grupo de operación simulada recibieron inyección de 0,5 µl de tampón fosfato (50 mM) en lugar de solución de ácido iboténico. Los ganglios basales son núcleos de origen de las neuronas de acetilcolina que se proyectan hacia la corteza cerebral y juegan un papel crítico en el aprendizaje y la función de memoria, y es conocido que el funcionamiento aberrante de neuronas de acetilcolina causa la disfunción del aprendizaje y la memoria en ratas cuyos ganglios basales han sido destruidos (Shinoda y otros, Behav. Brain Res., 1999, vol.99, pág.17).

La función de aprendizaje y memoria en las ratas sujeto se evaluó mediante la prueba del laberinto acuático de Morris. Específicamente, se dispuso una piscina redonda con un diámetro de 150 cm, una altura de 45 cm y una profundidad de 30 cm, y se dispuso una plataforma transparente incolora con un diámetro de 12 cm a aproximadamente 1 cm por debajo de la superficie del agua. La temperatura del agua de la piscina redonda se fijó en $23 \pm 1^\circ\text{C}$. La iluminación de la habitación en la que se dispuso la piscina redonda fue iluminación indirecta, y las señales visuales (calendario, escritorio, ordenador personal) para las ratas se dispusieron alrededor de la piscina. La disposición de estas señales visuales no se cambió en absoluto durante el periodo del ensayo. El tiempo de nado hasta el cual una rata sujeto colocada en una posición inicial arbitraria en la piscina redonda alcanzó la plataforma (en lo sucesivo "latencia de escape") se midió mediante el registro del lugar de movimiento de la rata sujeto con un sistema de análisis conductual de imagen de vídeo.

El día en que la destrucción de los ganglios basales (a continuación "tratamiento de destrucción") se realizó se tomó como el día 0, y el día 9 después del tratamiento de destrucción, se hicieron nadar a las ratas en la piscina redonda en la que la plataforma no se había dispuesto de modo que se aclimataron al agua.

La medición de la latencia de escape se llevó a cabo desde el día 10 al día 12 después del tratamiento de destrucción, y se realizaron tres ensayos cada día con intervalos de 30 minutos. La posición de inicio se cambió en cada prueba, pero la plataforma se dispuso en la misma posición en todos los ensayos. A las ratas sujeto que no pudieron llegar a la plataforma 90 segundos después del comienzo se les permitió permanecer en la plataforma durante 30 segundos después de nadar. El valor medio de las latencias de escape obtenidas a partir de tres ensayos se tomó como una latencia de escape de cada rata sujeto.

Como compuesto de ensayo, se utilizó el compuesto 3 incluido en el alcance de compuesto (I). Se utilizó como control positivo clorhidrato de donepezilo (Aricept D (marca registrada) en comprimidos de 3 mg (Eisai) se molió para utilizarlo). El compuesto 3 y el clorhidrato de donepezilo se suspendieron en solución de metilcelulosa al 0,5% (en lo sucesivo "MC al 0,5%") a una concentración de 6 mg/ml y 0,1 mg/ml, respectivamente, y se administraron por vía oral a un volumen de administración de 5 ml por 1 kg de peso corporal. La dosis administrada del compuesto 3 fue de 30 mg/kg; y en cuanto al clorhidrato de donepezilo, la dosis administrada fue de 0,5 mg/kg, que se había descrito como eficaz en el ensayo de laberinto acuático de Morris utilizando ratas con lesiones del tabique medial (Ogura y otros, Japanese Pharmacology and Therapeutics, Life Science Publishing, 1998, vol. 26, supl. 6, pág. S-1313).

El compuesto 3 y el clorhidrato de donepezilo se administraron a las ratas sujeto, según el siguiente programa.

Día 0 después del tratamiento de destrucción: 60 minutos después del tratamiento de destrucción, se administró MC al 0,5% a las ratas del grupo de operación simulada, al grupo de administración de vehículo y al grupo de administración de clorhidrato de donepezilo, y el compuesto 3 se administró a las ratas del grupo de administración del compuesto 3.

Del día 1 al día 9 después del tratamiento de destrucción: se administró MC al 0,5% a las ratas del grupo de operación simulada, al grupo de administración de vehículo y al grupo de administración de clorhidrato de donepezilo, y el compuesto 3 se administró a las ratas del grupo de administración del compuesto 3, una vez cada día.

Del día 10 al día 12 después del tratamiento de destrucción: 60 minutos antes de la primera prueba del laberinto acuático de Morris de cada día, se administró MC al 0,5% a las ratas del grupo de operación simulada, al grupo de administración de vehículo y al grupo de administración del compuesto 3, y el clorhidrato de donepezilo se administró a las ratas del grupo de administración de clorhidrato de donepezilo. Además, a los 5 minutos después de la tercera prueba del laberinto acuático de Morris de cada día, se administró MC al 0,5% a las ratas del grupo de operación simulada, al grupo de administración del vehículo y al grupo de administración del clorhidrato de donepezilo, y el compuesto 3 se administró a las ratas del grupo de administración del compuesto 3.

Para el tratamiento estadístico, se realizó la prueba de t de Student si se descubrió que las varianzas eran iguales mediante el F-test, y se realizó la prueba de Aspin-Welch si se descubrió que las varianzas eran diferentes. Se utilizó un nivel de significación del 5% (bilateral).

Los resultados se muestran en la figura 1. El eje horizontal muestra el día en que se llevó a cabo la medición de la latencia de escape en el laberinto acuático de Morris. El día 1 en la figura corresponde al día 10 después del tratamiento de destrucción; el día 2 corresponde en la misma al día 11 después del tratamiento de destrucción; y el día 3 corresponde en la misma al día 12 después del tratamiento de destrucción. El eje vertical muestra la latencia de escape (s) (media $\pm$ error estándar, $n = 10$). Los símbolos *, ** y \$\$ en la figura indican una diferencia significativa (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$ (prueba t de Student); \$\$, $p < 0,01$ (prueba de Aspin-Welch)) a partir del grupo de operación simulada ("operación simulada" en la figura). Los símbolos ## y ! en la figura indican una diferencia significativa (##, $p < 0,01$ (prueba t de Student); !, $p < 0,05$ (prueba de Aspin-Welch)) del grupo de administración del vehículo ("vehículo" en la figura). Los símbolos ++ y \$\$ en la figura indican una diferencia significativa (++, $p < 0,01$ (prueba t de Student); \$\$, $p < 0,05$ (prueba de Aspin-Welch)) del grupo de administración del vehículo ("Vehículo" en la figura).

En el grupo de operación simulada, la latencia de escape de las ratas se acortó a medida que se repitió la prueba de laberinto acuático de Morris, lo que indica que las ratas del grupo de operación simulada aprendieron y memorizaron la posición en la que se había dispuesto la plataforma. Por otro lado, en el grupo de administración del vehículo, la latencia de escape de las ratas se prolongó de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo de operación simulada, lo que indica claramente que la función de aprendizaje y la memoria se alteró en las ratas del grupo de administración del vehículo por la destrucción de los ganglios basales.

En el grupo de administración del compuesto 3, la latencia de escape de las ratas se acortó de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo de administración del vehículo, y se descubrió que el nivel fue el mismo que el de las ratas del grupo de operación simulada y el de las ratas del grupo de administración de clorhidrato de donepezilo. Estos resultados indican que el compuesto (I) tiene un esqueleto de ciclohexano que es eficaz contra la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de colinesterasa incluyendo el clorhidrato de donepezilo producen un efecto terapéutico sobre la enfermedad de Alzheimer mediante la inhibición de la degradación de la acetilcolina, cuya cantidad se reduce en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer, aumentando el nivel de acetilcolina cerebral. Este mecanismo de funcionamiento también es evidente por el hecho confirmado mediante la prueba del laberinto acuático de Morris descrita anteriormente, ya que la latencia de escape de las ratas del grupo de administración de clorhidrato de donepezilo, que recibieron clorhidrato de donepezilo justo antes de la prueba, se redujo al mismo nivel que el de las ratas del grupo de operación simulada. Sin embargo, se cree que los inhibidores de la colinesterasa no tienen un efecto de inhibir o retrasar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, aunque pueden mejorar transitoriamente los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (Blennow y otros, Lancet, 2006, vol. 368, pág. 387). También se sabe que el efecto de los inhibidores de la colinesterasa de mejora de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer se reduce gradualmente cuando se utilizan durante un largo período de tiempo (Bullock y otros, Int. J. Clin. Prac., 2005, vol. 59, pág. 817).

