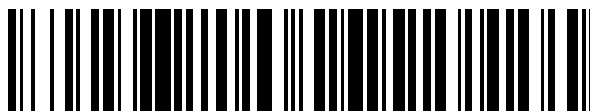


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 470**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11765736 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2554541**

54 Título: **Agente terapéutico o agente profiláctico para la fibromialgia**

30 Prioridad:

31.03.2010 JP 2010083721

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

04.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YOSHIDA, CHIHIRO y
NAKAO, KAORU

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 562 470 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 o agente profiláctico para la fibromialgia

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia.

TÉCNICA ANTERIOR

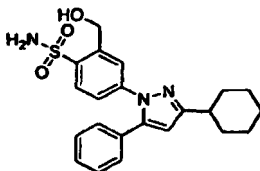
10 La fibromialgia es una enfermedad con quejas principales de dolor difuso sistémico y fatiga y con síntomas objetivos de puntos sensibles característicos. Se dice que en la fibromialgia se observan a menudo síntomas similares al trastorno psicossomático, tales como trastornos del sueño, ansiedad, depresión y mal humor y/o trastornos asociados, tales como micción frecuente, síndrome del intestino irritable, dismenorrea y síndrome seco. Es conocido
15 que, a medida que los síntomas de la fibromialgia progresan, los pacientes pueden sentir un dolor intenso, incluso cuando reciben un ligero estímulo, y que, de este modo, la vida cotidiana se hace difícil y la calidad de vida se reducirá notablemente.

20 El diagnóstico actual de la fibromialgia en nuestro país se ha realizado en base a los criterios de clasificación del American College of Rheumatology ("Colegio americano de reumatología") que se publicó en 1990 (documento que no es patente 1). Aunque el mecanismo patogénico de la fibromialgia aún no se ha aclarado, se cree que su mecanismo patogénico sería diferente al del dolor nociceptivo que está causado por daños en el cuerpo o al del dolor neuropático que está causado o provocado por el daño temporal o la disfunción en el sistema nervioso, ya que
25 no está acompañado por inflamación ni daño nervioso.

30 Como agentes terapéuticos para la fibromialgia, la pregabalina, que es un bloqueador de los canales de calcio, y la duloxetina y el milnaciprán, que son antidepresivos que tienen una acción de inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), han sido aprobados por la U.S. Food and Drug Administration ("Administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos"), y se han utilizado algunos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos, ya que se consideran eficaces en el tratamiento de la fibromialgia (documento que no es de patente 2).

35 Sin embargo, en la actualidad, el efecto analgésico de la pregabalina y duloxetina que han sido aprobadas como agente terapéutico para la fibromialgia puede ser deficiente en algunos pacientes, y existen grandes diferencias individuales en la eficacia de los fármacos entre los pacientes. En los casos del ibuprofeno y el naproxeno que son agentes antiinflamatorios no esteroideos, se ha descrito que no se observa ningún efecto analgésico estadísticamente significativo en el tratamiento de la fibromialgia (documento que no es de patente 3). Por lo tanto, se requiere encarecidamente descubrir un nuevo fármaco que tenga un fuerte efecto analgésico sobre los dolores causados por diversos mecanismos y sea eficaz en una amplia gama de pacientes con fibromialgia.

40 Por otro lado, con respecto a un derivado de pirazol (documento de patente 1) y un derivado de ciclohexano de la siguiente fórmula, que tiene un grupo sulfonilo en el anillo aromático unido al anillo de pirazol (documento de patente 2), se dan a conocer los efectos terapéuticos de los mismos sobre el dolor nociceptivo y/o sobre el dolor neuropático, pero su aplicación como producto farmacéutico para cualquier enfermedad específica, tal como la fibromialgia, no se ha descrito ni se ha sugerido.
45



DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

50 DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de patente 1: WO 08/105383

Documento de patente 2: WO 00/066562

55 DOCUMENTOS QUE NO SON DE PATENTE

Documento que no es de patente 1: Wolfe y otros, Arthritis Rheum, 1990, volumen 33, pág. 160

Documento que no es de patente 2: Nickerson B, US Pharma, 2009, volumen 34, pág. 49

Documento que no es de patente 3: Abeles y otros, Am J Med., 2008, volumen 121, pág. 555

60

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

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

El documento WO 2007/111323 A1 da a conocer un agente farmacéutico que comprende un derivado de ureido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. El derivado de ureido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son útiles para el alivio del dolor o el tratamiento o la prevención del dolor neurogénico.

El documento WO 2008/105383 A1 da a conocer un derivado de pirazol. También se da a conocer la utilización del derivado de pirazol para fines médicos. El derivado de pirazol es eficaz como agente analgésico o como agente terapéutico o profiláctico para el dolor neurogénico.

El documento WO 2004/021988 se refiere a procedimientos para la prevención o el tratamiento del dolor mediante la inhibición de la MAP quinasa p38.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente que tiene un efecto analgésico tanto sobre el dolor nociceptivo como sobre el dolor neuropático y es eficaz para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Los presentes inventores han estudiado profundamente a efectos de resolver el problema descrito anteriormente de encontrar nuevos derivados de ciclohexano que tienen un excelente efecto analgésico tanto sobre el dolor nociceptivo como sobre el dolor neuropático y que tienen también excelentes efectos terapéuticos y profilácticos sobre la fibromialgia.

Es decir, la presente invención da a conocer un agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia según la reivindicación 1.

En el derivado de ciclohexano descrito anteriormente, es preferente que R^1 y R^2 sean cada uno, de manera independiente, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y es más preferente que R^3 sea un átomo de hidrógeno; R^4 sea un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R^5 y R^6 sean cada uno, de manera independiente, 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, pueden formar juntos un grupo oxo).

EFFECTOS DE LA INVENCIÓN

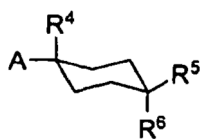
El derivado de ciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, muestra un efecto analgésico notable sobre la fibromialgia.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el efecto del derivado de ciclohexano, según la presente invención, en un modelo de rata con fibromialgia (administración oral).

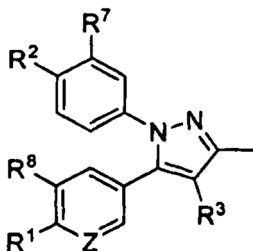
MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

El agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia de la presente invención se caracteriza porque comprende como ingrediente eficaz un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):



(I)

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



(II) ;

5

10 R¹ y R² son cada uno, de manera independiente, 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, de manera independiente, 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 alquilcarboniloxi C₂-C₅, o R⁵ y R⁶, opcionalmente, pueden formar juntos un grupo oxo; R⁷ y R⁸ son cada uno, de manera independiente, 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.

15 El término "grupo alquilo C₁-C₄" significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre sus ejemplos 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.

20 El término "grupo alcoxi C₁-C₄" significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre sus ejemplos se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo *sec*-butoxi y un grupo *terc*-butoxi.

25 El término "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 están sustituidos por un átomo o átomos de halógeno (el átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), y entre sus ejemplos se incluyen un grupo monoclorometilo, un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo y un grupo pentafluoroetilo.

30 Entre los ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi C₂-C₅" se incluyen un grupo acetiloxi, un grupo etanoiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo isopropanoiloxi, un grupo butanoiloxi y un grupo isobutanoiloxi y un grupo pivaloiloxi.

En la fórmula (I), A es la fórmula (II); y Z es, de manera preferente, un grupo metino.

35 R¹ es, de manera preferente, 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, de manera más preferente, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y, de manera aún más preferente, un grupo metilo.

40 R² es, de manera preferente, 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, de manera más preferente, un grupo metoxi.

45 R³ es, de manera preferente, un átomo de hidrógeno; y R⁴ es, de manera preferente, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo, y, de manera más preferente, un grupo hidroxilo.

R⁵ es, de manera preferente, 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 propanoiloxi, un grupo butanoiloxi o un grupo isobutanoiloxi, de manera más preferente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y, de manera aún más preferente, un grupo hidroxilo.

5 R⁶ es, de manera preferente, 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 propanoiloxi, un grupo butanoiloxi o un grupo isobutanoiloxi, de manera más preferente, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y, de manera aún más preferente, un átomo de hidrógeno. R⁵ y R⁶, opcionalmente, pueden formar juntos un grupo oxo.

R⁷ y R⁸ son cada uno, de manera preferente, un átomo de hidrógeno.

15 Entre los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (en lo sucesivo referidos como "Compuesto (I)"), los ejemplos específicos preferentes se muestran en la tabla 1, pero la presente invención no está limitada por éstos.

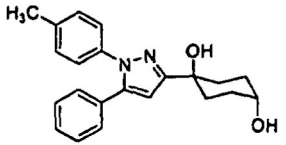
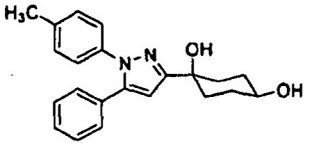
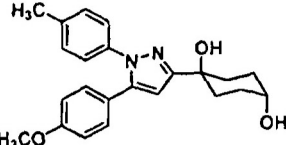
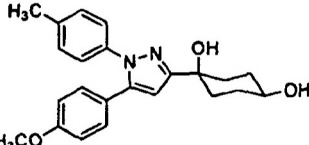
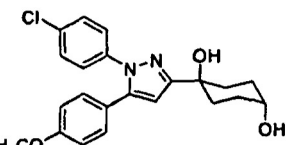
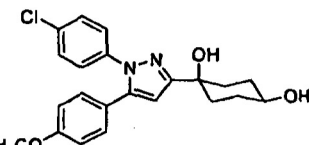
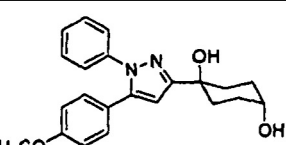
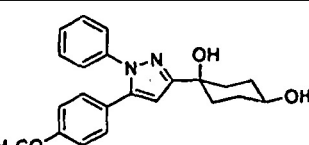
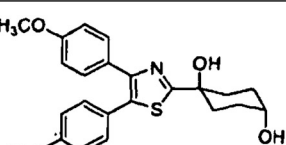
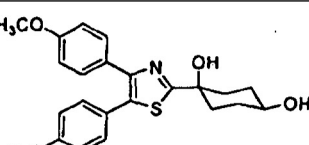
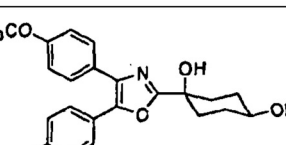
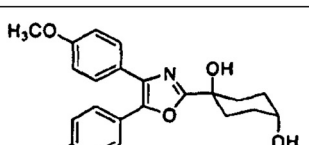
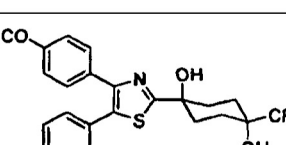
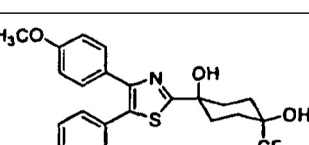
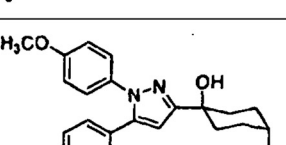
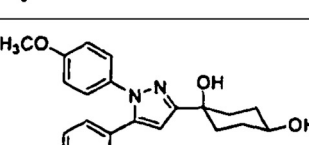
[Tabla 1-1]

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 un carbono o carbonos asimétricos, todos los enantiómeros y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

5 En los casos en que el compuesto (I) tiene un estereoisómero o estereoisómeros, todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos se encuentran también dentro del alcance de la presente invención.

10 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 de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y sal de amonio; y sales de bases orgánicas, tales como sal de metilamina, sal de dietilamina, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridinio, sal de trietanolamina, sal de etilendiamina y sal de guanidina. Además, el compuesto (I) puede formar un hidrato o un solvato, y también se incluyen polimorfos cristalinos en el compuesto (I).

20 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 que los definidos anteriormente a menos que se especifique lo contrario.

25 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 utilizado habitualmente y el grupo protector se puede eliminar 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 aralquilo-carbonilo C₇-C₁₀ (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.

