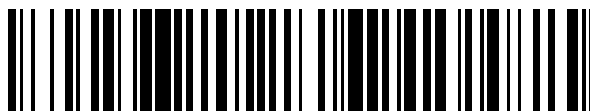


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 743**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055271**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028803**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13753391 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2885293**

54 Título: **Pirazoles sustituidos como bloqueantes del canal de calcio tipo N**

30 Prioridad:

16.08.2012 US 201261683777 P

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

10.02.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**WALL, MARK;
SUBASINGHE, NALIN;
SUI, ZHIHUA y
FLORES, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 600 743 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).

Pirazoles sustituidos como bloqueantes del canal de calcio tipo N**Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de los beneficios de la presentación de Solicitud Provisional U.S. Nº de Serie 61/683.777, presentada el 16 de agosto del 2012.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de pirazoles sustituidos como bloqueantes del canal de calcio tipo N. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de pirazoles sustituidos útiles como bloqueantes del canal de calcio tipo N y métodos para la preparación y uso de los mismos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los iones de calcio juegan un papel fundamental en la fisiología y bioquímica de los organismos y de las células. La entrada del calcio en las células a través de los canales iónicos media una variedad de respuestas celulares y fisiológicas, incluyendo la expresión génica, la transducción de señales, la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular y la secreción de hormonas. Los canales iónicos se clasifican por apertura y cierre, o lo que abre y cierra el canal al flujo de iones. Los canales iónicos regulados por voltaje se abren o cierran dependiendo del gradiente de voltaje a través de la membrana de plasma, mientras que los canales iónicos regulados por ligandos se abren o cierran dependiendo del enlace de los ligandos al canal. La clasificación de canales de calcio regulados por voltaje los divide en tres grupos: (i) canales activados por voltaje alto, que incluye los canales tipo L, N, P y Q; (ii) canales tipo R activados por voltaje intermedio; y (iii) canales tipo T activados por voltaje bajo.

El canal de calcio tipo N está distribuido principalmente en las neuronas centrales y periféricas, estando localizado principalmente en los terminales nerviosos presinápticos. Este canal regula el flujo de calcio requerido para la liberación provocada por la despolarización de neurotransmisores de las terminaciones sinápticas. La transmisión de señales de dolor desde la periferia al sistema nervioso central (CNS) está mediada, entre otros, por los canales de calcio tipo N localizados en la médula espinal. La inhibición del canal de calcio tipo N en el asta dorsal superficial lleva a una disminución en la excitabilidad de la membrana y la liberación de neurotransmisores, resultando en un alivio del dolor. Además, los ratones knock-out que carecen del canal de calcio tipo N muestran comportamientos nociceptivos reducidos en modelos animales de dolor.

Los canales de calcio tipo N han demostrado que median en el desarrollo y mantenimiento de los procesos de sensibilización neuronal asociados con el dolor neuropático y por lo tanto proporcionan objetivos atractivos para el desarrollo de fármacos analgésicos. Actualmente hay tres moduladores del canal de calcio tipo N para el tratamiento del dolor: la ω -conotoxina MVIIA (ziconotida), comercializada como Prialt®, bloquea potente y selectivamente el canal de calcio tipo N y está indicada para la gestión de dolor crónico severo; la gabapentina, comercializada como Neurontin®, y la pregabalina, comercializada como Lyrica®, enlazan con afinidad alta con la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio tipo N y están indicados para el tratamiento de fibromialgia, dolor nervioso diabético y/o dolor de neuralgia postherpético. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, vol 22, páginas 4080-4083 divulga derivados de pirazolilpiperidina que tiene actividad como bloqueantes del canal de calcio tipo N.

SUMARIO DE LA INVENCION

50 En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos nuevos útiles como, por ejemplo, inhibidores del canal de calcio tipo N, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y un uso en métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con los canales de calcio tipo N usando tales compuestos o composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)

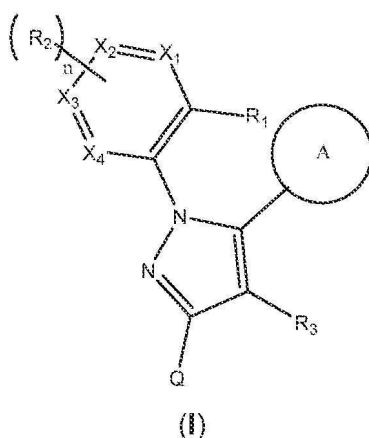
60

65

5

10

15



en el que

20

X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente CH o N;
n es 0, 1 ó 2;