El programa de administración del compuesto 3 fue diferente que el del clorhidrato de donepezilo, es decir, el compuesto 3 se administró una vez al día repetidamente desde el día 0 después del tratamiento de destrucción, pero no se administró justo antes de la prueba durante un período del día 10 al día 12 después del tratamiento de destrucción. Por lo tanto, se piensa que en el momento de los ensayos el compuesto 3 no estaba presente en los cuerpos de las ratas del grupo de administración del compuesto 3. Por otro lado, teniendo en cuenta el hecho de que la latencia de escape de grupo de administración del compuesto 3 fue del mismo nivel que el del grupo de operación simulada, se cree que el compuesto 3 tiene un efecto notable para inhibir o retrasar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, que es diferente del mecanismo de funcionamiento del clorhidrato de donepezilo. Por lo tanto, los resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris descrita anteriormente indican que el compuesto (I) que tiene un esqueleto de ciclohexano puede mantener un efecto terapéutico y/o profiláctico suficiente sobre la enfermedad de Alzheimer, incluso después de la utilización a largo plazo del mismo.

(Efectos en el modelo de ligadura parcial del nervio ciático en ratón)

Como ejemplo de referencia, se utilizó para evaluar el efecto analgésico del compuesto (I) el modelo de ligadura parcial del nervio ciático en ratón (modelo de Seltzer), por el cual el dolor neuropático puede ser evaluado.

Se prepararon los modelos de ratón de ligadura parcial del nervio ciático según el procedimiento de Seltzer (Malmberg y otros, Pain, 1998, vol. 76, págs. 215-222). Ratones ICR macho de 5 semanas de edad se anestesiaron con pentobarbital sódico (70 mg/kg, ip), y posteriormente, se expuso el nervio ciático en la región femoral de la extremidad posterior derecha de cada ratón, y el nervio ciático se ligó fuertemente de forma triple con sutura de seda 8-0 (NATSUME SEISAKUSHO) bajo el microscopio, de manera que sólo la mitad del espesor del nervio estaba atrapado en la ligadura, de los ratones que se utilizaron como un grupo de ligadura. Los ratones cuyos nervios ciáticos fueron expuestos pero no ligados se utilizaron como un grupo de operación simulada.

La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo "prueba de von Frey") se llevó a cabo tal como se describe a continuación. Los ratones se acondicionaron durante al menos 1 hora en una jaula acrílica para medición (NATSUME SEISAKUSHO) colocada en una red de alambre. Posteriormente, utilizando un filamento (North Coast Medical, Inc. CA, EE.UU.), que ejerce una presión de 0,16 g, los ratones fueron sometidos a un estímulo táctil mecánico mediante la aplicación del filamento a la superficie plantar de las dos patas traseras 3 veces, cada una durante 3 segundos, con un intervalo de 3 segundos. Se anotó la respuesta de retirada observada durante cada uno de los estímulos mecánicos táctiles (0, ninguna respuesta; 1, mostraron respuesta de retirada lenta y leve en respuesta a la estimulación; 2, mostraron respuesta de retirada rápida sin agitarse (agitando las patas de forma rápida y continua), ni lamerse (lamerse las patas) en respuesta a la estimulación; 3, mostraron respuesta de retirada rápida con agitación y/o lamidos), y se utilizó como un indicador de dolor el total de las puntuaciones obtenidas en los ensayos por triplicado (a continuación como "puntuación total").

Siete días después de la ligadura del nervio ciático, se administraron los compuestos de ensayo por vía oral a los ratones. Antes de la administración oral de los compuestos de ensayo, se llevó a cabo la prueba de von Frey para dividir los animales del grupo de ligadura en el grupo de administración de vehículo y el grupo de administración del compuesto de ensayo, de manera que se igualaron las sumas de las puntuaciones totales de los grupos. Los ratones de los grupos de operación simulada, los grupos de administración del vehículo y los grupos de administración de compuestos de ensayo se sometieron a la prueba de von Frey 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la administración oral de un vehículo o un compuesto de ensayo, y se utilizaron las puntuaciones obtenidas como un indicador del efecto analgésico. Como un vehículo de la solución o suspensión del compuesto de ensayo, se utilizó dimetilsulfóxido (a continuación "DMSO"): Tween80: agua destilada (1:1:8), hidroxipropil-β-ciclodextrina al 27% (a continuación "27% HP-β-CD") o MC al 0,5%.

Los resultados obtenidos 1 hora después de la administración oral de vehículos y compuestos del ensayo se muestran en la tabla 3. Para la evaluación de la eficacia del fármaco, los datos se procesaron estadísticamente por la prueba t para datos independientes multigrupo (ajustada por Dunnett), tomando el grupo de vehículo de cada tiempo de medición como un control.

[Tabla 3]

Compuesto	Dosis (mg/kg)	puntuación total de von Frey 1 hora después de la administración oral (Media ± DE)			Mejora de puntuación	Vehículo
	(n=5-6)	Grupo de operación simulada	Grupo de vehículo	Grupo de administración de compuesto de ensayo	%	
2	0,3	1,0±0,5	5,5±0,3	0,8±0,5	104	B
3	0,3	0,2±0,2	6,0±0,3	1,2±0,8	83	A
8	10	0,8±0,2	5,4±0,4	2,2±0,5	70	A
9	10	0,2±0,2	4,6±0,5	1,7±0,6	66	A
10	1	0,4±0,4	5,4±0,5	1,5±0,5	78	B
15	10	0,2±0,2	5,2±0,5	1,0±0,4	84	B
16	1	0,4±0,2	4,8±0,4	2,3±0,5	57	C
43*	10	0,8±0,2	5,4±0,4	0,8±0,7	100	A
48	10	0,2±0,2	4,8±0,2	1,0±0,5	83	B
54	10	0,4±0,2	5,0±0,3	1,2±0,6	83	A
55	3	0,4±0,2	4,8±0,4	0,7±0,5	93	B

* no parte de la presente invención

Vehículo A es DMSO: Tween80: agua destilada = 1:1:8; Vehículo B es HP-β-CD al 27%; y vehículo C es MC al 0,5%.

Mejora de la puntuación = 100 ([valor promedio de las puntuaciones totales del grupo de administración del compuesto de ensayo] – [valor medio de las puntuaciones totales del grupo de operación simulada]) / ([valor medio

de las puntuaciones totales del grupo de administración del vehículo] – [valor promedio de las puntuaciones totales del grupo de operación simulada]) x 100

Todos los compuestos enumerados en la tabla 3 redujeron significativamente las puntuaciones totales de las pruebas de von Frey realizadas utilizando el modelo de ligadura parcial del nervio ciático en ratón (un nivel de significación de menos del 5%), lo que indica que el compuesto (I) que tiene un esqueleto de ciclohexano es eficaz contra el dolor neuropático.

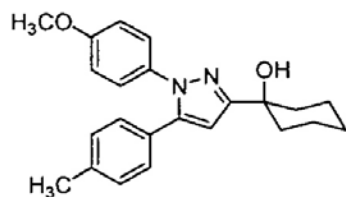
Se describen a continuación los procesos de síntesis del compuesto (I) y los materiales de partida e intermedios de los mismos. Los productos que se utilizan en la síntesis de productos intermedios, pero cuyo procedimiento de síntesis no se describe a continuación fueron compuestos disponibles en el mercado.

Los nombres de disolvente en los paréntesis que se muestran en los datos de RMN indican los disolventes utilizados para las mediciones.

Se utilizó un aparato de resonancia magnética nuclear JNM-AL400 producido por JEOL LTD. para medir el espectro de RMN de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se representan mediante δ (en ppm) utilizando tetrametilsilano como estándar. Las señales se representan por s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), Quint (quintuplete), sept (septuplete), m (multiplete), a (amplio), dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete), dc (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple triplete), respectivamente. El espectro de IR se midió utilizando un FT/IR-41 producido por Jasco, y el espectro ESI-MS se midió utilizando Micromass ZQ2K producido por Waters o 1200LC/MSD producidos por AgilentTechnology. Los disolventes utilizados eran todos productos disponibles en el mercado. Para la cromatografía ultrarrápida, se utilizó YFLC W-prep2XY producido por Yamazen.