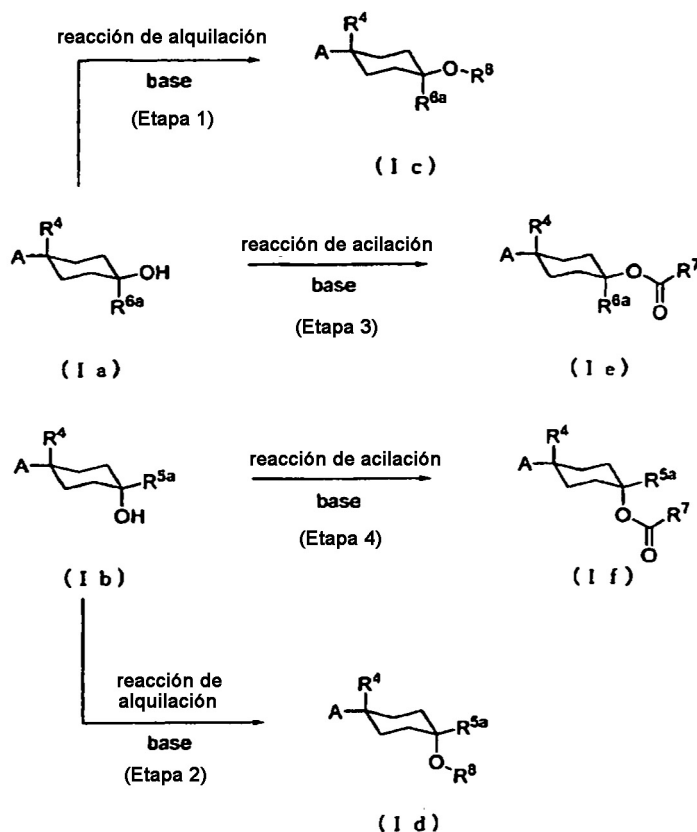
El procedimiento para eliminar el grupo protector varía dependiendo del tipo de grupo protector, y la eliminación se puede llevar a cabo según un procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS ("Grupos protectores en síntesis orgánica") (WILEY-INTERSCIENCE) o un procedimiento similar al mismo.

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

El compuesto (I) obtenido mediante los procedimientos de producción descritos a continuación se puede aislar y purificar según medios conocidos, y entre los ejemplos de los medios conocidos se incluyen la extracción del disolvente, la recristalización y la cromatografía.

En los casos en que el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros y/o rotámeros, cada uno de éstos puede obtenerse como un único 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 el que R^{5a} y R^{6a} son, cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C₁-C₃, un grupo carboxilo o similares; R⁷ y R⁸ son, cada uno, de manera independiente, un grupo alquilo C₁-C₄ o similar; y los otros símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente.]

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

(Etapa 1 y etapa 2)

La reacción de alquilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se realiza generalmente 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 manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de

disolventes que no inhiben la reacción se incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; acetona; acetonitrilo; y *N,N*-dimetilformamida. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

5 Entre los ejemplos de la base se incluyen hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio y carbonato de cesio; aminas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina; *terc*-butóxido de potasio; e hidruro de sodio.

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

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

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

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

(Etapa 3 y etapa 4)

25 La reacción de acilación del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib) se realiza generalmente 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 manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben 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. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

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

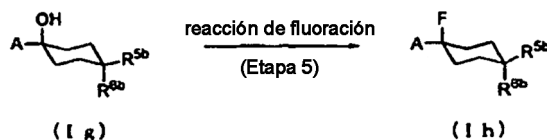
35 La cantidad de haluro de alquilo o anhídrido de ácido a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 3 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (Ia) o el compuesto (Ib).

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

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

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

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



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

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

(Etapa 5)

60 La reacción de fluoración del compuesto (I g) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (I g) con un agente de fluoración en un disolvente. Como disolvente se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben 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 alquil nitrilos, tales como acetonitrilo. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

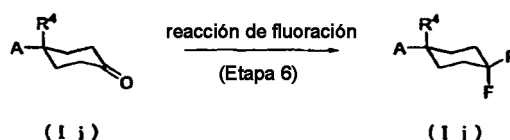
5 Entre los ejemplos del agente de fluoración se incluyen trifluoruros de alquilaminoazufre, tales como trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y trifluoruro ácido de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

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

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

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

15 (Procedimiento de producción 3: procedimiento de producción del compuesto (lj))



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

El compuesto (lj) se puede obtener mediante fluoración del compuesto (li).

(Etapa 6)

25 La reacción de fluoración del compuesto (li) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (li) con un agente de fluoración en un disolvente. Como disolvente se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben 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 alquil nitrilos, tales como acetonitrilo. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

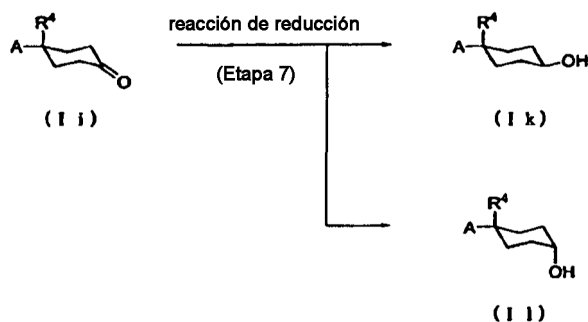
30 Entre los ejemplos del agente de fluoración se incluyen trifluoruros de alquilaminoazufre, tales como trifluoruro de (dimetilamino)azufre (DAST) y trifluoruro ácido de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

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

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

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

45 (Procedimiento de producción 4: procedimiento de producción del compuesto (lk) y el compuesto (ll))



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

El compuesto (lk) y el compuesto (ll) se pueden obtener mediante reducción del compuesto (li).

(Etapa 7)

5 La reacción de reducción del compuesto (li) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (li) con un agente reductor en un disolvente. Como disolvente se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter; y alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

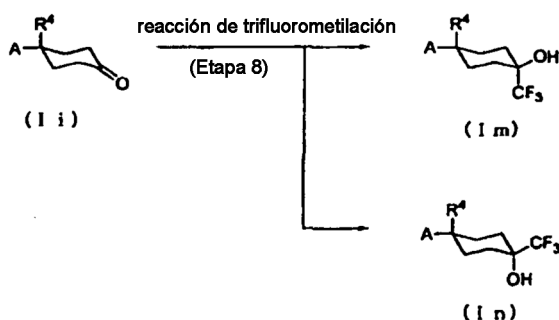
10 Entre los ejemplos del agente reductor se incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, trietil hidruro de litio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio y complejos de borano.

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

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

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

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



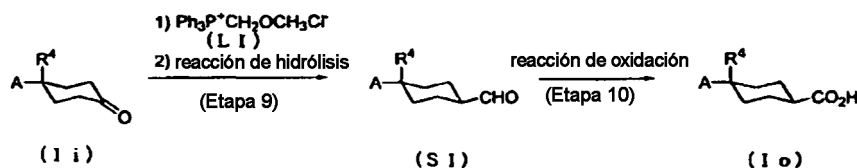
30 [en el que los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente.]

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

(Etapa 8)

35 Entre los ejemplos del agente trifluorometilación se incluyen compuestos orgánicos de silicio, tales como (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción de trifluorometilación utilizando un compuesto orgánico de silicio se puede llevar a cabo según un procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (Journal of the American Chemical Society, 1989, Volumen 39, págs. 393-395) o un procedimiento similar al mismo.

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



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

El compuesto (S1) se puede obtener permitiendo que un reactivo de Wittig (L1) actúe sobre el compuesto (li) y, a continuación, se hidrolice el compuesto resultante. Como reactivo de Wittig, se puede utilizar un compuesto disponible comercialmente, o puede sintetizarse según un procedimiento obvio para los expertos en la materia. El compuesto (Io) se puede obtener oxidando el compuesto (S1).

(Etapa 9)

5 La reacción de Wittig del compuesto (li) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (li) con un reactivo de Wittig en un disolvente en presencia de una base. Como disolvente se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

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

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

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

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

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

25 La reacción de hidrólisis para obtener el compuesto (SI) se realiza en un disolvente seleccionado de manera adecuada que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; alcoholes, tales como metanol, etanol y *terc*-butanol; acetonitrilo; y agua. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

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

35 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.

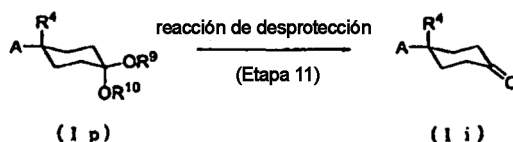
La temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis es, de manera preferente, de -20°C a 200°C, de manera más preferente, de 0°C a 100°C.

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

(Etapa 10)

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

50 (Procedimiento de producción 7: procedimiento de producción del compuesto (li))



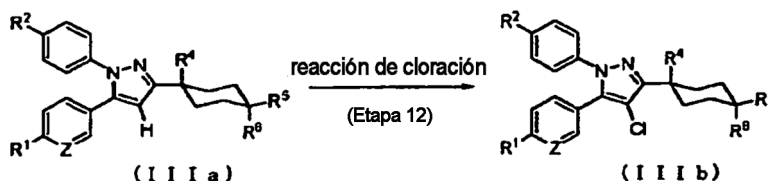
55 [en el que R⁹ y R¹⁰ son cada uno, de manera independiente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *sec*-butilo o un grupo *terc*-butilo, o similares, o R⁹ y R¹⁰ pueden formar juntos un grupo etileno (-CH₂-CH₂-), un grupo propileno (-CH₂CH₂CH₂-) o similares; y los otros símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente.]

60 El compuesto (li) se puede obtener mediante la desprotección del compuesto (Ip).

(Etapa 11)

La reacción de desprotección del compuesto (Ip) se puede llevar a cabo según un procedimiento descrito en un documento de la técnica anterior (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (“Grupos protectores en síntesis orgánica”) (Wiley-Interscience)) o un procedimiento similar al mismo.

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



10

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

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

15 (Etapa 12)

La reacción de cloración del compuesto (IIIa) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (IIIa) con un agente de cloración en un disolvente. Como disolvente se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; acetonitrilo; y acetato de etilo. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

20

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

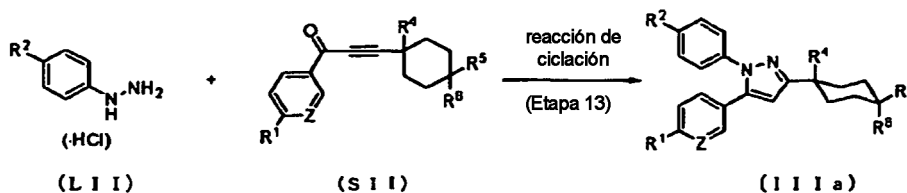
25 La cantidad de agente de cloración a utilizar es, de manera preferente, de 0,5 a 2 moles, de manera más preferente, de 0,8 a 1,2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (IIIa).

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

30

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

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



40

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

El compuesto (IIIa) se puede obtener mediante ciclación del compuesto (LII) con el compuesto (SII). Como compuesto (LII), se puede utilizar un compuesto disponible comercialmente, o puede sintetizarse según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

45 (Etapa 13)

La reacción de ciclación del compuesto (LII) con el compuesto (SII) se realiza generalmente en un disolvente seleccionado de manera adecuada que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; benceno; tolueno; ácido acético; y agua. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

50

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

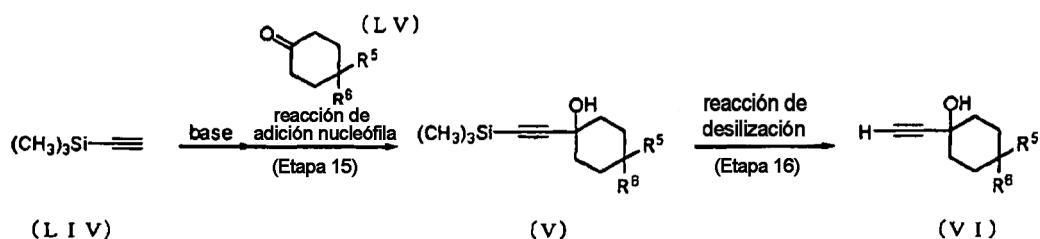
5 En la reacción de ciclación, se puede utilizar un catalizador, y entre los ejemplos del catalizador se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina; ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético.

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

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

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

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



20

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

25 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 comercialmente, o pueden sintetizarse según procedimientos evidentes para los expertos en la materia.