R₁ se selecciona del grupo consistente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquil-amino C₁₋₄, amino, pirrolidin-1-il, nitro, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, y ciano;

25

R₂ es alcoxi C₁₋₄, halo o trifluorometilo;

en el que R₁ y R₂ alternativamente pueden formar un anillo de heteroarilo de 6 miembros con n siendo 1 y R₂ enlazado a X₁; R₃ es hidrógeno o bromo;

30

el anillo A se selecciona del grupo consistente de piridina-N-óxido, benzo[1,3] dioxol-5-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, indolilo, 1-metil-indolilo, 2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]-dioxin-6-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, benzofuranilo, fenilo y heteroarilo, en el que dicho heteroarilo, es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente de N, O y S;

en el que dicho fenilo, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con R₄;

35

R₄ se selecciona del grupo consistente de hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino-carbonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, morfolin-4-il-alcoxi C₁₋₄, imidazol-1-il-alcoxi C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, morfolin-4-il-carbonilo, di(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo, 1-metil-piperidin-4-il-carbonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-aminocarbonilo y alquilo C₁₋₄-sulfonilo; y

Q se selecciona del grupo consistente de

40

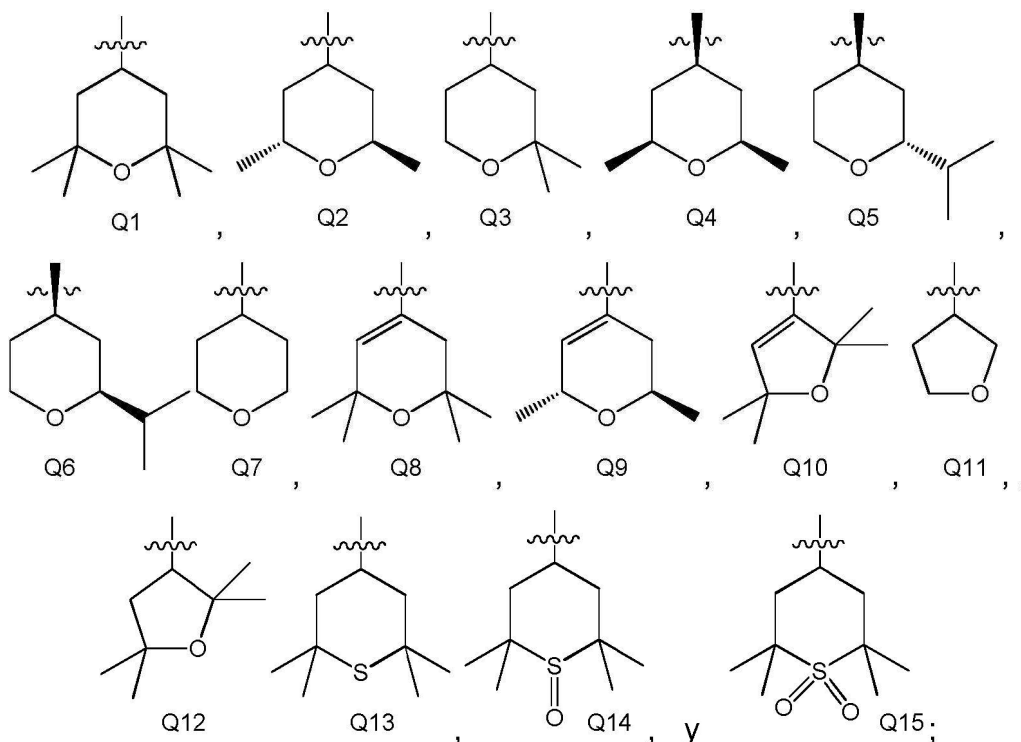
45

50

55

60

65



o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un uso en el método de tratar un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición mediada por la actividad del canal de calcio tipo N, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). Dicha enfermedad, trastorno o condición puede incluir, pero no está limitada a, dolor y enfermedades que provocan dicho dolor.

La presente invención se refiere además a un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además métodos para usar un compuesto o composición de la invención. Por ejemplo, una realización de la invención es un uso en un método para tratar una condición asociada con la actividad del canal de calcio tipo N en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos divulgados o de las composiciones farmacéuticas divulgadas. También es un aspecto de la invención el proporcionar un uso en un método para tratar, mejorar o prevenir dolor por la administración de un compuesto de Fórmula (I).

Realizaciones y ventajas adicionales de la invención serán aparentes de la exposición detallada, esquemas, ejemplos y reivindicaciones siguientes.