(Compuesto 1)

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



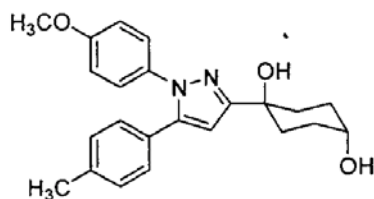
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

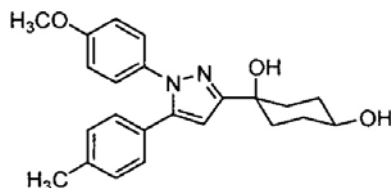
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31-1,42 (1H, m), 1,54-2,03 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,52 (1H, sa), 3,81 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (4H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

(Compuesto 2 y compuesto 3)

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



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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

5 Se añadió borohidruro sódico (804 mg, 21,3 mmol) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexano-1-ona (compuesto 4) (8,00 g, 21,3 mmol) en metanol (200 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 2 (1,66 g, 4,39 mmol, 21%) y el compuesto 3 (4,85 g, 12,8 mmol, 60%) como sólidos de color blanco, respectivamente.

15 Compuesto 2: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,32-2,39 (5H, m), 2,56 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,03-4,06 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3344, 2929, 2875, 1740, 1516, 1443, 1369, 1251, 1032, 1001, 832.
ESI-MS: $m/z = 379$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Pf 151-153°C

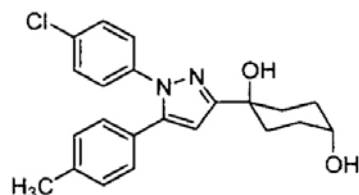
20 Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,99; H, 6,92; N, 7,40. Encontrado: C, 72,97; H, 6,92; N, 7,34.

25 Compuesto 3: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (1H, s), 1,81-1,99 (6H, m), 2,4-2,12 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,56 (1H, s), 3,70-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3303, 2918, 1517, 1442, 1366, 1248, 1063, 1026, 837, 807.
ESI-MS: $m/z = 379$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Pf 164-166°C

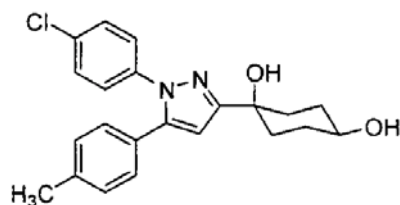
Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,99; H, 6,92; N, 7,40. Encontrado: C, 72,87; H, 6,86; N, 7,22.

(Compuesto 5 y compuesto 22)

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



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



40 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

45 Se añadió borohidruro sódico (53 mg, 1,40 mmol) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexano-1-ona (Intermedio 65) (510 mg, 1,34 mmol) en metanol (13 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

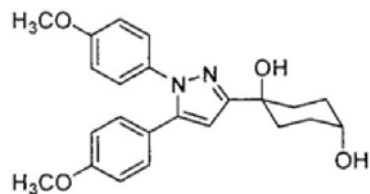
ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 5 (114 mg, 0,298 mmol, 22%) y el compuesto 22 (360 mg, 0,940 mmol, 70%) como sólidos de color blanco, respectivamente.

Compuesto 5: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (1H, sa), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,51 (1H, s), 4,3-4,8 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22-7,30 (4H, m).
IR (KBr, cm^{-1}): 3349, 2918, 1497, 1440, 1366, 1240, 1098, 1007, 969, 833, 810.
ESI-MS: $m/z = 383$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

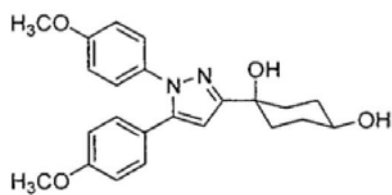
Compuesto 22: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (1H, sa), 1,80-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,51 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 6,39 (1H, s), 7,09 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).
IR (KBr, cm^{-1}): 3365, 2946, 1496, 1442, 1368, 1241, 1095, 1059, 1014, 970, 887.
ESI-MS: $m/z = 365$ ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$

(Compuesto 6 y compuesto 8)

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



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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

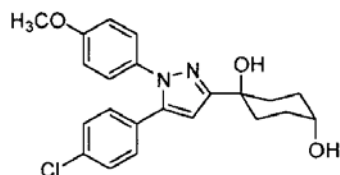
Se añadió borohidruro sódico (65 mg, 1,7 mmol) a una solución de 4-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-hidroxiciclohexano-1-ona (Intermedio 63) (523 mg, 1,38 mmol) en metanol, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para separar en componentes de polaridad baja y componentes de polaridad alta. Los componentes de polaridad baja se purificaron mediante recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1) para obtener el compuesto 6 (79 mg, 0,20 mmol, 14%) como un cristal blanco. Los componentes de polaridad alta se purificaron mediante recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1) para obtener el compuesto 8 (186 mg, 0,471 mmol, 34%) como un cristal blanco.

Compuesto 6: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,55 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3379, 1613, 1517, 1503, 1251, 1180, 1032, 1001, 835.
ESI-MS: $m/z = 395$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

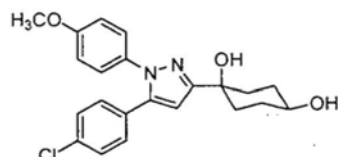
Compuesto 8: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 1,79-2,55 (8H, m), 2,55 (1H, s), 3,69-3,78 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3385, 1613, 1517, 1503, 1250, 1064, 1031, 970, 835.
ESI-MS: $m/z = 395$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 7 y compuesto 21)

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



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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

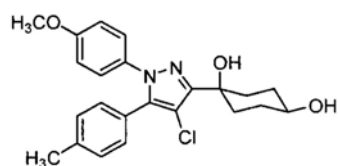
- Se añadió borohidruro sódico (59,0 mg, 1,56 mmol) a una solución de 4-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexan-1-ona (Intermedio 64) (619 mg, 1,56 mmol) en metanol (15,6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 7 (131 mg, 0,328 mmol, 21%) y el compuesto 21 (291 mg, 0,730 mmol, 47%) como sólidos de color blanco, respectivamente.

Compuesto 7: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,50 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,84-6,87 (2H, m), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,26-7,28 (2H, m).
ESI-MS: $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compuesto 21: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 1,82-2,09 (8H, m), 2,49 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,85-6,87 (2H, m), 7,13 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25-7,27 (2H, m).
ESI-MS: $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 9)

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



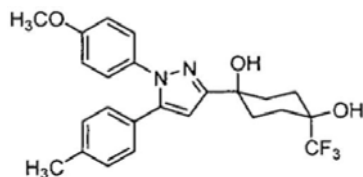
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (1H, s), 1,83-2,05 (6H, m), 2,21-2,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,04 (1H, s), 3,76-3,79 (4H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 7,11-7,16 (6H, m).
ESI-MS: $m/z = 395, 397$ ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$

(Compuesto 10)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (compuesto 4) (620 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (6,60 ml), se añadió (trifluorometil) trimetilsilano (535 μ l, 3,62 mmol) a 0°C. A continuación, se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, solución 1 M en tetrahidrofurano) (362 μ l, 0,36 mmol) gota a gota, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción, se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, solución 1 M en tetrahidrofurano) (3,29 ml, 3,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 10 (410 mg, 0,92 mmol, 56%) como un sólido blanco.

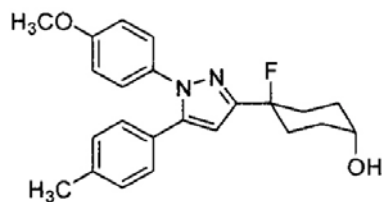
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,60 (1H, s), 1,87-2,02 (4H, m), 2,09-2,02 (2H, m), 2,34-2,40 (6H, m), 3,82 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,08-7,11 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

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

ESI-MS: $m/z = 447$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 11)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió deoxofluor[®] (48 μ l, 0,262 mmol) a una solución de acetato de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (compuesto 12) (100 mg, 0,238 mmol) en diclorometano (1,19 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener un residuo.

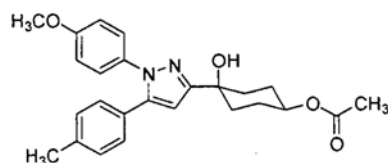
Se añadió carbonato potásico (164 mg, 1,18 mmol) a una solución del residuo obtenido en metanol (2,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo.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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (1H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,38-2,49 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,11 (1H, m), 6,52 (1H, m), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,26 (4H, s).