(Etapa 15)

30 La reacción entre el compuesto (LIV) y el compuesto (LV) se realiza generalmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y, como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

35

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.

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

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

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

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

(Etapa 16)

55 La reacción de solvolisis se realiza generalmente en un disolvente en presencia de una base; y, como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; y agua. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

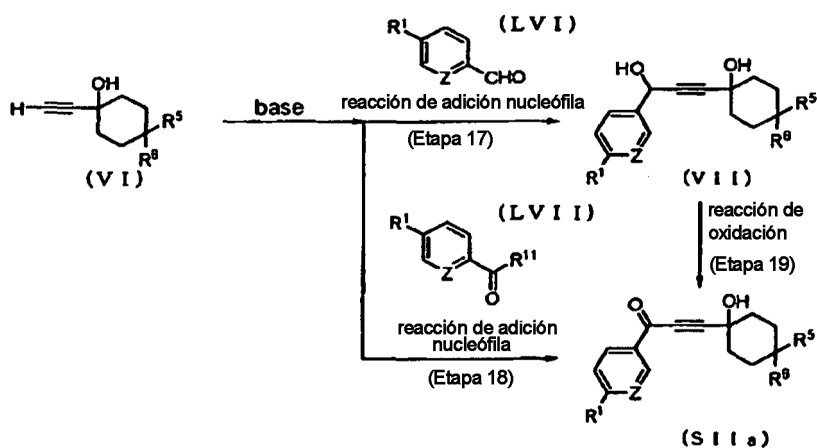
Entre los ejemplos de la base se incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

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

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

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

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



15 [en el 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 definidos anteriormente.]

20 El compuesto (SIIa) se puede obtener mediante oxidación del 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 comercialmente, o pueden sintetizarse según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

(Etapa 17 y etapa 18)

30 La reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (LVI) o el compuesto (LVII) se realiza generalmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y, como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

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

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

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

45 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, de manera preferente, de -78°C a 150°C, de manera más preferente, 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, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

5 (Etapa 19)

La reacción de oxidación del compuesto (VII) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un agente oxidante en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben 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 alquil nitrilos, tales como acetonitrilo; ácido trifluoroacético; piridina; acetona; y similares. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

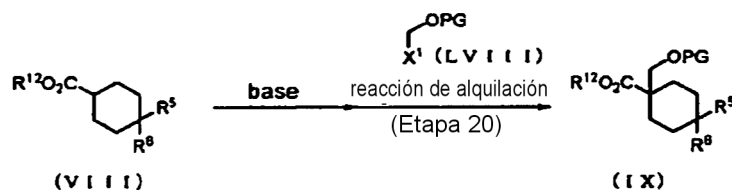
15 Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles comercialmente, tales como dióxido de manganeso, trióxido de azufre-piridina, sulfóxido de dimetilo activado y reactivo de Dess-Martin.

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

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

25 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, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 1 hora a 24 horas.

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



30 [en el 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 definidos anteriormente.]

35 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 comercialmente, o pueden sintetizarse según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

40 (Etapa 20)

La reacción entre el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) se realiza generalmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y, como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto 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.

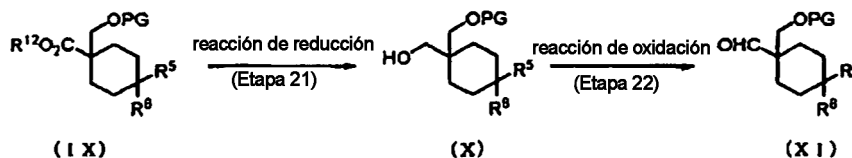
50 La cantidad de base a utilizar es, de manera preferente, de 0,8 a 4 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (VIII).

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

La temperatura de reacción de la reacción entre el compuesto (VIII) y el compuesto (LVIII) es, de manera preferente, de -78°C a 150°C, de manera más preferente, de 0 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, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

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



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

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

(Etapa 21)

15 La reacción de reducción del compuesto (IX) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (IX) con un agente reductor en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter; y alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

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

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

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

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

35 (Etapa 22)

40 La reacción de oxidación del compuesto (X) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (X) con un agente oxidante en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen ácido trifluoroacético; piridina; acetona; hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquil nitrilos, tales como acetonitrilo. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

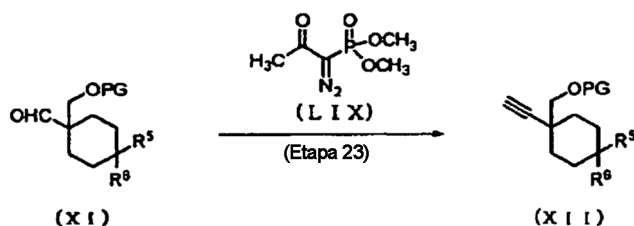
45 Entre los ejemplos del agente oxidante se incluyen reactivos disponibles comercialmente, tales como trióxido de azufre-piridina, sulfóxido de dimetilo activado y reactivo de Dess-Martin.

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

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

55 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, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 1 hora a 24 horas.

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



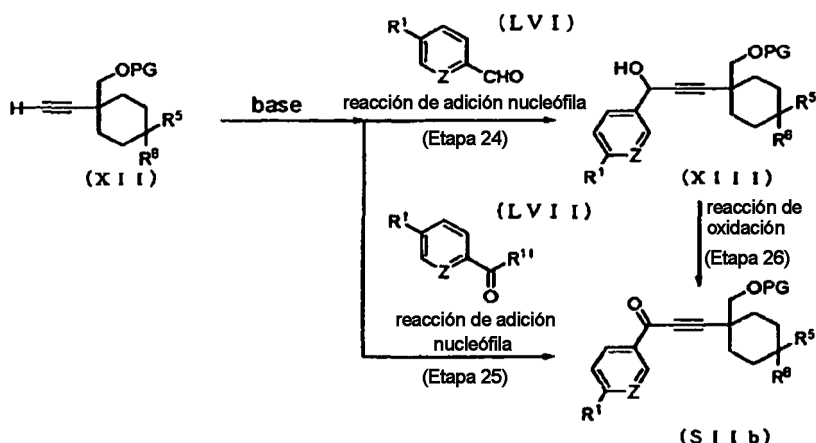
[en el que los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente.]

5 (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 descrito en un documento de la técnica anterior (Tetrahedron Letters, 2006, volumen 47, págs. 1729-1731) o un procedimiento similar al mismo.

10

(Procedimiento de producción 16: procedimiento de producción del compuesto Intermedio (SIIb))



15

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

El compuesto (SIIb) se puede obtener mediante oxidación del compuesto (XIII) que se ha obtenido haciendo reaccionar el compuesto (XII) y el compuesto (LVI). El compuesto (SIIb) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XII) y el compuesto (LVII). Como compuesto (LVI) y compuesto (LVII), se pueden utilizar compuestos disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse según un procedimiento obvio para los expertos en la materia.

20

(Etapa 24 y etapa 25)

25

La reacción de adición nucleófila del compuesto (XII) se realiza generalmente en un disolvente anhidro en presencia de una base; y, como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter y dietil éter. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

30

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.

35

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

40

La cantidad de compuesto (LVI) a utilizar en la etapa 24 o de compuesto (LVII) a utilizar en la etapa 25 es, de manera preferente, de 0,8 a 5 moles, de manera más preferente, de 0,9 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (XII).

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

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

5 (Etapa 26)

10 La reacción de oxidación del compuesto (XIII) se realiza generalmente haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con un agente oxidante en un disolvente. Como disolvente, se selecciona de manera adecuada un disolvente que no inhibe la reacción. Entre los ejemplos de disolventes que no inhiben la reacción se incluyen ácido trifluoroacético; piridina; acetona; hidrocarburos, tales como octano, hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y alquil nitrilos, tales como acetonitrilo. También se puede utilizar como disolvente un disolvente mixto de los mismos.

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

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

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

25 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, de manera preferente, de 5 minutos a 72 horas, de manera más preferente, de 1 hora a 24 horas.

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

35 Un producto farmacéutico que comprende el compuesto (I) muestra un efecto terapéutico excelente sobre la fibromialgia también en los casos en los que se administra a un mamífero no humano. Entre los ejemplos de mamífero no humano se incluyen ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja y mono.

Como modo de administración del compuesto (I), el compuesto (I) se puede administrar por vía oral o parenteral tal como está o después de mezclarlo con un portador o portadores farmacéuticamente aceptables.

40 En los casos en los que una formulación que comprende el compuesto (I) se administra por vía oral, 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.

50 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 habitualmente utilizado en el campo de la formulación de productos farmacéuticos. En este caso, la formulación se puede producir de manera que un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un 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 están contenidos en la misma, según se requiera.

60 La preparación de un comprimido que comprende el compuesto (I) se puede llevar a cabo de manera que un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y/o similares están contenidos en el mismo; y la preparación de una píldora o un gránulo se puede llevar a cabo de manera que un excipiente, un aglutinante, un disgregante y/o similares están contenidos en los mismos. La preparación de un polvo o una cápsula se puede llevar a cabo de manera que un excipiente y/o similar están contenidos en los mismos; la preparación de un jarabe se puede llevar a cabo de manera que un edulcorante y/o similares están contenidos en el mismo; y la preparación de una emulsión o una suspensión se puede llevar a cabo de manera que un agente surfactante, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares están contenidos en las mismas.

65

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

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

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

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

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

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

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

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

25 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 producto aromático, un corrector, un estabilizante, un espesante y/o similares que se utilizan habitualmente en el campo de la formulación de productos farmacéuticos.

30 La dosis diaria de la formulación varía dependiendo de las condiciones y el peso corporal del paciente, el tipo de compuesto, la vía de administración y/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 una solución para inyección, la administración se lleve a cabo en una cantidad de 0,01 a 100 mg por 1 kg de peso corporal por inyección intravenosa.

35 El compuesto (I) se puede administrar de forma simultánea con una mezcla con uno o más de otros fármacos o se puede formular como dicha mezcla. Entre los ejemplos de dicho otro fármaco mencionado anteriormente se incluyen agonistas de receptores opioides, tales como morfina y tramadol; antidepresivos, tales como amitriptilina, duloxetina y milnaciprán; agentes contra la ansiedad, tales como alprazolam; anticonvulsivos, tales como carbamazepina; anestésicos locales, tales como lidocaína; agentes para el sistema simpático, tales como adrenalina; antagonistas de receptores de NMDA, tales como ketamina; inhibidores de GABA transaminasa, tales como valproato de sodio; bloqueadores de los canales de calcio, tales como pregabalina; antagonistas de los receptores de serotonina, tales como la risperidona; potenciadores de la función del receptor de GABA, tales como diazepam; agentes antiinflamatorios, tales como diclofenac; potenciadores de sistemas inhibidores descendentes del dolor, tales como neurotropina; agentes terapéuticos para los trastornos del sueño, tales como oxibato de sodio; agonistas de los receptores de dopamina, tales como pramipexol y similares.

50 El término "fibromialgia" se refiere a un síntoma o síntomas diagnosticados como fibromialgia por un médico especialista. En general, el diagnóstico por un médico especialista se realiza en referencia a los criterios del American College of Rheumatology ("Colegio americano de reumatología").

EJEMPLOS

55 La presente invención se describirá en la práctica a continuación a modo de ejemplos de la misma, pero la presente invención no se limita a los mismos.

(Efectos sobre un modelo de rata con fibromialgia)

60 En los experimentos, se utilizaron de 5 a 6 ratas SD macho de 6 a 7 semanas de vida para un grupo experimental. Se inyectaron dos veces cien microlitros de solución salina fisiológica ácida con pH de 4,0 (tomando el día de inicio de la administración de la solución salina fisiológica ácida como el día 1, la administración se llevó a cabo una vez en el día 1 y una vez en el día 6) al músculo gastrocnemio de la extremidad posterior derecha de cada rata anestesiada para preparar un modelo de rata con fibromialgia (Sluka y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, volumen 302, pág. 1146; Nagakura y otros, Pain, 2009, volumen 146, pág. 26; Sluka y otros, Pain, 2009, volumen 65 146, pág. 3), que se consideró para reflejar los síntomas clínicos de la fibromialgia en base a sus características

farmacológicas y, de este modo, se utilizó de manera amplia en estudios básicos de fibromialgia. De la misma manera, se administró solución salina fisiológica al grupo de control.