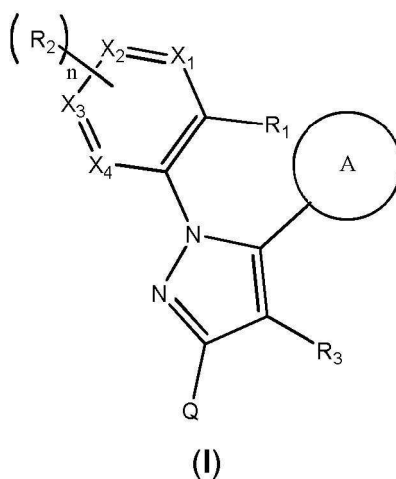
BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el efecto antihiperalgésico del vehículo y de los compuestos 1 y 14 en un modelo de calor radiante CFA de rata de dolor inflamatorio.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos bloqueantes del canal de calcio tipo N y composiciones de los mismos para el tratamiento, mejora, prevención o inhibición de numerosas condiciones, incluyendo pero no limitado a, dolor y enfermedades que provocan dicho dolor, y síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



en el que

X_1, X_2, X_3 y X_4 son independientemente CH o N;
 n es 0, 1 ó 2;

R_1 se selecciona del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, alquil-amino C_{1-4} , amino, pirrolidin-1-il, nitro, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, y ciano;

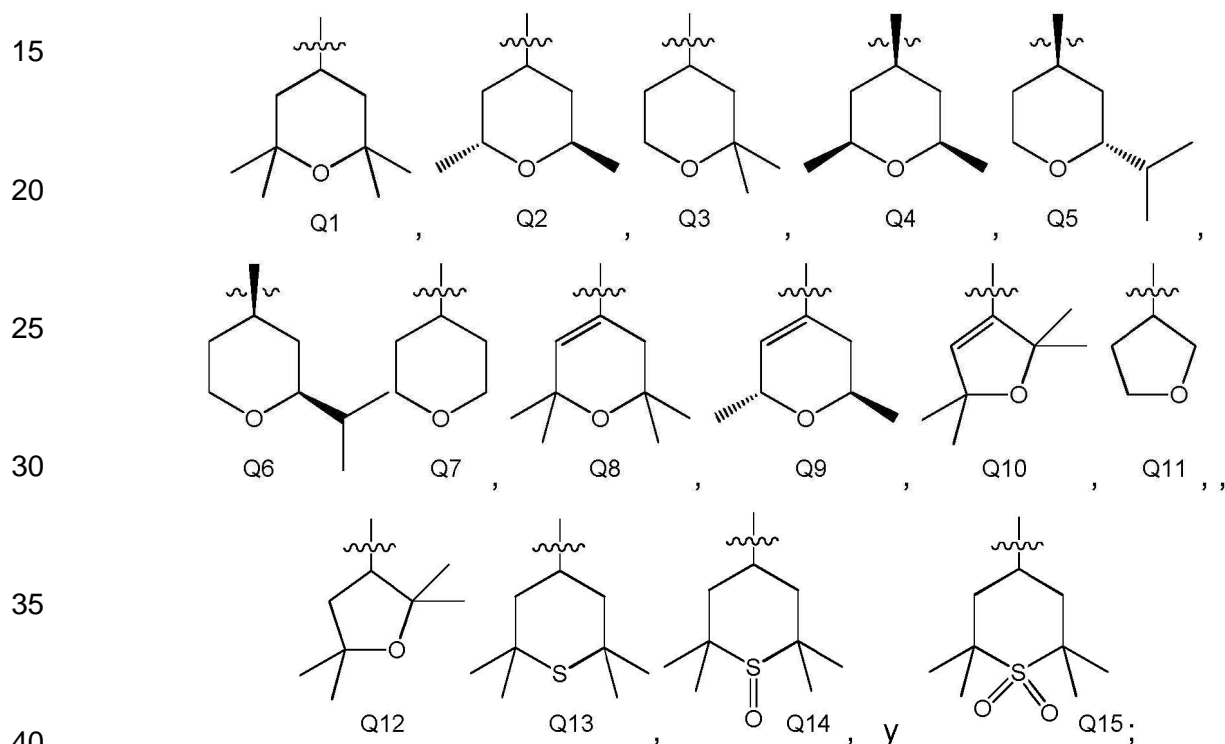
R_2 es alcoxi C_{1-4} , halo o trifluorometilo;

en el que R_1 y R_2 alternativamente pueden formar un anillo de heteroarilo de 6 miembros con n siendo 1 y R_2 enlazado a X_1 ; R_3 es hidrógeno o bromo;

el anillo A se selecciona del grupo consistente de piridina-N-óxido, benzo[1,3] dioxol-5-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, indolilo, 1-metil-indolilo, 2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]-dioxin-6-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, benzofuranilo, fenilo y heteroarilo, en el que dicho heteroarilo, es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente de N, O y S;