ESI-MS: $m/z = 381$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 12)

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



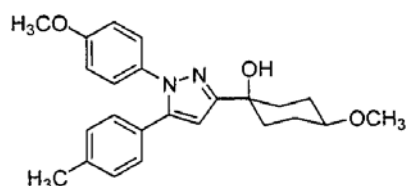
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,89-2,08 (11H, m), 2,34 (3H, s), 2,64 (1H, sa), 3,81 (3H, s), 4,80-4,88 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,00 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 13)

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



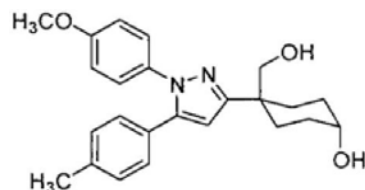
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

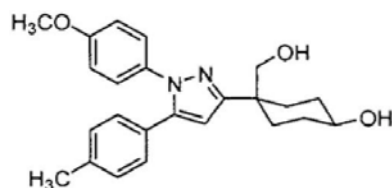
35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,78-1,88 (2H, m), 1,90-1,99 (4H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,49 (1H, s), 3,24-3,32 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3425, 2937, 1516, 1443, 1369, 1300, 1249, 1171, 1099, 1030, 968, 834, 801.
ESI-MS: $m/z = 393$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 40 (Compuesto 14 y compuesto 20)

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



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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió borohidruro sódico (30,4 mg, 0,804 mmol) a una solución de 4-(benciloximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (Intermedio 51) (387 mg, 0,804 mmol) en metanol (8,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se vertió en ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener un residuo.

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

Compuesto 14: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (1H, sa), 1,54-1,67 (2H, m), 1,83-1,91 (4H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,24-3,33 (1H, m), 3,78-3,86 (6H, m), 6,32 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (4H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz).

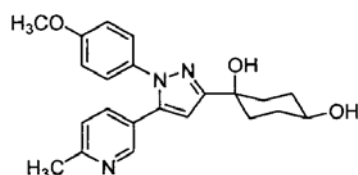
ESI-MS: *m/z* = 393 (M+H)⁺

Compuesto 20: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (1H, d, J = 4,8 Hz), 1,46-1,60 (4H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,33-2,40 (5H, m), 2,71 (1H, t, J = 6,4 Hz), 3,55 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,71-3,83 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (4H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 393 (M+H)⁺

(Compuesto 15)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- 35 Se añadió borohidruro sódico (12,1 mg, 0,32 mmol) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona (Intermedio 62) (109,5 mg, 0,29 mmol) en metanol (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y a continuación se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo, y la fase acuosa se basificó con solución de hidróxido sódico acuoso 1 M, seguido de extracción dos veces de la mezcla resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener el compuesto 15 (30,6 mg, 0,81 mmol, 28%) como un sólido blanco.

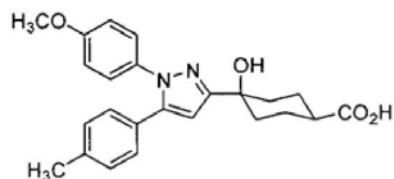
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,59 (1H, sa), 1,81-2,00 (6H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,61 (1H, s), 3,71-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz).

IR (KBr, cm⁻¹): 3444, 2933, 2858, 1516, 1249, 1067, 968, 839.

ESI-MS: *m/z* = 380 (M+H)⁺

50 (Compuesto 16)

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

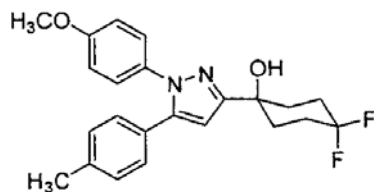


se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadieron agua destilada (0,8 ml) y 2-metil-2-butenol (101 μ l, 0,96 mmol) a una solución de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexano-*r*-1-carbaldehído (Intermedio 42) (124,9 mg, 0,32 mmol) en *t*-butanol (2,4 ml), y la solución obtenida se enfrió en hielo. A 0°C, se añadieron a la misma dihidrógeno fosfato sódico (42,1 mg, 0,35 mmol) y clorito sódico (72,3 mg, 0,80 mmol), y la mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó atemperar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y a continuación se enfrió en hielo a 0°C. Posteriormente, se añadió a la misma una solución acuosa de tiosulfato sódico, y la mezcla resultante se agitó. A la mezcla, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y la solución resultante se sometió a extracción. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 16 (116,6 mg, 0,29 mmol, 93%) como un sólido blanco.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,87-2,11 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,40-2,43 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).
IR (KBr, cm^{-1}): 3523, 2928, 1706, 1517, 1252, 831.
ESI-MS: $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20 (Compuesto 17)

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



- 25 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

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

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,01-2,31 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,77 (1H, s), 3,81 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

45 Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2 y el compuesto 3 descritas anteriormente.

[Tabla 4-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
18		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,84-2,01 (8H, m), 2,48 (1H, s), 3,75 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,87 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,2$ Hz). ESI-MS: $m/z = 433$ (M+H) $^+$
19		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (1H, s), 1,67-1,71 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,0-2,11 (2H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,49 (1H, s), 3,83 (3H, s), 4,07 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,2$ Hz). ESI-MS: $m/z = 433$ (M+H) $^+$
23		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,45 (1H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,15 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,30-7,33 (4H, m). ESI-MS: $m/z = 403$ (M+H) $^+$
24		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,80-2,07 (8H, m), 2,46 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, s), 6,43 (1H, s), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29-7,33 (4H, m). ESI-MS: $m/z = 403$ (M+H) $^+$
25		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,51 (1H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,14-7,16 (2H, m), 7,26-7,28 (7H, m). ESI-MS: $m/z = 369$ (M+H) $^+$
26		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 1,81-2,09 (8H, m), 2,50 (1H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,25-7,38 (7H, m). ESI-MS: $m/z = 369$ (M+H) $^+$
27		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (1H, sa), 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,59 (1H, s), 4,02-4,07 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,09-7,11 (4H, m), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), IR (KBr, cm^{-1}): 3343, 2918, 1518, 1440, 1367, 1266, 1240, 1196, 1159, 1107, 1007, 824, 810. ESI-MS: $m/z = 363$ (M+H) $^+$

[Tabla 4-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
28		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (1H, sa), 1,80-1,99 (6H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,61 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,08-7,12 (4H, m), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), IR (KBr, cm^{-1}): 3375, 2937, 2870, 1519, 1502, 1440, 1362, 1217, 1193, 1112, 1064, 1042, 1017, 973, 886, 821, 804. ESI-MS: $m/z = 345$ (M-OH) $^+$
29		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (1H, sa), 1,64-1,73 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,62 (1H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,45 (1H, s), 7,08-7,14 (4H, m), 7,26-7,36 (5H, m), IR (KBr, cm^{-1}): 3337, 2920, 1599, 1506, 1437, 1366, 1005, 810, 765, 696. ESI-MS: $m/z = 349$ (M+H) $^+$
30		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,50 (1H, sa), 1,80-2,00 (6H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,60 (H, s), 3,70-3,79 (H, m), 6,40 (H, s), 7,08-7,12 (4H, m), 7,27-7,35 (5H, m), IR (KBr, cm^{-1}): 3374, 2919, 1596, 1505, 1440, 1361, 1217, 1112, 1064, 1044, 1019, 973, 886, 819, 799, 771, 693. ESI-MS: $m/z = 331$ (M-OH) $^+$

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
31		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 1,79-2,01 (6H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,18-7,23 (4H, m), 7,28-7,30 (3H, m). ESI-MS: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[Tabla 4-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
32		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,17-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,24 (4H, m), 7,28-7,31 (3H, m). ESI-MS: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
33		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,62-1,73 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 2,57 (1H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 6,61 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,28-7,30 (3H, m). ESI-MS: $m/z = 349$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
34		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,79-2,00 (6H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,57 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,27-7,31 (3H, m), 7,19-7,23 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 349$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
35		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,62-1,73 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,29-2,40 (5H, m), 2,58 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,01-4,09 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10-7,20 (6H, m),
36		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 1,80-2,10 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,59 (1H, s), 3,68-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,81 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,08-7,20 (6H, m),

[Tabla 4-4]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
37		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (1H, s), 1,62-1,72 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,57 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,02-4,06 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). ESI-MS: $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
38		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,79-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (3H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). ESI-MS: $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
39		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (1H, s), 1,64-1,74 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,58 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,06 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,28-7,37 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
40		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (1H, s), 1,79-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,59 (1H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,27-7,36 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2 y el compuesto 3 descritas anteriormente.