5 Para la medición de la alodinia observada en un modelo de rata con fibromialgia, se determinó el umbral de retirada al 50% (g) utilizando filamentos de von Frey según el procedimiento descrito en una referencia de la técnica anterior (Chaplan y otros, J. Neurosci. Methods, 1994, volumen 53, pág. 55). En el día 7, se midió la alodinia antes de la administración oral del compuesto de prueba como Pre, y 1, 2 y 3 horas después de la administración oral del compuesto de prueba. Las ratas que desarrollaron alodinia al recibir la inyección intramuscular de solución salina fisiológica ácida se utilizaron como modelo de rata con fibromialgia para evaluar el efecto analgésico del compuesto de prueba. El término "ratas que desarrollaron alodinia" significa en el presente documento que las ratas que mostraban un umbral de retirada al 50% (g) (el valor promedio de las patas traseras derecha e izquierda) de 6 g o menos. La pregabalina se utilizó como control positivo.

15 El compuesto 3, que se incluye en el compuesto (I), se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5% (en lo sucesivo como "MC al 0,5%") hasta una concentración de 5 mg/ml o 10 mg/ml, y se administró por vía oral a un volumen de administración de 1 ml por 1 kg de peso corporal. La pregabalina se suspendió en MC al 0,5% a una concentración de 10 mg/ml y se administró por vía oral a un volumen de administración de 1 ml por 1 kg de peso corporal. El grupo de vehículo recibió la administración oral de MC al 0,5%. El procesamiento estadístico se realizó mediante la prueba t no apareada multigrupo (ajustada por Dunnett).

20 Los resultados se muestran en la figura 1. El eje horizontal muestra el tiempo antes de la administración oral del compuesto de prueba (Pre) o el tiempo transcurrido desde la administración oral, y el eje vertical muestra el umbral de retirada al 50% (g) (el valor promedio de las patas traseras derecha e izquierda) (media \pm error estándar, N = 5 a 6). Los asteriscos en la figura indican una significación estadística (*: $p < 0,05$) del grupo de vehículo del modelo de rata con fibromialgia (grupo de "Vehículo con solución salina ácida" en la figura).

25 De manera similar al control positivo de la administración oral de pregabalina 10 mg/ml, la administración oral de compuesto 3 a 5 mg/kg o 10 mg/kg mejoró de manera significativa la alodinia observada en el modelo de rata con fibromialgia en comparación con el grupo de vehículo, lo que indica que el compuesto (I), que tiene un esqueleto de ciclohexano, es eficaz contra la fibromialgia.

(Efectos contra el dolor nociceptivo)

35 Como ejemplo de referencia, se utilizó el modelo de ratón con retorcimiento por ácido acético, mediante el cual se puede evaluar el dolor nociceptivo, para evaluar el efecto analgésico del compuesto (I).

40 Se mantuvieron en ayunas ratones ddY macho de 5 a 6 semanas de vida durante 16 horas, mientras se les permitía beber libremente agua, y se les administraron por vía oral soluciones del compuesto de prueba o vehículo del mismo (10 ml/kg). Se utilizó dimetil sulfóxido (en lo sucesivo como "DMSO"):Tween80:agua destilada (1:1:8) o hidroxipropil- β -ciclodextrina (en lo sucesivo como "HP- β -CD") al 27% como vehículo de las soluciones del compuesto de prueba. Cuarenta y cinco minutos después de la administración, se administró por vía intraperitoneal una solución de ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) para inducir respuestas de retorcimiento (es decir, el comportamiento para estirar el cuerpo y/o doblar el cuerpo hacia atrás). Se contó el número de respuestas de retorcimiento observadas durante 10 minutos desde 10 minutos después de la administración de solución de ácido acético, que se tomó como indicador del dolor.

45 Tomando el número promedio de respuestas de retorcimiento del grupo de vehículo como el 100%, se expresó la dosis de un compuesto de prueba mediante la cual la respuesta se inhibió en un 50% como "DE₅₀". Los resultados se muestran en la tabla 3.

50

[Tabla 3]

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)	Vehículo
1	3,78	A
2	1,80	A
3	1,40	A
4	1,95	A
5	7,97	B
9	9,92	B
10	0,54	B
11	1,37	B
12	1,77	B
13	5,36	B
14	1,44	B
15	6,07	B
16	1,19	B
41*	3,02	A
43*	7,32	B
46*	9,65	B
48	5,27	B
49	2,69	B
51	4,69	B
53	3,77	A
54	3,73	B
55	0,41	B
58	1,58	A

* Estos compuestos no forman parte de la presente invención. Vehículo A es DMSO:Tween80:agua destilada = 1:1:8; vehículo B es HP-β-CD al 27%

Los compuestos enumerados en la tabla 3 inhibieron la respuesta de retorcimiento en el modelo de ratón con retorcimiento por ácido acético, lo que indica que el compuesto (I) tiene un efecto analgésico sobre el dolor nociceptivo.

5

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

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

10

Se prepararon modelos de ratón con ligadura parcial del nervio ciático según el procedimiento de Seltzer (Malmberg y otros, Pain, 1998, volumen 76, pág. 215-222). Se anestesiaron ratones ICR macho de 5 semanas de vida con pentobarbital sódico (70 mg/kg, i.p.), y, a continuación, se expuso el nervio ciático en la región femoral de la extremidad posterior derecha de cada ratón, y el nervio ciático se ligó fuertemente por triplicado con sutura de seda de 8-0 (NATSUME SEISAKUSHO) bajo el microscopio, de manera que sólo la mitad del grosor del nervio quedaba atrapado en la ligadura, cuyos ratones se utilizaron como grupo de ligadura. Los ratones cuyos nervios ciáticos fueron expuestos, pero no ligados, se utilizaron como grupo de cirugía simulada.

15

20

La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo como "prueba de von Frey") se llevó a cabo de la siguiente manera. Se acondicionaron los ratones, como mínimo, durante 1 hora en una jaula de acrílico para la medición (NATSUME SEISAKUSHO) colocada en una red de alambres. A continuación, utilizando un filamento (North Coast Medical, Inc. CA, EE.UU.) que ejerció una presión de 0,16 g, se sometieron los ratones a estímulos táctiles

5 mecánicos mediante la aplicación del filamento sobre la superficie plantar de ambas patas traseras 3 veces, cada una durante 3 segundos, con un intervalo de 3 segundos. Se anotó la respuesta de retirada observada durante cada estímulo táctil mecánico (0, sin respuesta; 1, mostraron una respuesta de retirada lenta y/o leve en respuesta a la estimulación; 2, mostraron una respuesta de retirada rápida sin encogerse (agitar las patas de forma rápida y continua), ni lamerse (lamer las patas) en respuesta a la estimulación; 3, mostraron una respuesta de retirada rápida con encogimiento y/o lametones), y se utilizó el total de las puntuaciones obtenidas en pruebas por triplicado (en lo sucesivo como "puntuación total") como indicador del dolor.

10 Siete días después de la ligadura del nervio ciático, se administraron por vía oral a los ratones compuestos de prueba. Antes de la administración oral de los compuestos de prueba, se llevó a cabo la prueba de von Frey para dividir los animales del grupo de ligadura en grupos de vehículo y grupos administrados con compuestos de prueba, de manera que se igualaron las sumas de las puntuaciones totales de los grupos. Los ratones de los grupos de cirugía simulada, los grupos de vehículo y los grupos administrados con compuestos de prueba 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 prueba, y se utilizaron las puntuaciones obtenidas como indicador del efecto analgésico. Como vehículo de la solución o suspensión del compuesto de prueba, se utilizaron DMSO:Tween80:agua destilada (1:1:8), HP- β -CD al 27% o MC al 0,5%.

20 Los resultados obtenidos 1 hora después de la administración oral de vehículos y compuestos de prueba se muestran en la tabla 4. Para la evaluación de la eficacia del fármaco, los datos se procesaron estadísticamente mediante una prueba p no apareada multigrupo (ajustada por Dunnett), tomando el grupo de vehículo de cada tiempo de medición como control.

[Tabla 4]

Compuesto	Dosis (mg/kg) (n = 5-6)	Puntuación total de von Frey de 1 hora después de la administración oral (media ± E.E.)		Mejora de la puntuación %	Vehículo
		Grupo de cirugía simulada	Grupo de vehículo		
2	0,3	1,0 ± 0,5	5,5 ± 0,3	104	B
3	0,3	0,2 ± 0,2	6,0 ± 0,3	83	A
8	10	0,8 ± 0,2	5,4 ± 0,4	70	A
9	10	0,2 ± 0,2	4,6 ± 0,5	66	A
10	1	0,4 ± 0,4	5,4 ± 0,5	78	B
16	1	0,4 ± 0,2	4,8 ± 0,4	57	C
43*	10	0,8 ± 0,2	5,4 ± 0,4	100	A
54	10	0,4 ± 0,2	5,0 ± 0,3	83	A
55	3	0,4 ± 0,2	4,8 ± 0,4	93	B

* no forma parte de la presente invención
 El vehículo A es DMSO; Tween80; agua destilada = 1:1:8; el vehículo B es HP-β-CD al 27%; y el vehículo C es MC al 0,5%
Mejora de la puntuación = 100 - ([valor promedio de las puntuaciones totales del grupo administrado con el compuesto de prueba] - [valor promedio de las puntuaciones totales del grupo de cirugía simulada]) / ([valor promedio de las puntuaciones totales del grupo de vehículo] - [valor promedio de las puntuaciones totales del grupo de cirugía simulada]) x 100

Los compuestos enumerados en la tabla 4 disminuyeron todos de manera significativa las puntuaciones totales en las pruebas de von Frey llevadas a cabo utilizando el modelo de ratón con ligadura parcial del nervio ciático (un nivel de significancia inferior al 5%), lo que indica que el compuesto (I), que tienen un esqueleto de ciclohexano, es eficaz contra el dolor neuropático.

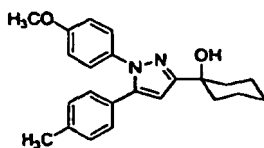
A continuación, se describen procedimientos de síntesis del compuesto (I) y materiales de partida e intermedios de los mismos. Los que se utilizan en la síntesis de productos intermedios, pero cuyo procedimiento de síntesis no se describe a continuación, son compuestos disponibles comercialmente.

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

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

(Compuesto 1)

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

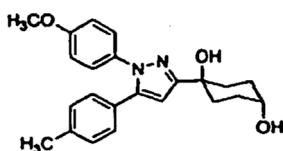


mediante el siguiente procedimiento.

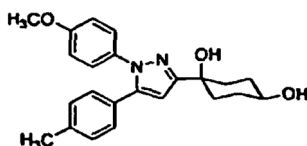
Se añadió trietilamina (258 μ l, 1,88 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (165 mg, 0,944 mmol) en etanol (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se añadió a una solución de 3-(1-hidroxiciclohexil)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona (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 la extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 1 (141 mg, 0,389 mmoles, 44%) como un producto amorfo amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,31-1,42 (1H, m), 1,54-2,03 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,52 (1H, br), 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, se sintetizó el 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexano-*trans*-1,4-diol:



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



mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió borohidruro sódico (804 mg, 21,3 mmol) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 2 (1,66 g, 4,39 mmoles, 21%) y el compuesto 3 (4,85 g, 12,8 mmoles, 60%) como un sólido de color blanco, respectivamente.

Compuesto 2: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, 1,369, 1251, 1032, 1001, 832.

ESI-MS: *m/z* = 379 (M+H)⁺

Pf 151-153°C

Anal. calculado para C₂₃H₂₆N₂O₃: C, 72,99; H, 6,92; N, 7,40, encontrado: C, 72,97; H, 6,92; N, 7,34.

Compuesto 3: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (1H, s), 1,81-1,99 (6H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,56 (1H, s), 3,70-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,09 (4H, s), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

IR (KBr, cm⁻¹): 3303, 2918, 1517, 1442, 1366, 1248, 1063, 1026, 837, 807.

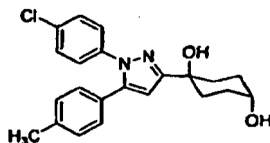
ESI-MS: *m/z* = 379 (M+H)⁺

Pf 164-166°C

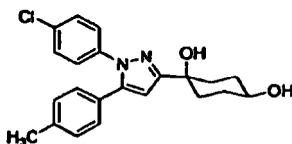
Anal. calculado para C₂₃H₂₆N₂O₃: C, 72,99; H, 6,92; N, 7,40, encontrado: C, 72,87; H, 6,86; N, 7,22.