5 en el que dicho fenilo, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con R₄;
 R₄ se selecciona del grupo consistente de hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino-carbonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, morfolin-4-il-alcoxi C₁₋₄, imidazol-1-il-alcoxi C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, morfolin-4-il-carbonilo, di(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-aminocarbonilo, aminocarbonilo, 1-metil-piperidin-4-il-carbonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-aminocarbonilo y alquilo C₁₋₄-sulfonilo; y

Q se selecciona del grupo consistente de

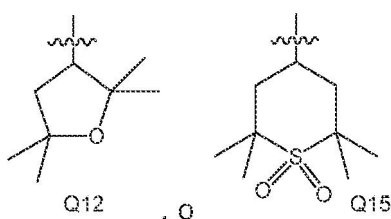


o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Particularmente, R₁ es metoxi. Y particularmente, n es 0.

En otra realización de la presente invención R₁ es alcoxi C₁₋₄. En otra realización el anillo A es fenilo, tioen-2-il o piridina, en donde R₄ es halo, ciano o alcoxi C₁₋₄.

Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula (I), en donde Q es



En otra realización el anillo A es fenilo, en donde R₁ es alcoxi C₁₋₄ y R₄ es halo.

Es una realización de la presente invención proporcionar un compuesto seleccionado de :

65 5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2-metoxi-fenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidropirano-4-il)-1H-pirazol,

4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenilo)-5-(4-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5
 1-(2-Metoxifenilo)-5-[4-(metilosulfanil)fenilo]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-[2-(1-metiletoxi)fenilo]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxiifenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 10
 1-(2-Metoxifenilo)-5-(4-metilofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilolanilina,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenilo]etanona,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 15
 1-(2-Metoxifenilo)-5-fenilo-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 Etil 4-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato,
 1-(2-Metoxifenilo)-5-(4-metilotiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenilo)-5-(3-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 20
 5-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metilo-1H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-metilopiridina,
 1-(2-Metoxifenilo)-5-[4-(1-metiletoxi)fenilo]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 25
 1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenilo)-5-(5-metilofuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 30
 N-{5-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]pyridin-2-il}acetamida,
 5-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 35
 N-{2-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenilo}acetamida,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metilo-1,3-tiazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 N,N-Dietil-4-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzamida,
 40
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenilo]etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 45
 ácido 4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoico,
 5-(4-Metanosulfonil-fenilo)-1-(2-metoxi-fenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidro-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-terc-Butoxiifenilo)-5-(4-clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilolanilina,
 2-[5-(4-Cloro-fenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidro-pirano-4-il)-pirazol-1-il]-piridina,
 50
 4-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina,
 3-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina,
 4-[1-Pirazin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo,
 4-[1-Piridin-3-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo,
 4-[1-Piridin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo,
 55
 4-[1-Piridin-4-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo,
 4-[1-Quinolin-8-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo,
 5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2-metoxi-fenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidro-tiopirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametilo-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilolanilina,
 60
 5-(4-Clorofenilo)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-il]-1-(2-metoxifenilo)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1-(2-metoxifenilo)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-il]-1-(2-metoxifenilo)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiloetil)tetrahidro-2H-pirano-4-il]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-nitrofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 65
 2-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilolanilina,

- 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-il]-1-(2-metoxifenilo)-5-fenilo-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-[(trans)-2-(1-metiloetil)tetrahidro-2H-pirano-4-il]-1H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil)morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenilo)-5-(4-clorofenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilofenilo)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-pirralidin-1-ilfenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-etilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2,6-diclorofenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-[4-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]fenilo]-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-[4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]phenoxy]-N,N-dimetiloetanamina,
 1-(2-Metoxifenilo)-5-[4-(metilsulfonil)fenilo]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-phenol,
 5-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-amina,
 4-[(4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il] fenilo)carbonil]morfolina,
 N-[2-(Dimetiloamino)etil]-4-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzamida,
 4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzamida,
 1-[(4-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenilo)carbonil]-4-metilopiperazina,
 N-(2-Hidroxyetil)-4-[1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzamida,
 3-[1-(2-Metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina-1-óxido,
 5-(4-Clorofenilo)-1-[2,4-dicloro-6-(trifluorometilo)fenilo]-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometilo)fenilo]-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-3-[(trans)-2,6-dimetilo-3,6-dihidro-2H-pirano-4-il]-1-(2-metoxifenilo)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,5,5-tetrametilo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,5,5-tetrametilo-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol, y
 5-(4-Clorofenilo)-1-(2-metoxifenilo)-3-(2,2,5,5-tetrametilo-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol.
- Particularmente, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de:
- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]etanona,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,