5 [Tabla 5-1]

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

[Tabla 5-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
49		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,33 (1H, sa), 1,6 5-1,82 (4H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (5H, m), 2,43 (1H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,10-7,19 (4H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 374 (M+H) ⁺
50		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,45 (1H, sa), 1,8 1-2,07 (8H, m), 2,38 (3H, s), 2,45 (1H, sa), 3,70-3,80 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,09-7,18 (4H, m), 7,4 0-7,44 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 374 (M+H) ⁺
51		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,62-1,90 (4H, m), 2,02-2,16 (2H, m), 2,31-2,49 (3H, m), 3,83 (3H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,86-6,90 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,53-7, 60 (2H, m). ESI-MS: m/z = 390 (M+H) ⁺
52		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,43 (1H, sa), 1,8 0-2,10 (8H, m), 2,43 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 6,51 (1H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,1 5-7,21 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m). ESI-MS: m/z = 390 (M+H) ⁺

10 [Tabla 5-3]

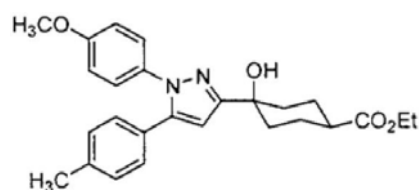
Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
53		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,32 (1H, sa), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,30-2,39 (5H, m), 2,48 (1H, sa), 3,89 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,88 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,93-7,02 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m). ESI-MS: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

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

(Compuesto 58)

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

5



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

15

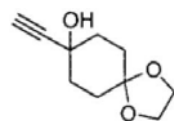
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, *J* = 6,8 Hz), 1,85-2,09 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,34-2,41 (1H, m), 2,59 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, c, *J* = 6,8 Hz), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

20

ESI-MS: *m/z* = 435 (M+H)⁺

(Intermedio 1)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

30

A una solución de trimetilsilil acetileno (27,1 ml, 0,192 mol) en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,77 M (solución en *n*-hexano, 69,3 ml, 0,192 mol) a -76°C durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro [4.5]decan-8-ona (25,0 g, 0,160 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) gota a gota a -74°C durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución de cloruro amónico acuoso saturado, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida.

35

- 40 Se añadió metanol (320 ml) al residuo para disolverlo, y se añadió carbonato potásico (55,3 g, 0,400 mol) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

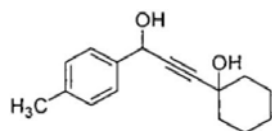
(gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 1 (29,1 g, 0,160 mol, 100%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,75-2,03 (9H, m), 2,49 (1H, m), 3,95 (4H, s).

ESI-MS: m/z = 165 (M-OH) $^+$

(Intermedio 2)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

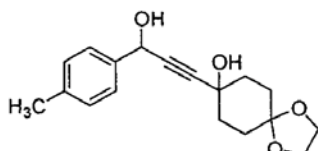
A una solución de 1-etinilciclohexanol (500 mg, 4,02 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió *n*-butil-litio 2,77 M (solución en *n*-hexano, 3,6 ml, 9,90 mmol) gota a gota a -78°C , y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió *p*-tolualdehído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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18-1,30 (1H, m), 1,47-1,74 (7H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,08 (1H, sa), 2,22 (1H, sa), 2,36 (3H, s), 5,47 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz).

ESI-MS: m/z = 227 (M-OH) $^+$

(Intermedio 3)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

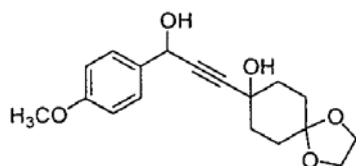
A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (15,0 g, 82,3 mmol) en tetrahidrofurano (165 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,77 M (una solución en *n*-hexano, 62,4 ml, 172,9 mmol) a -72°C durante 25 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota *p*-tolualdehído (10,2 ml, 86,4 mmol) a -72°C durante 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente, y a continuación se vertió en una solución saturada de cloruro amónico acuoso. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 3 (17,7 g, 58,5 mmol, 71%) como un producto amorfo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,85 (4H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,55 (1H, s), 2,78 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,93 (4H, s), 5,44 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz).

ESI-MS: m/z = 285 (M-OH) $^+$

(Intermedio 4)

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



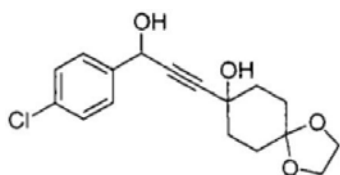
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (5,02 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,63 M (solución en *n*-hexano, 22,0 ml, 57,9 mmol) a -72°C durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. Después, se añadió 4-methoxialdehído (3,52 ml, 28,9 mmol) gota a gota a -72°C durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. La solución de reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente, y a continuación se vertió en una solución saturada de cloruro amónico acuoso. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 4 (7,46 g, 23,4 mmol, 85%) como un producto amorfo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,73-1,85 (4H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 2,32 (1H, s), 2,52 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,81 (3H, s), 3,94 (4H, s), 5,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz) .

(Intermedio 5)

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



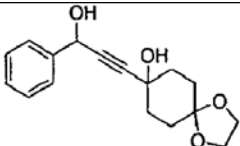
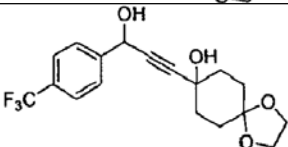
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (Intermedio 1) (5,03 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,63 M (una solución en *n*-hexano, 22,1 ml, 57,9 mmol) a -72°C durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. Después, se añadió 4-clorobenzaldehído (4,06 g, 28,9 mmol) gota a gota a -72°C durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. La solución de reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente, y a continuación se vertió en una solución de cloruro amónico acuoso saturado. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 5 (8,13 g, 25,2 mmol, 91%) como un producto amorfo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,81 (4H, m), 1,86-1,90 (4H, m), 3,55 (1H, s), 3,90 (4H, s), 4,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,41 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz).

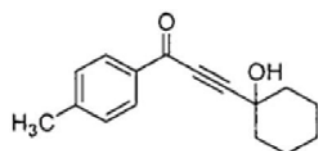
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que los compuestos intermedios 1 a 5 descritos anteriormente.

[Tabla 9]

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
6		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,71-1,84 (4H, m), 1,88-2,03 (4H, m), 2,65-3,31 (2H, m), 3,91 (4H, s), 5,47 (1H, d, <i>J</i> = 5,2 Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,51 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 271 (M-OH) ⁺
7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,63 (1H, s), 1,75-1,83 (4H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,62 (1H, s), 3,94 (4H, s), 5,56 (1H, s), 7,64 (4H, s). ESI-MS: <i>m/z</i> = 339 (M-OH) ⁺

(Intermedio 8)

5

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

10 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

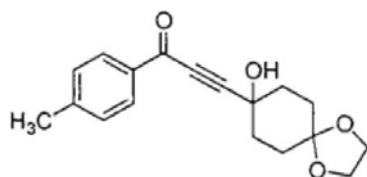
Se añadió dióxido de manganeso (1,15 g, 13,2 mmol) a una solución de 1-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)ciclohexanol (Intermedio 2) (593 mg, 2,42 mmol) en diclorometano (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite,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

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,28-1,39 (1H, m), 1,55-1,84 (7H, m), 2,2-2,11 (2H, m), 2,23 (1H, sa), 2,43 (3H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,02 (2H, d, *J* = 8,0 Hz).

20

(Intermedio 9)

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

25

se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

30

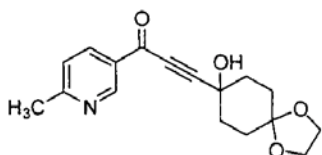
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,79-1,85 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,4- 2,15 (4H, m), 2,20 (1H, sa), 2,43 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,00 (2H, d, *J* = 8,0 Hz). ESI-MS: *m/z* = 284 (M-OH)⁺

35

(Intermedio 10)

40

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



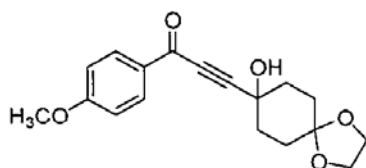
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (592 mg, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,63 M (una solución de en *n*-hexano, 2,6 ml, 6,82 mmol) a -78°C durante 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución de *n*-metoxi-*N*-metil-6-metilnicotinamida (614,5 mg, 3,41 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C durante 20 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente, y a continuación se vertió en una solución saturada de cloruro amónico acuoso. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 10 (626,3 mg, 2,08 mmol, 65%) como un sólido amarillo pálido.