(Compuesto 5 y compuesto 22)

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



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



mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió borohidruro sódico (53 mg, 1,40 mmol) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-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 una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 5 (114 mg, 0,298 mmoles, 22%) y el compuesto 22 (360 mg, 0,940 mmoles, 70%) como un sólido de color blanco, respectivamente.

Compuesto 5: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (1H, br), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,51 (1H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,10 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,22-7,30 (4H, m).

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

ESI-MS: *m/z* = 383 (M+H)⁺

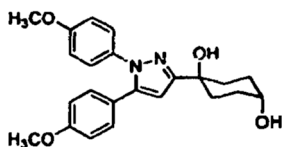
Compuesto 22: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (1H, br), 1,80-1,99 (6H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,51 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 6,39 (1H, s), 7,09 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

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

ESI-MS: *m/z* = 365 (M-OH)⁺

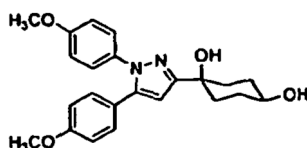
(Compuesto 6 y compuesto 8)

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



5

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



10

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-hidroxi-ciclohexan-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 capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" para separar los componentes poco polares y los componentes muy polares. Los componentes poco polares se purificaron mediante

15

20

25

recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1) para obtener el compuesto 6 (79 mg, 0,20 mmoles, 14%) como un cristal blanco. Los componentes muy polares se purificaron mediante recristalización (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1) para obtener el compuesto 8 (186 mg, 0,471 mmoles, 34%) como un cristal blanco.

Compuesto 6: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,55 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,02-4,08 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,82

30

(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 (M+H)⁺

35

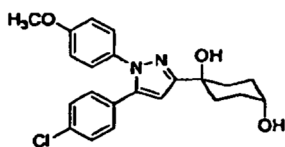
Compuesto 8: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 1,79-2,55 (8H, m), 2,55 (1H, s), 3,69-3,78 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,81 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz)

40

IR (KBr, cm⁻¹): 3385, 1613, 1517, 1503, 1250, 1064, 1031, 970, 835.
ESI-MS: *m/z* = 395 (M+H)⁺

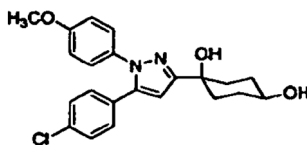
(Compuesto 7 y compuesto 21)

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



45

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



45

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)-1*H*-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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 7 (131 mg, 0,328 mmoles, 21%) y el compuesto 21 (291 mg, 0,730 mmoles, 47%) como un sólido de color blanco, respectivamente.

Compuesto 7: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,50 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,84-6,87 (2H, m), 7,14 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,26-7,28 (2H, m).

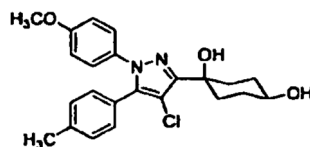
ESI-MS: *m/z* = 399 (M+H)⁺

Compuesto 21: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 1,82-2,09 (8H, m), 2,49 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,85-6,87 (2H, m), 7,13 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,25-7,27 (2H, m)

ESI-MS: *m/z* = 399 (M+H)⁺

(Compuesto 9)

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



mediante el siguiente procedimiento.

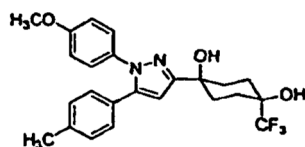
Se añadió carbonato de potasio (102 mg, 0,736 mmol) a una solución de acetato de 4-(4-cloro-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-*c*-4-hidroxi-ciclohexan-*r*-1-ilo (intermedio 81) (67 mg, 0,147 mmol) en metanol (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.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

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (1H, s), 1,83-2,05 (6H, m), 2,21-2,23 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,04 (1H, s), 3,76-3,79 (4H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 7,11-7,16 (6H, m)

ESI-MS: *m/z* = 395,397 (M-OH)⁺

(Compuesto 10)

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



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 μl, 3,62 mmol) a 0°C. A continuación, se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, solución 1 M en tetrahidrofurano) (362 μl, 0,36 mmol) gota a gota a la misma, 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 10 (410 mg, 0,92 mmoles, 56%) como un sólido blanco.

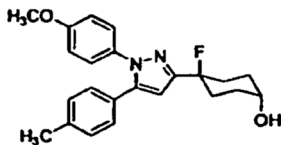
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60 (1H, s), 1,87-2,02 (4H, m), 2,09-2,02 (2H, m), 2,34-2,40 (6H, m), 3,82 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08-7,11 (4H, m), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

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

ESI-MS: *m/z* = 447 (M+H)⁺

(Compuesto 11)

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



mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió Deoxofluor® (48 µl, 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 1M y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo.

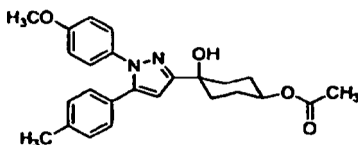
Se añadió carbonato de potasio (164 mg, 1,18 mmol) a una solución del residuo obtenido en metanol (2,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo.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

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (M+H)⁺

(Compuesto 12)

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



mediante el siguiente procedimiento.

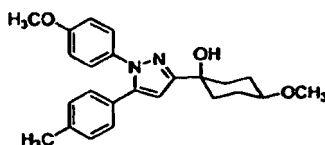
Se añadieron anhídrido acético (0,312 ml, 3,30 mmol), piridina (0,267 ml, 3,30 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (16,1 mg, 0,132 mmol) a una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (500 mg, 1,32 mmol) en diclorometano (4,4 ml) y la mezcla 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 12 (556 mg, 1,32 mmoles, cuant.) como un producto amorfo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,89-2,08 (11H, m), 2,34 (3H, s), 2,64 (1H, s), 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 (M+H)⁺

(Compuesto 13)

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



mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió carbonato de potasio (197 mg, 1,42 mmol) a una solución de acetato de *c*-4-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 13 (102 mg, 0,260 mmoles, 91%) como un producto amorfo blanco.

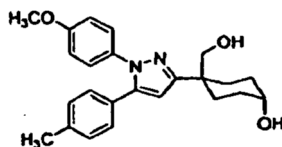
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,88 (2H, m), 1,90-1,99 (4H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,49 (1H, s), 3,24-3,32 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,09 (4H, s), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 2937, 1516, 1443, 1369, 1300, 1249, 1171, 1099, 1030, 968, 834, 801.

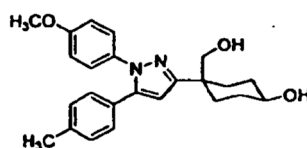
ESI-MS: *m/z* = 393 (M+H)⁺

15 (Compuesto 14 y compuesto 20)

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



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



25 mediante el siguiente procedimiento.

30 Se añadió borohidruro sódico (30,4 mg, 0,804 mmol) a una solución de 4-(benciloximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo.

35 A una solución del residuo obtenido en metanol (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 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice amina, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 14 (51,6 mg, 0,131 mmoles, 16%) como un sólido blanco y el compuesto 20 (164 mg, 0,418 mmoles, 52%) como un producto amorfo blanco.

40 Compuesto 14: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (1H, br), 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).

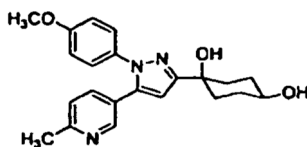
ESI-MS: *m/z* = 393 (M+H)⁺

45 Compuesto 20: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (1H, d, 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)⁺

50 (Compuesto 15)

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



mediante el siguiente procedimiento.

5 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 ácido clorhídrico 1 M a la misma. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido de extracción de la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener el compuesto 15 (30,6 mg, 0,81 mmoles, 28%) como un sólido blanco.

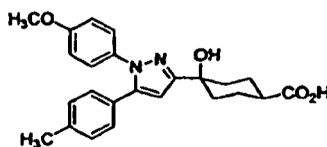
10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,59 (1H, br), 1,81-2,00 (6H, m), 2,05-2,08 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,61 (1H, s), 3,71-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,0$ Hz)

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3444, 2933, 2858, 1516, 1249, 1067, 968, 839.

ESI-MS: $m/z = 380$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 16)

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



mediante el siguiente procedimiento.

25 Se añadieron agua destilada (0,8 ml) y 2-metil-2-buteno (101 μl , 0,96 mmol) a una solución de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-*cis*-ciclohexan-*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 dihidrogenofosfato de sodio (42,1 mg, 0,35 mmol) y clorito de sodio (72,3 mg, 0,80 mmol) y la mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y, a continuación, se enfrió en hielo hasta 0°C. A continuación, se añadió a la misma una solución acuosa de tiosulfato de sodio 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 16 (116,6 mg, 0,29 mmoles, 93%) como un sólido blanco.

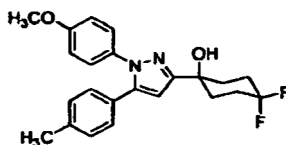
30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,87-2,11 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,40-2,43 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J = 9,2$ Hz)

35 IR (KBr, cm^{-1}): 3523, 2928, 1706, 1517, 1252, 831.

40 ESI-MS: $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Compuesto 17)

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



mediante el siguiente procedimiento.

50 A una solución de acetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-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 μl ,

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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo.

5 A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (193 μ l) y metanol (386 μ l), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 17 (41,0 mg, 0,103 mmoles, 39%) como un sólido blanco.

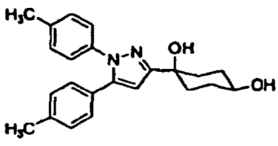
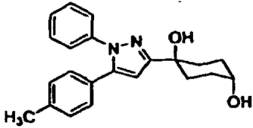
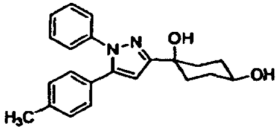
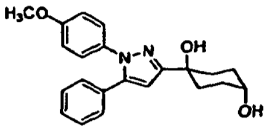
10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,01-2,31 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,77 (1H, s), 3,81 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (4H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). ESI-MS: $m/z = 399$ (M+H) $^+$

15 Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los compuestos 2 y 3 descritos anteriormente.

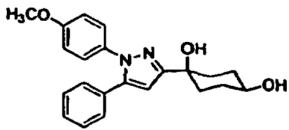
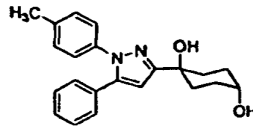
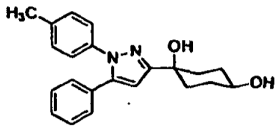
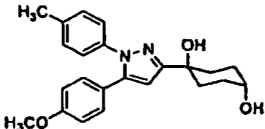
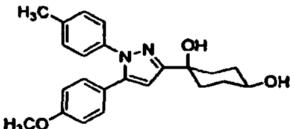
[Tabla 5-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
18		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (1H, s), 1.67-1.71 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.0-2.11 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.49 (1H, s), 3.83 (3H, s), 4.07 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.2$ 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		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (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: $m/z = 403$ +
25		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (1H, brs), 1.64-1.72 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.59 (1H, s), 4.02-4.07 (1H, m), 6.43 (1H, s), 7.09-7.11 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ 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) $^+$

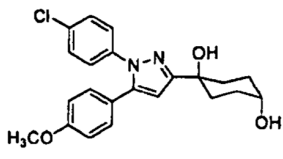
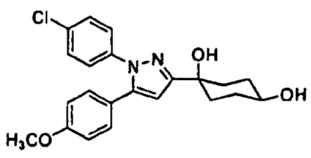
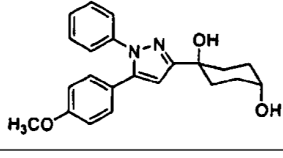
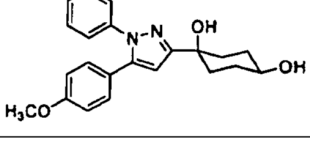
[Table 5-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
28		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (1H, brs), 1.80-1.99 (6H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.61 (1H, s), 3.70-3.78 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.08-7.12 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ 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		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (1H, brs), 1.64-1.73 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.62 (1H, s), 4.02-4.08 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.08-7.14 (4H, m), 7.26-7.36 (5H, m). IR (KBr, cm^{-1}): 3337, 2920, 1599, 1506, 1437, 1366, 1005, 810, 765, 596. ESI-MS: $m/z = 349$ (M+H) $^+$
30		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (1H, brs), 1.80-2.00 (6H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.60 (1H, s), 3.70-3.79 (1H, m), 6.40 (1H, s), 7.08-7.12 (4H, m), 7.27-7.35 (5H, m). IR (KBr, cm^{-1}): 3374, 2919, 1596, 1505, 1440, 1361, 1217, 1112, 1064, 1044, 1019, 973, 886, 819, 799, 771, 693. ESI-MS: $m/z = 331$ (M-OH) $^+$
31		$^1\text{H-RMN}$ (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: $m/z = 365$ (M+H) $^+$

[Tabla 5-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
32		$^1\text{H-RMN}$ (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: $m/z = 365$ (M+H) $^+$
33		$^1\text{H-RMN}$ (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: $m/z = 349$ (M+H) $^+$
34		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79-2.00 (6H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.57 (1H, s), 3.70-3.79 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27-7.31 (3H, m), 7.19-7.23 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 349$ (M+H) $^+$
35		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (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).