2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-acetamida,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-terc-Butoxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilanilina,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil)morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol, y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol.

Más particularmente, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de:

5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonnitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
 1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}etanona,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato,

1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil]-etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilanilina,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,8-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol

Más particularmente, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de:

5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxi-fenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol,
 y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol,

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto seleccionado de:

5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,

- 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5-(4-Etoxiifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
1-(4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil)etanona,
2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
10 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
Etil4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato,
1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
15 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indol,
2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina,
5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
20 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol,
5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
25 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
N-{5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}acetamida,
5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-
amina,
4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
30 3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}acetamida,
5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol,
35 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
N,N-Dietil-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzamida,
5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol,
5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
40 1-(4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil)etanol,
3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
ácido 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoico,
5-(4-Methanesulfonilfenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol,
1-(2-terc-Butoxiifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
45 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-pirazol-1-il]-piridina,
4-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina,
3-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina,
4-[1-Pirazin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
50 4-[1-Piridin-3-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
4-[1-Piridin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
4-[1-Piridin-4-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
4-[1-Quinolin-8-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
55 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidrotiopiran-4-il)-1H-pirazol,
5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol,
2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilanilina,
5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
60 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol,
2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-anilina,
65 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,

- 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]]fenoxi)etil)morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[4-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]fenil]-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]]fenoxi)-N,N-dimetilethanamina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-amina,
 4-[(4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]]fenil)carbonil)morfolina,
 N-[2-(Dimetilamino)etil]-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzamida,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzamida,
 1-[(4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]]fenil)carbonil]-4-metilpiperazina,
 N-(2-Hidroxietil)-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzamida,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina-1-óxido,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2,4-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol, y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol
- 35 Particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto seleccionado de:
- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoksi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]]fenil)etanona,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 Etil-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfeno-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoksi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiopien-2-il-1H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,

5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-acetamida,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil]-etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-terc-Butoxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilanilina
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil)morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol, y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol.

Más particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto seleccionado de:

5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]etanona,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,

- 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilanilina,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol, y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol.

Más particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto seleccionado de:

- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2, 6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol, y
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol.

La presente invención también se refiere a un uso en un método de tratar a un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición mediada por la actividad del canal de calcio tipo N, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también se refiere a un uso en un método de prevenir o inhibir la progresión de una condición mediada por el canal de calcio tipo N en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).

Dicha enfermedad, trastorno o condición puede incluir, pero no está limitada a, dolor y las enfermedades que provocan dicho dolor, y síntomas asociados o complicaciones de las mismas.

65

Es una realización adicional de la invención proporcionar un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen, sin limitación, uno o más de los compuestos divulgados, y portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización adicional de la invención, un uso en un método para tratar o mejorar una condición mediada por el canal de calcio tipo N en un sujeto con necesidad de ello comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,1 mg/dosis a alrededor de 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,5 mg/dosis a alrededor de 1000 mg/dosis. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula(I) es de alrededor de 1 mg/dosis a alrededor de 100 mg/dosis. En una realización adicional de la invención, el número de dosis por día de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. en una realización adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,01 mg/kg, día a alrededor de 2 mg/kg/día.

20 En una realización adicional de la invención, un uso en un método para prevenir o inhibir la progresión de una condición mediada por el canal de calcio tipo N en un sujeto con necesidad de ello comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,1 mg/dosis a alrededor de 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 1 mg/dosis a alrededor de 100 mg/dosis. En una realización adicional de la invención, el número de dosis por día del compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una realización adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de alrededor de 0,01 mg/kg/día a alrededor de 2 mg/kg/día.

30 La invención se describe adicionalmente a continuación.

35 A) Términos

Algunos términos se definen a continuación por su uso a lo largo de esta divulgación.