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

(Intermedio 11)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

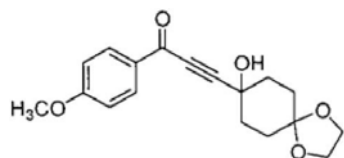
Se añadió dióxido de manganeso (9,69 g, 112 mmol) a una solución de 8-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 4) (7,10 g, 22,3 mmol) en diclorometano (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se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

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,93 (4H, m), 2,3- 2,17 (4H, m), 2,27 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,97 (4H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,08 (2H, d, J = 9,0 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 299 (M-OH)⁺

(Intermedio 12)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77-1,94 (4H, m), 2,4-2,19 (4H, m), 2,15 (1H, s), 3,98 (4H, s), 7,47 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 303$ (M-OH) $^+$

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

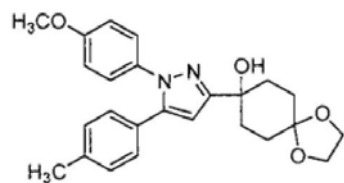
[Tabla 10]

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
13		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,78-1,94 (4H, m), 2,04-2,20 (4H, m), 2,33 (1H, s), 3,97 (4H, s), 7,49 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 7,2$ Hz). ESI-MS: $m/z = 269$ (M-OH) $^+$
14		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,81-1,84 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,09-2,17 (4H, m), 2,38 (1H, s), 3,98 (4H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (2H, d, $J = 8,0$ Hz),
15		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,76-1,95 (4H, m), 2,04-2,20 (5H, m), 2,36 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,97 (4H, s), 7,31 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). ESI-MS: $m/z = 319$ (M+H) $^+$
16		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,75-1,96 (4H, m), 2,03-2,25 (4H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 3,98 (4H, s), 7,77-7,82 (2H, m), 8,16-8,23 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 312$ (M+H) $^+$
17		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,78-1,94 (4H, m), 2,03-2,19 (4H, m), 2,27 (1H, sa), 2,72 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 3,98 (4H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 8,4$ Hz). ESI-MS: $m/z = 315$ (M+H) $^+$

10

(Intermedio 18)

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



15

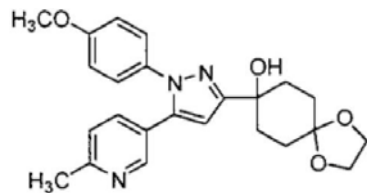
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,71-1,74 (2H, m), 1,99-2,25 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,71 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,96-4,01 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (4H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 421$ (M+H) $^+$

(Intermedio 19)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

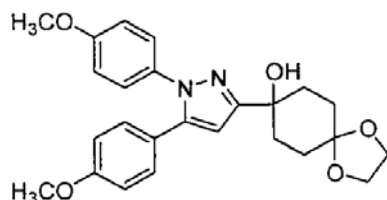
Se añadió gota a gota trietilamina (286 μ l, 2,06 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (359 mg, 2,06 mmol) en etanol (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(6-metilpiridin-3-il)-2-prop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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,75 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,7-2,14 (2H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,65 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,47 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,3 (1H, dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 422$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Intermedio 20)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

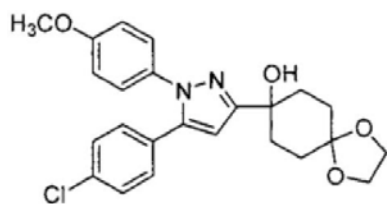
Una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (470 mg, 2,69 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 5,41 mmol) en etanol (4,5 ml) se añadió a una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-2-propin-1-ona (intermedio 11) (700 mg, 2,24 mmol) en etanol (4,5 ml), y la mezcla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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,77 (2H, m), 1,96-2,26 (6H, m), 2,70 (1H, sa), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-4,04 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 437$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Intermedio 21)

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



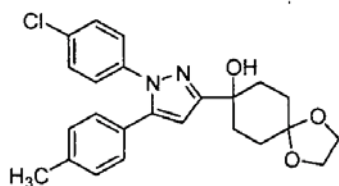
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadió trietilamina (0,730 ml, 5,24 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (457 mg, 2,62 mmol) en etanol (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 1-(4-clorofenil)-3-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-2-propin-1-ona (intermedio 12) (700 mg, 2,18 mmol) en etanol (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a presión reducida.
- 10 Se añadió agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y solución saturada de cloruro sódico y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 21 (756 mg, 1,71 mmol, 79%) como un producto amorfo.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,69-1,76 (2H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,66 (1H, sa), 3,82 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,43 (1H, s), 6,85-6,87 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,27 (2H, m). ESI-MS: *m/z* = 441 (M+H)⁺

20 (Intermedio 22)

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



25 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71-1,75 (2H, m), 1,98-2,14 (4H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,62 (1H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22-7,30 (4H, m).
 40 ESI-MS: *m/z* = 407 (M-OH)⁺

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

45 [Tabla 11-1]

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
23		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,76 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 1,96-2,23 (4H, m), 2,63 (1H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,45 (H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,32 (4H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
24		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,14 (4H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,68 (1H, s), 3,95-4,02 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,13-7,15 (2H, m), 7,25-7,37 (7H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 411 (M+H) ⁺
25		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,76 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,70 (1H, s), 3,95-4,02 (4H, m), 6,40 (1H, s), 7,08-7,11 (4H, m), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,17 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 387 (M-OH) ⁺
26		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,71-1,77 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,69 (1H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,42 (1H, s), 7,09-7,11 (4H, m), 7,26-7,35 (5H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 373 (M-OH) ⁺

[Tabla 11-2]

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

5 [Tabla 11-3]

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
30		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,73 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,01 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 3,2, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, <i>J</i> = 3,2, 12,4 Hz), 2,64 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 441 (M+H) ⁺
31		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 2,01 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 2,10 (2H, td, <i>J</i> = 4,0, 12,8 Hz), 2,21 (2H, td, <i>J</i> = 3,6, 12,4 Hz), 2,71 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,92-4,03 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,81 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 7,22-7,35 (5H, m),
32		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,71-1,74 (4H, m), 1,96-2,16 (4H, m), 2,87 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-4,01 (4H, m), 6,52 (1H, s), 6,86 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,32 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz),

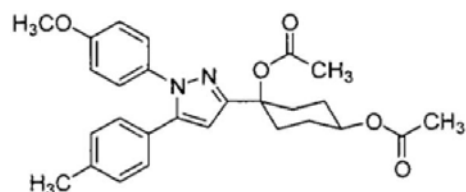
Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
33		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 1,69-1,76 (2H, m), 1,98-2,26 (6H, m), 2,63 (2H, c, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,69 (1H, sa), 3,81 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,82-6,87 (2H, m), 7,12 (4H, s), 7,19-7,24 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 425 (M+H) ⁺

[Tabla 11-4]

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
34		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,68-1,77 (2H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,64 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,87 (1H, t, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,94-7,01 (1H, m), 7,07-7,13 (5H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 425 (M+H) ⁺
35		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,77 (2H, m), 1,97-2,28 (9H, m), 2,64 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,95-4,03 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,83-6,89 (4H, m), 7,08 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,18-7,27 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 439 (M+H) ⁺
36		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,70-1,78 (2H, m), 1,97-2,27 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,54 (1H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,09-7,20 (4H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 416 (M+H) ⁺
37		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,69-1,76 (2H, m), 1,97-2,26 (6H, m), 2,56 (1H, sa), 3,83 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,52 (1H, s), 6,84-6,90 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 432 (M+H) ⁺

5 (Intermedio 38)

Como el intermedio 38, diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexano-*cis*-1,4-di-ol:



10

se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

Se añadieron anhídrido acético (0,187 ml, 1,98 mmol), piridina (0,192 ml, 2,38 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmol) a una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexano-*cis*-1,4-di-ol (compuesto 3) (300 mg, 0,793 mmol) en diclorometano (2,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió de nuevo 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmol) a la misma, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 38 (297 mg, 0,642 mmol, 81%) como un sólido blanco.