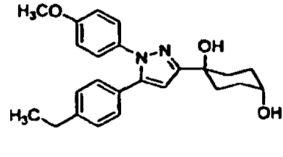
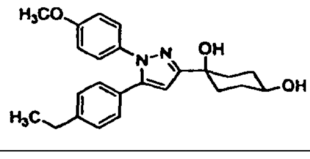
[Tabla 5-4]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
37		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (1H, s), 1.62-1.72 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 2.57 (1H, s), 3.82 (3H, s), 4.02-4.06 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ 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: $m/z = 399$ (M+H) ⁺
38		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79-1.99 (6H, m), 2.03-2.07 (3H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ 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: $m/z = 399$ (M+H) ⁺
39		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (1H, s), 1.64-1.74 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.58 (1H, s), 3.81 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28-7.37 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 365$
40		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (1H, s), 1.79-1.99 (6H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 2.59 (1H, s), 3.70-3.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27-7.36 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 365$ (M+H) ⁺

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los compuestos 2 y 3 descritos anteriormente.

5

[Tabla 6-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
47		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.33 (1H, br), 1.64-1.73 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.55 (1H, s), 2.63 (2H, q, $J = 7.6$ 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		$^1\text{H-RMN}$ (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, q, $J = 7.6$ 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 6-2]

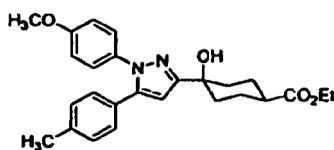
Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
49		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (1H, br), 1.6 5-1.82 (4H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.30-2.39 (5H, m), 2.43 (1H, s), 4.03-4.11 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.10-7.19 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 374$ (M+H) ⁺
50		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (1H, br), 1.8 1-2.07 (8H, m), 2.38 (3H, s), 2.45 (1H, br), 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		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (1H, br), 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) ⁺

[Tabla 6-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Datos del compuesto
53		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (1H, br), 1.65-1.72 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.30-2.39 (5H, m), 2.48 (1H, br), 3.89 (3H, s), 4.02-4.08 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.93-7.02 (1H, m), 7.08-7.15 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 397$ (M+H) ⁺
54		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (1H, br), 1.80-2.08 (8H, m), 2.35 (3H, s), 2.48 (1H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.06-7.14 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 397$ (M+H) ⁺
55		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63-1.84 (4H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.31-2.41 (2H, m), 2.51 (1H, br), 3.82 (3H, s), 4.03-4.08 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.84-6.90 (4H, m), 7.08 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.23 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 397$ (M+H) ⁺
56		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 1.81-2.08 (8H, m), 2.25 (3H, d, $J = 1.6$ 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, $J = 7.6$ Hz), 7.17-7.24 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 397$ (M+H) ⁺

5 (Compuesto 58)

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



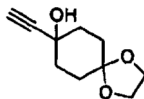
mediante el siguiente procedimiento.

- 5 Se añadieron carbonato de potasio (41,4 mg, 0,3 mmol) y yoduro de etilo (24,8 μ l, 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 una solución acuosa saturada de cloruro sódico a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 58 (44,1 mg, 0,10 mmoles, 97%) como un producto amorfo blanco.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,85-2,09 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,34-2,41 (1H, m), 2,59 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, c, $J = 6,8$ Hz), 6,38 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09-7,09 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).
- 15 ESI- MS: $m/z = 435$ (M+H)⁺

(Intermedio 1)

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

20



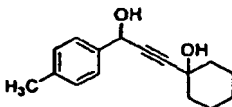
mediante el siguiente procedimiento.

- 25 A una solución de trimetilsililacetileno (27,1 ml, 0,192 mol) en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió *n*-butil litio (una solución en *n*-hexano, 69,3 ml, 0,192 mol) gota a gota a -76°C durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, 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 acuosa saturada de cloruro de amonio y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida.
- 30 Se añadió metanol (320 ml) al residuo para disolverlo y se añadió al mismo carbonato de potasio (55,3 g, 0,400 moles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 1 (29,1 g, 0,160 moles, 100%) como un sólido blanco.
- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,75-2,03 (9H, m), 2,49 (1H, m), 3,95 (4H, s).
- 40 ESI-MS: $m/z = 165$ (M-OH)⁺

(Intermedio 2)

45

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



50 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 (una 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

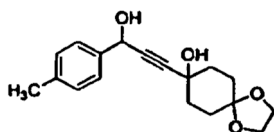
temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió p-tolualdehído (0,52 ml, 4,40 mmol) a -78°C y la solución obtenida se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente con agitación. Se añadieron agua destilada y ácido clorhídrico 1 M se añadieron a la solución de reacción para acidificarla y, a continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 2 (598 mg, 2,44 mmoles, 61%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18-1,30 (1H, m), 1,47-1,74 (7H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,08 (1H, br), 2,22 (1H, br), 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 intermedio 3, se sintetizó el 8-(3-hidroxi-3-(*p*-tolil)propin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



mediante el siguiente procedimiento.

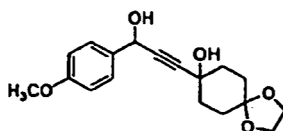
A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 1) (15,0 g, 82,3 mmol) en tetrahidrofurano (165 ml), se añadió *n*-butil litio 2,77 M (una solución en *n*-hexano, 62,4 ml, 172,9 mmol) gota a gota a -72°C durante 25 minutos y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante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

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

ESI-MS: $m/z = 285$ (M-OH)⁺

(Intermedio 4)

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



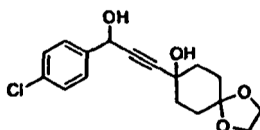
mediante el siguiente procedimiento.

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

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73-1,85 (4H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 2,32 (1H, s), 2,52 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,81 (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 intermedio 5, se sintetizó el 8-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol:



mediante el siguiente procedimiento.

5

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

10

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (4H, m), 1,86-1,90 (4H, m), 3,55 (1H, s), 3,90 (4H, s), 4,03 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 5,41 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,41 (2H, d, 8,3 Hz).

20

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

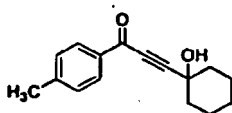
[Tabla 10]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
6		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71-1.84 (4H, m), 1.88-2.03 (4H, m), 2.65-3.31 (2H, m), 3.91 (4H, s), 5.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). ESI-MS: $m/z = 271$ (M-OH) ⁺
7		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (1H, s), 1.75-1.83 (4H, m), 1.95-2.05 (4H, m), 2.62 (1H, s), 3.94 (4H, s), 5.56 (1H, s), 7.64 (4H, s). ESI-MS: $m/z = 339$ (M-OH) ⁺

(Intermedio 8)

25

Como intermedio 8, se sintetizó la 3-(1-hidroxiciclohexil)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona:



30

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 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 8 (534 mg, 2,20 mmoles, 91%) como un producto oleoso de color amarillo pálido.

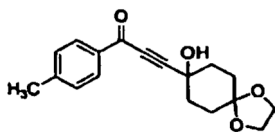
35

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28-1,39 (1H, m), 1,55-1,84 (7H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,23 (1H, br), 2,43 (3H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

(Intermedio 9)

40

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



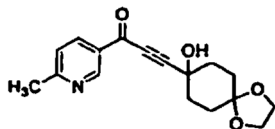
mediante el siguiente procedimiento.

5 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 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 9 (14,3 g, 47,6 mmoles, 82%) como un producto oleoso.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,79-1,85 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,04-2,15 (4H, m), 2,20 (1H, s), 2,43 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,00 (2H, d, *J* = 8,0 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 284 (M-OH)⁺

(Intermedio 10)

15 Como intermedio 10, se sintetizó la 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(6-metilpiridin-3-il)-2-propin-1-ona:



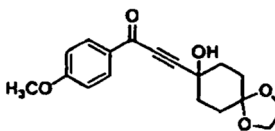
20 mediante el siguiente procedimiento.

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 *n*-butil litio 2,63 M (una solución en *n*-hexano, 2,6 ml, 6,82 mmol) gota a gota a -78°C durante 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la misma una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-6-metilnicotinamida (614,5 mg, 3,41 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota 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 calentar hasta temperatura ambiente y, a continuación, se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 10 (626,3 mg, 2,08 mmoles, 65%) como un sólido de color amarillo pálido.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,76-1,83 (2H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,12-2,19 (2H, m), 2,30 (1H, s), 2,66 (3H, s), 3,97 (4H, s), 7,29 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,22 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz), 9,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 284 (M-OH)⁺

35 (Intermedio 11)

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



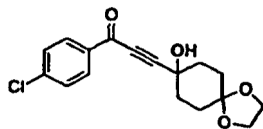
40 mediante el siguiente procedimiento.

45 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 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 11 (5,45 g, 17,2 mmoles, 77%) como un producto oleoso.

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,93 (4H, m), 2,03-2,17 (4H, m), 2,27 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,97 (4H, s), 6,95 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 8,08 (2H, d, *J* = 9,0 Hz).
ESI-MS: *m/z* = 299 (M-OH)⁺

(Intermedio 12)

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



5

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-propin-1-il)-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 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 12 (5,45 g, 17,0 mmoles, 71%) como un producto oleoso.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77-1,94 (4H, m), 2,04-2,19 (4H, m), 2,15 (1H, s), 3,98 (4H, s), 7,47 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,04 (2H, d, *J* = 8,5 Hz).
 ESI-MS: *m/z* = 303 (M-OH)⁺

15

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

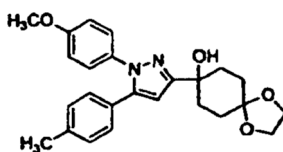
[Tabla 11]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuestoa
13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.78-1.94 (4H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.33 (1H, s), 3.97 (4H, s), 7.49 (2H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.62 (1H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.69 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 269 (M-OH) ⁺
14		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.81-1.84 (2H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.09-2.17 (4H, m), 2.38 (1H, s), 3.98 (4H, s), 7.76 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.21 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz).
15		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.76-1.95 (4H, m), 2.04-2.20 (5H, m), 2.36 (3H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 3.97 (4H, s), 7.31 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.71 (1H, d, <i>J</i> = 10.0 Hz), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 319 (M+H) ⁺
16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75-1.96 (4H, m), 2.03-2.25 (4H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 3.98 (4H, s), 7.77-7.82 (2H, m), 8.16-8.23 (2H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> = 312 (M+H) ⁺
17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (3H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 1.78-1.94 (4H, m), 2.03-2.19 (4H, m), 2.27 (1H, br), 2.72 (2H, q, <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.98 (4H, s), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.03 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz). ESI-MS: <i>m/z</i> = 315 (M+H) ⁺

20

(Intermedio 18)

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



25

mediante el siguiente procedimiento.

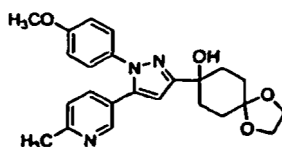
Se añadió trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (7,35 g, 42,1 mmol) en etanol (76,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona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

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, 8,0 Hz), 7,09 (4H, s), 7,21 (2H, d, 8,0 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 421 (M+H)⁺

(Intermedio 19)

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



mediante el siguiente procedimiento.

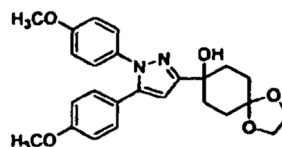
Se añadió trietilamina (286 μl, 2,06 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (359 mg, 2,06 mmol) en etanol (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(6-metilpiridin-3-il)-2-propi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

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72-1,75 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,65 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,96-4,03 (4H, m), 6,47 (1H, s), 6,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 2,2 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 422 (M+H)⁺

(Intermedio 20)

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



mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (470 mg, 2,69 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 5,41 mmol) en etanol (4,5 ml) 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 bajo presión reducida y se añadió agua destilada al residuo, seguido de extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 20 (864 mg, 1,98 mmoles, 88%) como un producto amorfo blanco.

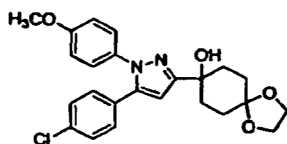
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,77 (2H, m), 1,96-2,26 (6H, m), 2,70 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-4,04 (4H, m), 6,37 (1H, s), 6,81 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, *J* = 8,8 Hz)

ESI-MS: *m/z* = 437 (M+H)⁺

5

(Intermedio 21)

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



10

mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió trietilamina (0,730 ml, 5,24 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (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-dioxaspiro[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. A continuación, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 21 (756 mg, 1,71 mmoles, 79%) como un producto amorfo.

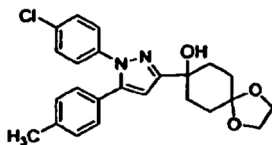
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,69-1,76 (2H, m), 1,97-2,25 (6H, m), 2,66 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,94-4,03 (4H, m), 6,43 (1H, s), 6,85-6,87 (2H, m), 7,13 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,25-7,27 (2H, m).

ESI-MS: *m/z* = 441 (M+H)⁺

25

(Intermedio 22)

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



mediante el siguiente procedimiento.

35

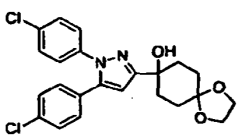
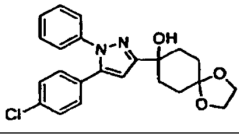
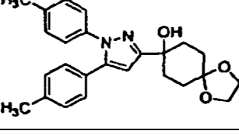
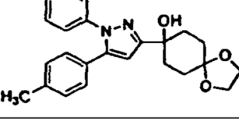
Se añadió trietilamina (5,87 ml, 42,1 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (418 mg, 2,33 mmol) en etanol (4,8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)-2-propin-1-ona (intermedio 9) (698 mg, 2,32 mmol) en etanol (4,7 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 22 (948 mg, 2,23 mmoles, rendimiento: 96%) como un producto amorfo. ¹H-RMN (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). ESI-MS: *m/z* = 407 (M-OH)⁺

45

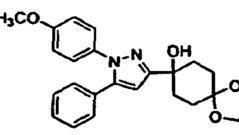
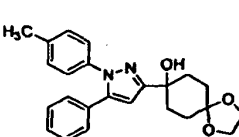
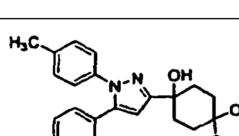
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis de los intermedios 18-22 descritos anteriormente.

50

[Tabla 12-1]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
23		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.76 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 1.96-2.23 (4H, m), 2.63 (1H, s), 3.94-4.03 (4H, m), 6.45 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29-7.32 (4H, m). ESI-MS: $m/z = 445$ (M+H) ⁺
24		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.76 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.68 (1H, s), 3.95-4.02 (4H, m), 6.45 (1H, s), 7.13-7.15 (2H, m), 7.25-7.37 (7H, m). ESI-MS: $m/z = 411$ (M+H) ⁺
25		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.76 (2H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70 (1H, s), 3.95-4.02 (4H, m), 6.40 (1H, s), 7.08-7.11 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). ESI-MS: $m/z = 387$ (M-OH) ⁺
26		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71-1.77 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (1H, s), 3.96-4.03 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.09-7.11 (4H, m), 7.26-7.35 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 373$ (M-OH) ⁺

[Tabla 12-2]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
27		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (2H, m), 1.73 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.10 (2H, td, $J = 3.4, 12.8$ Hz), 2.22 (2H, td, $J = 3.9, 12.4$ 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		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.01 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.10 (2H, td, $J = 3.2$ Hz), 2.22 (2H, td, $J = 3.2, J = 12.4$ Hz), 2.24 (3H, s), 3.96-4.03 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.23 (2H, m), 7.27-7.30 (3H, m). ESI-MS: $m/z = 391$ (M+H) ⁺
29		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 1.99 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.10 (2H, td, $J = 3.2, 12.4$ Hz), 2.21 (2H, td, $J = 3.6, 12.4$ 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: $m/z = 421$ (M+H) ⁺

[Tabla 12-3]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
30		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.01 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.10 (2H, td, $J = 3.2, 12.8$ Hz), 2.21 (2H, td, $J = 3.2, 12.4$ Hz), 2.64 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.95-4.03 (4H, m), 6.40 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz). ESI-MS: $m/z = 441$ (M+H) ⁺
31		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.10 (2H, td, $J = 4.0, 12.8$ Hz), 2.21 (2H, td, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 2.71 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.92-4.03 (4H, m), 6.39 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.22-7.35 (5H, m).
32		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71-1.74 (4H, m), 1.96-2.16 (4H, m), 2.87 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.94-4.01 (4H, m), 6.52 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).
33		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.69-1.76 (2H, m), 1.98-2.26 (6H, m), 2.63 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.69 (1H, br), 3.81 (3H, s), 3.95-4.03 (4H, m), 6.40 (1H, s), 6.82-6.87 (2H, m), 7.12 (4H, s), 7.19-7.24 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 425$ (M+H) ⁺

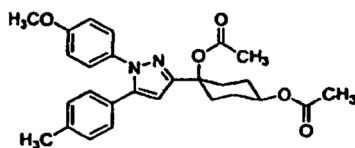
[Tabla 12-4]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
34		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.77 (2H, m), 1.97-2.25 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.94-4.03 (4H, m), 6.40 (1H, s), 6.87 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.07-7.13 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 425$ (M+H) ⁺
35		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.77 (2H, m), 1.97-2.28 (9H, m), 2.64 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.95-4.03 (4H, m), 6.41 (1H, s), 6.83-6.89 (4H, m), 7.08 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.27 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 439$ (M+H) ⁺
36		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.78 (2H, m), 1.97-2.27 (6H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (1H, s), 3.94-4.03 (4H, m), 6.45 (1H, s), 7.09-7.20 (4H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.57-7.62 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 416$ (M+H) ⁺
37		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.76 (2H, m), 1.97-2.26 (6H, m), 2.56 (1H, br), 3.83 (3H, s), 3.94-4.03 (4H, m), 6.52 (1H, s), 6.84-6.90 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 432$ (M+H) ⁺

(Intermedio 38)

5

Como intermedio 38, se sintetizó el diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-cis-1,4-diilo:



mediante el siguiente procedimiento.

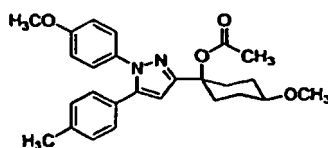
- 5 Se añadió anhídrido acético (0,187 ml, 1,98 mmol), piridina (0,192 ml, 2,38 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmol) a una suspensión de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (compuesto 3) (300 mg, 0,793 mmol) en diclorometano (2,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Una vez más, se añadió a la misma 4-dimetilaminopiridina (48,4 mg, 0,396 mmol) 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 38 (297 mg, 0,642 mmoles, 81%) como un sólido blanco.

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

15 ESI-MS: *m/z* = 463 (M+H)⁺

(Intermedio 39)

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



- 25 mediante el siguiente procedimiento.

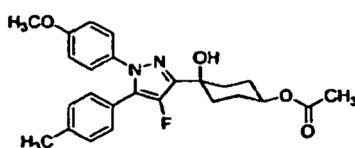
- 30 A una solución de acetato de *c*-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (intermedio 84) (0,150 g, 0,357 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,8 ml), se añadieron con agitación bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio al 55% (23,4 mg, 0,535 mmol) y yoduro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

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60-1,68 (2H, m), 1,94-2,03 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,69-2,76 (2H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,83 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08 (4H, s), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz).

40 ESI-MS: *m/z* = 435 (M+H)⁺

(Intermedio 40)

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



mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió Selectfluor[®] (120 mg, 0,340 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) (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 acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la solución de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

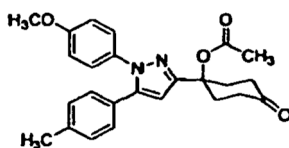
5 con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 40 (61 mg, 0,140 mmoles, 45%) como un producto amorfo de color amarillo pálido.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,89-2,15 (11H, m), 2,35 (3H, m), 2,73 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,82-4,89 (1H, m), 6,84-6,86 (2H, m), 7,10-7,18 (6H, m).

ESI-MS: *m/z* = 439 (M+H)⁺

(Intermedio 41)

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



mediante el siguiente procedimiento.

20 Se añadió reactivo de Dess-Martin (172 mg, 0,405 mmol) a una solución de acetato *c*-4-hidroxi-1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-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 "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para

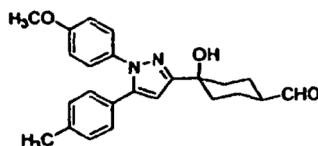
25 obtener el intermedio 41 (120 mg, 0,287 mmoles, 85%) como un producto amorfo blanco.

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

ESI-MS: *m/z* = 419 (M+H)⁺

30 (Intermedio 42)

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



35 mediante el siguiente procedimiento.

40 A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (546,3 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (178,7 mg, 1,59 mmol) a -40°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona (compuesto 4) (200 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (1,35 ml) a la solución de reacción a -40°C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5

45 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para

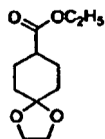
50 obtener el intermedio 42 (87,5 mg, 0,23 mmoles, 42%) como un producto aceitoso incoloro.

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

ESI-MS: *m/z* = 391 (M+H)⁺

(Intermedio 43)

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



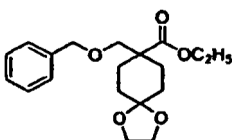
5 mediante el siguiente procedimiento.

5 Se añadieron etilenglicol (3,6 ml, 64,6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 43 (12,3 g, 57,4 mmoles, 98%) como un compuesto aceitoso incoloro.

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

(Intermedio 44)

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



25 mediante el siguiente procedimiento.

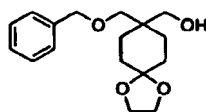
25 A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo (intermedio 43) (500 mg, 2,33 mmol) en tetrahidrofurano (7,8 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M (una solución en tolueno, 4,67 ml, 2,33 mmol) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. A continuación,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

30 ¹H-RMN (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).

40 ESI-MS: *m/z* = 335 (M+H)⁺

(Intermedio 45)

45 Como intermedio 45, se sintetizó el (8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metanol:



mediante el siguiente procedimiento.

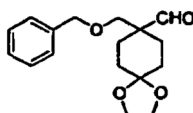
50 A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxilato de etilo (intermedio 44) (279 mg, 0,834 mmol) en tetrahidrofurano (4,2 ml), se añadió borohidruro de litio (91,0 mg, 4,17 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa

saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción para detener la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 45 (183 mg, 0,625 mmoles, 75%) como un compuesto aceitoso incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (M+H)⁺

10 (Intermedio 46)

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



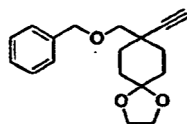
15 mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol (intermedio 45) (183 mg, 0,625 mmol) en DMSO (2,1 ml), se añadieron un complejo de trióxido de azufre-piridina 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 capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico al 20%, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 46 (172 mg, 0,592 mmoles, 95%) como un compuesto aceitoso incoloro.

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

30 (Intermedio 47)

Como intermedio 47, se sintetizó 8-(benciloximetil)-8-etinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano:



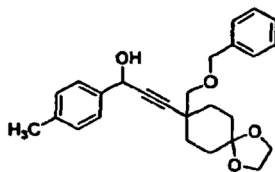
35 mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbaldehído (intermedio 46) (100 mg, 0,344 mmol) en metanol (5,2 ml), se añadieron con agitación bajo enfriamiento con hielo carbonato de potasio (143 mg, 1,03 mmol) y dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (165 mg, 0,861 mmol), 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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 47 (88,9 mg, 0,310 mmoles, 90%) como un compuesto aceitoso incoloro.