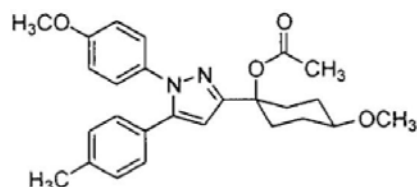
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,74-1,82 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01-2,08 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,70-2,77 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,80-4,89 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,83 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

25

ESI-MS: $m/z = 463 (M+H)^+$

(Intermedio 39)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

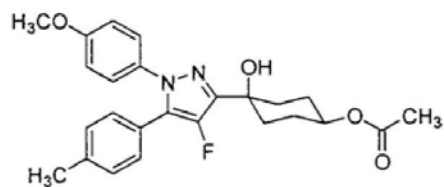
- 10 A una solución de acetato *c*-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (intermedio 84) (0,150 g, 0,357 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,8 ml), se añadieron hidruro sódico al 55% (23,4 mg, 0,535 mmol) y yoduro de metilo (29,0 μ l, 0,464 mmol) con agitación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

- 20 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,60-1,68 (2H, m), 1,94-2,03 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,69-2,76 (2H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 435 (M+H)^+$

- 25 (Intermedio 40)

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



- 30 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

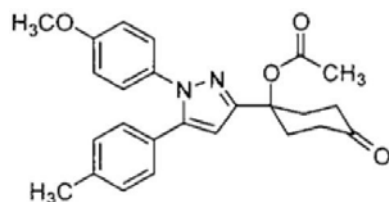
- 35 Se añadió Selectfluor[®] (120 mg, 0,340 mmol) a una solución de acetato de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (compuesto 12) (130 mg, 0,309 mmol) en acetonitrilo (3,09 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.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

- 40 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,89-2,15 (11H, m), 2,35 (3H, m), 2,73 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,82-4,89 (1H, m), 6,84-6,86 (2H, m), 7,10-7,18 (6H, m).

ESI-MS: $m/z = 439 (M+H)^+$

- 45 (Intermedio 41)

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



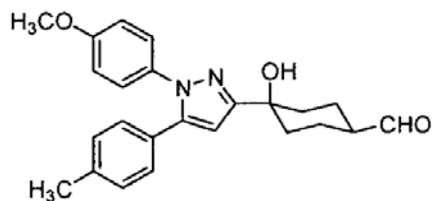
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,44-2,52 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 419 (M+H)⁺

15 (Intermedio 42)

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



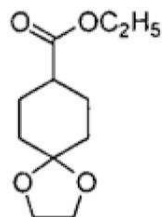
20 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (546,3 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml), se añadió *tert*-butoxido potásico (178,7 mg, 1,59 mmol) a -40°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. Una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (compuesto 4) (200 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (1,35 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -40°C, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Se añadió agua destilada a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 42 (87,5 mg, 0,23 mmol, 42%) como un producto oleoso incoloro.

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

(Intermedio 43)

40 Como el intermedio 43, 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo:



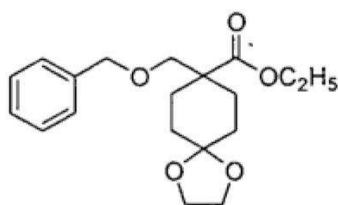
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,61 (2H, m), 1,75-1,86 (4H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,29-2,38 (1H, s), 3,95 (4H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 215 (M+H)⁺

(Intermedio 44)

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



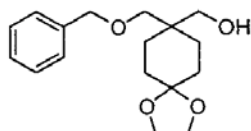
se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo (intermedio 43) (500 mg, 2,33 mmol) en tetrahidrofurano (7,8 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida potásica 0,5 M (solución en tolueno, 4,67 ml, 2,33 mmol) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió bencilclorometil éter (0,379 ml, 2,45 mmol) a la misma, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3 M (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se extrajo con éter, y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 44 (279 mg, 0,834 mmol, 36%) como un compuesto oleoso incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,68 (6H, m), 2,16-2,23 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,88-3,96 (4H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,49 (2H, s), 7,25-7,39 (5H, m).
ESI-MS: *m/z* = 335 (M+H)⁺

(Intermedio 45)

Como el intermedio 45, (8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il) metanol



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

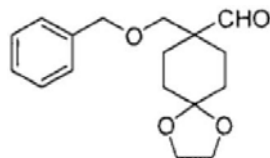
A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo (intermedio 44) (279 mg, 0,834 mmol) en tetrahidrofurano (4,2 ml), se añadió borohidruro de litio (91,0 mg, 4,17 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas.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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,48-1,66 (8H, m), 2,76 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,43 (2H, s), 3,60 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,91-3,95 (4H, m), 4,52 (2H, s), 7,27-7,38 (5H, m).

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

5 (Intermedio 46)

Como el intermedio 46, 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbaldehído:



10

se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)metanol (intermedio 45) (183 mg, 0,625 mmol) en DMSO (2,1 ml), se añadieron complejo de piridina-trióxido de azufre al 50% (596 mg, 1,87 mmol) y trietilamina (0,522 ml, 3,75 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución al 20% de ácido cítrico acuoso, una solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 46 (172 mg, 0,592 mmol, 95%) como un compuesto oleoso incoloro.

15

20

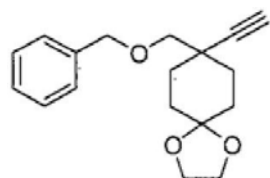
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,55-1,67 (6H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,90-3,95 (4H, m), 4,47 (2H, s), 7,25-7,36 (5H, m), 9,60 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 291$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

25

(Intermedio 47)

Como el intermedio 47, 8-(benciloximetil)-8-etinil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano:



30

se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbaldehído (intermedio 46) (100 mg, 0,344 mmol) en metanol (5,2 ml), se añadieron carbonato potásico (143 mg, 1,03 mmol) y dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (165 mg, 0,861 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 47 (88,9 mg, 0,310 mmol, 90%) como un compuesto oleoso incoloro.

35

40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,71 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,19 (1H, s), 3,38 (2H, s), 3,89-3,99 (4H, s), 4,61 (2H, s), 7,25-7,37 (5H, m).

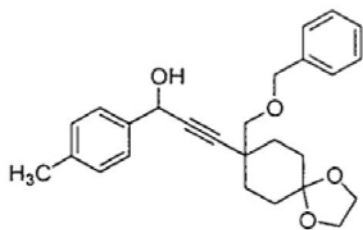
ESI-MS: $m/z = 287$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

45

(Intermedio 48)

Como el intermedio 48, 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil) propin-1-ol:

50

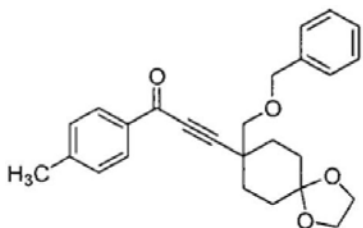


se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- 5 A una solución de 8-(benciloximetil)-8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (intermedio 47) (393 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (4,6 ml), se añadió *n*-butil-litio 2,6 M (una solución en hexano, 0,555 ml, 1,44 mmol) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 4-metilbenzaldehído (0,178 ml, 1,51 mmol) a la misma, y posteriormente la mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la solución de reacción, y la
- 10 solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 48 (459 mg, 1,13 mmol, 82%) como un compuesto oleoso incoloro.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,71 (4H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,23 (1H, sa), 2,34 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,89-3,98 (4H, m), 4,59 (2H, m), 5,44 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 407 (M+H)⁺

20 (Intermedio 49)

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

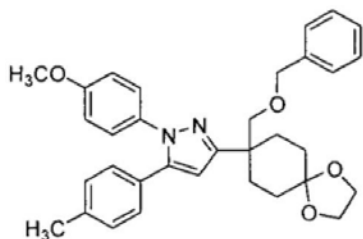


25 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

- Se añadió dióxido de manganeso (625 mg, 7,19 mmol) a una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil) propin-1-ol (intermedio 48) (585 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (7,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 49 (540 mg, 1,33 mmol, 93%) como un compuesto oleoso incoloro.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71-1,80 (4H, m), 1,97-2,03 (4H, m), 2,41 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,91-4,00 (4H, m), 4,63 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,0 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 405 (M+H)⁺

(Intermedio 50)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

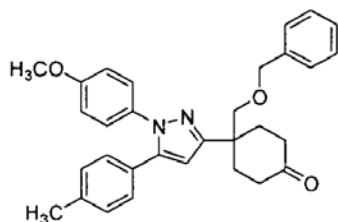
Se añadió trietilamina (0,447 ml, 3,20 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidracina (280 mg, 1,60 mmol) en etanol (2,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,27-2,35 (5H, m), 3,50 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,90-3,99 (4H, m), 4,49 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,80-6,85 (2H, m), 7,06-7,31 (11H, m).

ESI-MS: $m/z = 525$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Intermedio 51)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

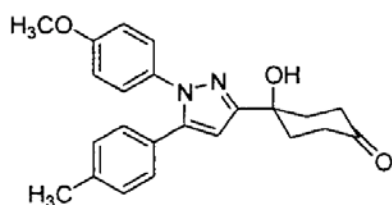
A una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol (intermedio 50) (458 mg, 0,872 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,11-2,21 (2H, m), 2,31-2,39 (5H, m), 2,52-2,68 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,51 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,83-6,88 (2H, m), 7,08-7,34 (11H, m).