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

50 (Intermedio 48)

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



mediante el siguiente procedimiento.

5 A una solución de 8-(benziloximetil)-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. Además, se añadió a la misma 4-metilbenzaldehído (0,178 ml, 1,51 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 48 (459 mg, 1,13 mmoles, 82%) como un compuesto aceitoso incoloro.

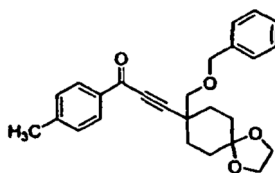
10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,62-1,71 (4H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,23 (1H, br), 2,34 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,89-3,98 (4H, m), 4,59 (2H, m), 5,44 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

15 ESI-MS: $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Intermedio 49)

20

Como intermedio 49, se sintetizó la 3-(8-(benziloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ona:



25 mediante el siguiente procedimiento.

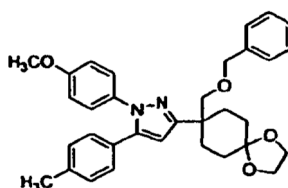
Se añadió dióxido de manganeso (625 mg, 7,19 mmol) a una solución de 3-(8-(benziloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ol (intermedio 48) (585 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (7,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 49 (540 mg, 1,33 mmoles, 93%) como un compuesto aceitoso incoloro.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

35 ESI-MS: $m/z = 405$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Intermedio 50)

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



mediante el siguiente procedimiento.

45

Se añadió trietilamina (0,447 ml, 3,20 mmol) gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (280 mg, 1,60 mmol) en etanol (2,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la

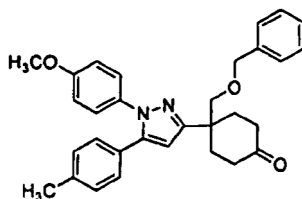
solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(*p*-tolil)propin-1-ona (intermedio 49) (540 mg, 1,33 mmol) en etanol (2,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la solución de reacción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

$^1\text{H-RMN}$ (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: $m/z = 525$ (M+H) $^+$

(Intermedio 51)

Como intermedio 51, se sintetizó la 4-(benciloximetil)-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona:



mediante el siguiente procedimiento.

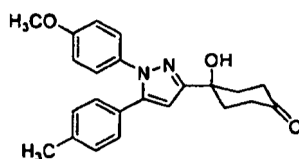
A una solución de 3-(8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il (intermedio 50) (458 mg, 0,872 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (4,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.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

$^1\text{H-RMN}$ (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: $m/z = 481$ (M+H) $^+$

(Compuesto 4)

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



mediante el siguiente procedimiento.

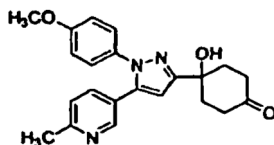
A una solución de 8-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 18) (14,6 g, 34,7 mmol) en tetrahidrofurano (69,4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (138,9 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo y se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio a 0°C hasta que se volvió básica, seguido de extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (*n*-hexano/acetato de etilo, 70°C) para obtener el compuesto 4 (10,5 g, 27,9 mmoles, 80%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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 intermedio 62, se sintetizó la 4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona:



mediante el siguiente procedimiento.

- 5 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 gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio a 0°C hasta que se volvió básica, seguido de extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro
- 10 sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 62 (109,5 mg, 0,29 mmoles, 96%) como un producto amorfo.

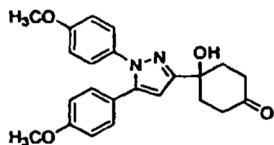
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,34-2,44 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 3,18 (1H, s), 3,82 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,87 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,19 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* = 2,2, 8,1 Hz), 8,40 (1

15 H, d, *J* = 2,2 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 378 (M+H)⁺

(Intermedio 63)

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



mediante el siguiente procedimiento.

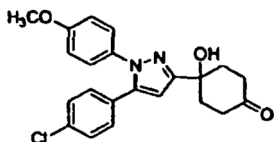
- 25 A una solución de 8-(1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (intermedio 20) (658 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (3,75 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 M (7,5 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción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

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

ESI-MS: *m/z* = 393 (M+H)⁺

35 (Intermedio 64)

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



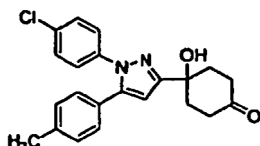
- 40 mediante el siguiente procedimiento.

- 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 gota a gota a la misma una solución de hidróxido de sodio acuoso a 0°C hasta que se volvió básica, seguido de extracción de la solución resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 64 (619 mg, 1,56 mmoles, 91%) como un producto amorfo.
- 45

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

5 (Intermedio 65)

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



mediante el siguiente procedimiento.

10 A una solución de 8-(1-(4-clorofenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-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 hidrogenocarbonato de sodio y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 65 (513 mg, 1,35 mmoles, 61%) como un sólido blanco.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).
20 ESI-MS: $m/z = 381$ (M+H) $^+$

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

[Tabla 13-1]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
66		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.45 (6H, m), 2.86-2.96 (3H, m), 6.45 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31-7.35 (4H, m). ESI-MS: $m/z = 401$ (M+H) $^+$
67		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32-2.44 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.10 (1H, brs), 6.45 (1H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.26-7.39 (7H, m). ESI-MS: $m/z = 367$ (M+H) $^+$
68		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32-2.45 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.87-2.95 (2H, m), 2.98 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.10-7.19 (8H, m). ESI-MS: $m/z = 361$ (M+H) $^+$
69		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32-2.45 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.87-2.96 (2H, m), 2.97 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.09-7.13 (4H, m), 7.27-7.37 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 347$ (M+H) $^+$
70		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.44-2.38 (6H, m), 2.87-2.96 (3H, m), 3.82 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19-7.24 (4H, m), 7.29-7.32 (3H, m). ESI-MS: $m/z = 363$ (M+H) $^+$
71		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32-2.44 (2H, m), 2.35-2.39 (5H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 6.43 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.29-7.32 (3H, m). ESI-MS: $m/z = 347$ (M+H) $^+$

25

[Tabla 13-2]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
72		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.34 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.37-2.39 (2H, m), 2.41-2.43 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 2.99 (1H, s), 3.80 (3H, s), 6.36 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.19 (6H, m). ESI-MS: $m/z = 377$ (M+H) ⁺
73		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.35 (4H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 2.86-2.96 (3H, m), 3.82 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.23 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 11.5$ Hz). ESI-MS: $m/z = 397$ (M+H) ⁺
74		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.45 (6H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.02 (1H, s), 3.80 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28-7.37 (5H, m).
75		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33-2.37 (4H, m), 2.39-2.43 (2H, m), 2.87-2.95 (3H, m), 3.83 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz). ESI-MS: $m/z = 431$ (M+H) ⁺
76		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.31-2.45 (6H, m), 2.64 (2H, q, $J = 7.6$ 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: $m/z = 391$ (M+H) ⁺

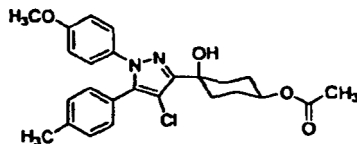
[Tabla 13-3]

Intermedio	Fórmula estructural	Datos del compuesto
77		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.45 (9H, m), 2.86-2.97 (3H, m), 3.90 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.89 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.08-7.15 (5H, m). ESI-MS: $m/z = 395$ (M+H) ⁺
78		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.31-2.45 (6H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 3.82 (3H, s), 6.41 (1H, s), 6.84-6.90 (4H, m), 7.10 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.23 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 395$ (M+H) ⁺
79		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30-2.45 (9H, m), 2.83 (1H, s), 2.86-2.97 (2H, m), 6.45 (1H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.59-7.64 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 372$ (M+H) ⁺
80		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.46 (6H, m), 2.84-2.96 (3H, m), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m). ESI-MS: $m/z = 425$ (M+H) ⁺

(Intermedio 81)

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

5



mediante el siguiente procedimiento.

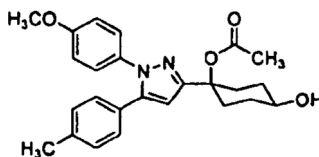
10 A una solución de acetato de *c*-4-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-3-il)-ciclohexan-*r*-1-ilo (compuesto 12) (140 mg, 0,333 mmol) en acetonitrilo (1,66 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (49 mg, 0,366 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 15 horas y se dejó enfriar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

15

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

20 (Intermedio 84)

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



25

mediante el siguiente procedimiento.

30 Se añadió carbonato de potasio (89,0 mg, 0,642 mmol) a una solución de diacetato de 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-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 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía “flash” (gel de sílice, *n*-hexano/acetato de etilo) para obtener el intermedio 84 (213 mg, 0,507 mmoles, 79%) como un sólido blanco.

35

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (M+H)⁺

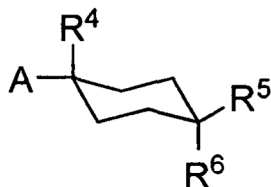
40 APLICACIÓN INDUSTRIAL

Los derivados de ciclohexano o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según la presente invención, se pueden utilizar como un producto farmacéutico, especialmente como agentes para utilizar en el tratamiento o profilaxis de la fibromialgia, que los comprende como ingredientes eficaces.

45

REIVINDICACIONES

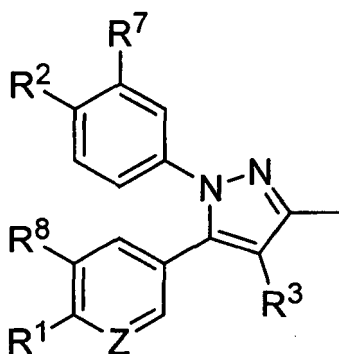
1. Agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia, comprendiendo dicho agente como un ingrediente eficaz un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I):



(I)

en el que

A es un sustituyente representado por la fórmula (II):



(II);

R¹ y R² son cada uno, de manera independiente, 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, de manera independiente, 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 alquilcarbonilo C₂-C₅, u, opcionalmente, forman juntos un grupo oxo;

R⁷ y R⁸ son cada uno, de manera independiente, 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 para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia, según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son cada uno, de manera independiente, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi.

3. Agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia, según la reivindicación 1 ó 2, en el que R³ es un átomo de hidrógeno.

4. Agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁴ es un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo.

5. Agente para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibromialgia, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁵ y R⁶ son cada uno, de manera independiente, 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 juntos un grupo oxo.

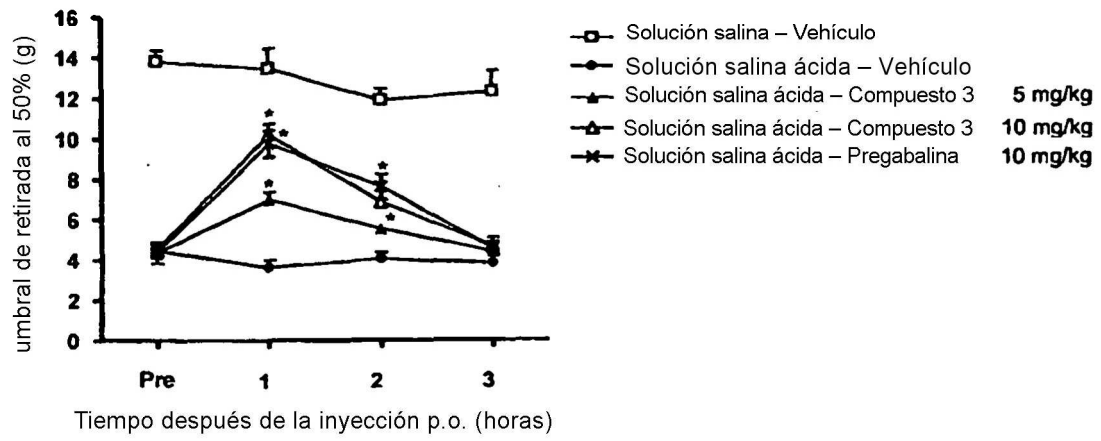


Fig.1