ESI-MS: $m/z = 481$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 4)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 18) (14,6 g, 34,7 mmol) en tetrahidrofurano (69,4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (138,9 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% gota a gota a 0°C hasta que se volvió básica, seguido de extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó

sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (*n*-hexano/acetato de etilo, 70°C) para obtener el compuesto 4 (10,5 g, 27,9 mmol, 80%) como un sólido blanco.

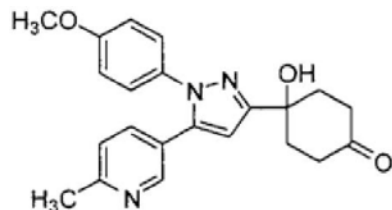
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,33-2,43 (9H, m), 2,87-2,95 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (4H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz).

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

ESI-MS: *m/z* = 377 (M+H)⁺

(Intermedio 62)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

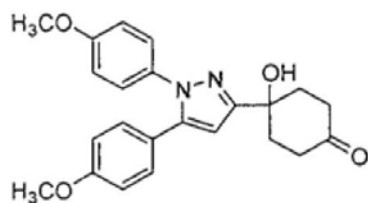
A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 19) (128,8 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (1,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% gota a gota a 0°C hasta que se volvió básica, seguido de extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 62 (109,5 mg, 0,29 mmol, 96%) como un producto amorfo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,34-2,44 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 3,18 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 378 (M+H)⁺

(Intermedio 63)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

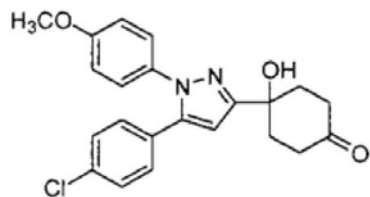
A una solución de 8-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 20) (658 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (3,75 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (7,5 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción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

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,30-2,45 (6H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 2,99 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,36 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 393 (M+H)⁺

(Intermedio 64)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

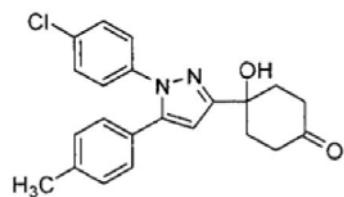
A una solución de 8-(5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 21) (756 mg, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (8,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% gota a gota a 0°C hasta que se volvió básica, seguido de extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 64 (619 mg, 1,56 mmol, 91%) como un producto amorfo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,31-2,45 (6H, m), 2,85-2,98 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,43 (1H, s), 6,86-6,90 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,29 (2H, m).

ESI-MS: *m/z* = 397 (M+H)⁺

(Intermedio 65)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

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

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

[Tabla 12-1]

Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
66		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,45 (6H, m), 2,86-2,96 (3H, m), 6,45 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,35 (4H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 401 (M+H) ⁺

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

[Tabla 12-2]

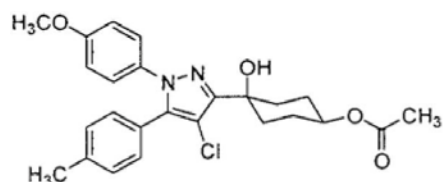
Ejemplos de intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
72		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,34 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,37-2,39 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 2,99 (1H, s), 3,80 (3H, s), 6,36 (1H, s), 6,83 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,13-7,19 (6H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 377 (M+H) ⁺
73		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,35 (4H, m), 2,38-2,43 (2H, m), 2,86-2,96 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 11,7 Hz), 7,23 (2H, t, <i>J</i> = 8,9 Hz), 7,31 (2H, d, <i>J</i> = 11,5 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 397 (M+H) ⁺
74		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,31-2,45 (6H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,02 (1H, s), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,28-7,37 (5H, m).
75		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2,33-2,37 (4H, m), 2,39-2,43 (2H, m), 2,87-2,95 (3H, m), 3,83 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,89 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,20 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,33 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 431 (M+H) ⁺
76		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,23 (3H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,31-2,45 (6H, m), 2,64 (2H, c, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,86-2,96 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,83-6,89 (2H, m), 7,13 (4H, s), 7,20-7,25 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 391 (M+H) ⁺

[Tabla 12-3]

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

(Intermedio 81)

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



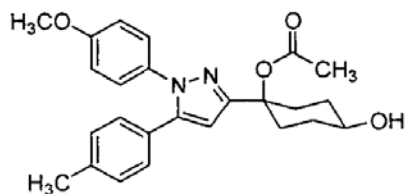
- 10 se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

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

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

(Intermedio 84)

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



se sintetizó mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió carbonato potásico (89,0 mg, 0,642 mmol) a una solución de diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diilo (intermedio 38) (297 mg, 0,642 mmol) en metanol (4,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 84 (213 mg, 0,507 mmol, 79%) como un sólido blanco.

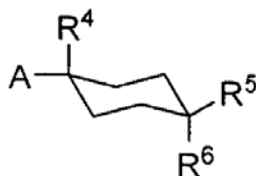
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,49 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 1,65-1,74 (2H, m), 1,90-1,98 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,71-2,78 (2H, m), 3,74-3,81 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Los derivados de ciclohexano o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según la presente invención, se pueden utilizar como un producto farmacéutico, especialmente como un agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, que los comprende como un ingrediente eficaz.

REIVINDICACIONES

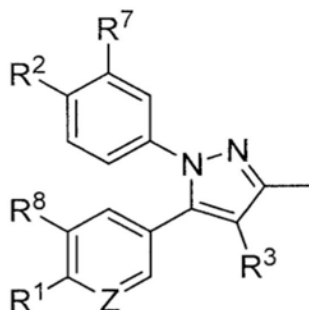
1. Agente para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo dicho agente, como un ingrediente eficaz, un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):



(I)

en la que

A es un sustituyente representado por la siguiente fórmula (IIa):



(I I a)

R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 ;

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

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo carboxilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo hidroxilo o un grupo alquil- C_2-C_5 carbonilo, u opcionalmente forman conjuntamente un grupo oxo;

R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Agente, según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, en el que R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi.

3. Agente, según la reivindicación 1 ó 2, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno.

4. Agente, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, en el que R^4 es un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo.

5. Agente, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, en el que R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo o un grupo acetiloxi, u opcionalmente forman conjuntamente un grupo oxo.

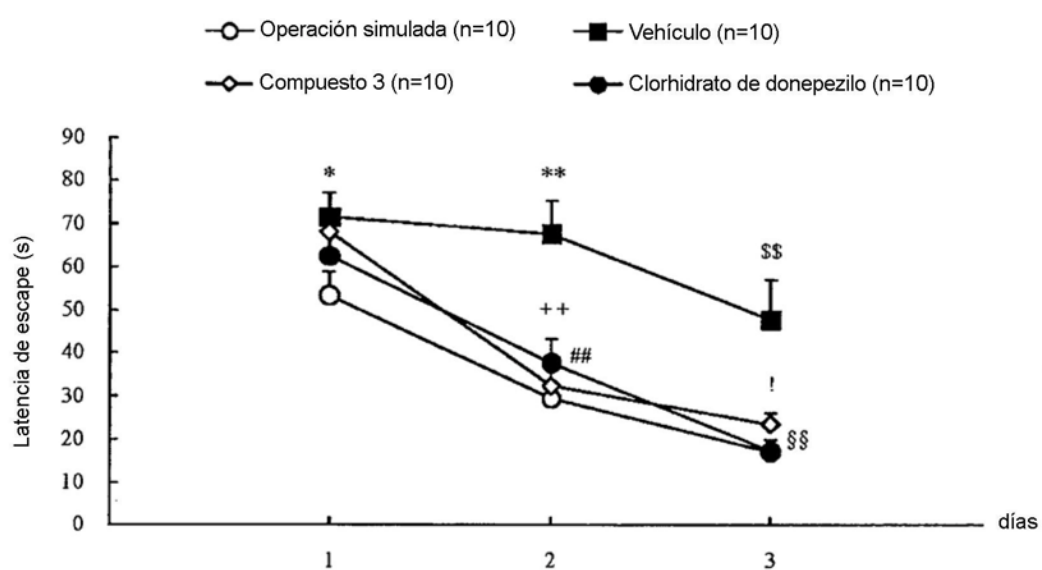


Fig.1