40 También hay que señalar que cualquier átomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier tabla de la presente se asume que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

45 Como se usan en la presente, se pretende que los siguientes términos tengan las siguientes definiciones. Las definiciones en la presente pueden especificar que un término químico tenga una fórmula indicada. La fórmula particular proporcionada no se pretende que limite el alcance de la invención, si no que se presenta como una ilustración del término. El alcance de la definición per se del término se pretende que incluya la pluralidad de variaciones alguien experto en la técnica espera que se incluyan.

50 El término "alquilo C₁₋₄" significa un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que tiene de 1 hasta 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. El término incluye grupos de átomos como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo y similares. Un radical de alquilo puede unirse a una molécula del núcleo por cualquier átomo donde se permita por las valencias disponibles.

55 El término "alcoxi C₁₋₄" significa un radical alquilo significa un radical alquilo que tiene de 1 hasta 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada como en la fórmula alquilo -O-C₁₋₄. El término incluye grupos de átomos como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Un radical alcoxi puede unirse a una molécula del núcleo por cualquier átomo donde se permita por las valencias disponibles.

60 El término "cicloalquilo C₃₋₈" significa un radical del sistema de anillos de hidrocarburos parcialmente insaturado, monocíclico, policíclico o benzofusionado. El término también incluye cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₅₋₈ y sistemas de anillos de cicloalquilo C₃₋₈ benzofusionados. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indenilo, indanilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Un radical cicloalquilo C₃₋₈ puede estar unido a una molécula del núcleo por cualquier átomo del anillo donde se permita por las valencias disponibles.

65 El término "arilo" significa un radical del sistema de anillos de hidrocarburos, insaturado, aromático

monocíclico o policíclico. Ejemplos de sistemas de anillos de arilo incluyen fenilo, naftalenilo, azuleno, antraceno y similares. Un radical arilo puede unirse a una molécula del núcleo por cualquier átomo del anillo donde se permita por las valencias disponibles.

5 El término "hetero", cuando se usa como un prefijo para un sistema de anillos, se refiere al reemplazo de al menos un átomo de carbono en el sistema de anillos con un heteroátomo seleccionado de N, O, S, S(O), o SO₂. Un anillo hetero puede tener 1, 2, 3 ó 4 miembros del átomo de carbono reemplazados por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, un anillo puede tener 1, 2 ó 3 miembros del átomo de nitrógeno y 1 miembro del átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, un anillo puede tener 1 miembro del átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, hasta
10 dos miembros del anillo adyacentes pueden ser heteroátomos, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro heteroátomo se selecciona de N, S o O.

15 El término "heterociclilo" significa un radical del sistema de anillos "hetero" monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos de heterociclilo incluyen 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azetidino, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-piridazinilo, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Un radical de heterociclilo puede estar unido a una molécula del núcleo por
20 cualquier átomo del anillo donde se permita por las valencias disponibles.

25 El término "heterociclilo" también incluye un radical del sistema de anillos de heterociclilo benzofusionado. El término "heterociclilo benzofusionado" significa un radical del sistema de anillos de heterociclilo que tiene un anillo de benceno fusionado en el sistema de anillos en los carbonos adyacentes, como indolinilo (también referido como 2,3-dihidro-indolilo), benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 1,2-dihidro-ftalazinilo y similares. Un radical de heterociclilo benzofusionado puede estar unido a una molécula del núcleo por cualquier átomo del anillo donde se permita por las valencias disponibles.

30 El término "heteroarilo" significa un radical del sistema de anillos "hetero" aromático policíclico, monocíclico insaturado. Los sistemas de anillos de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Un radical de heteroarilo puede estar unido a una molécula del núcleo por cualquier átomo del anillo donde se permita por las valencias disponibles.

35 El término "heteroarilo" también incluye un radical del sistema de anillos de heteroarilo benzofusionado. El término "heteroarilo benzofusionado" significa un radical del sistema de anillos de heteroarilo que tiene un anillo de benceno fusionado en el sistema de anillos en los carbonos adyacentes, como indolizino, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo y similares. Un radical de heteroarilo benzofusionado
40 puede estar unido a una molécula del núcleo por cualquier átomo del anillo donde se permita por las valencias disponibles.

45 El término "heteroarilo tricíclico fusionado" significa un radical del sistema de anillos bicíclico de heteroarilo que tiene un anillo de heteroarilo fusionado en el sistema de anillos bicíclico en átomos del anillo de carbono adyacentes, como 1H-pirazolo[4,3-g]quinolinilo y similares.

El término "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{alquilo C}_{1-4}\text{-O-alquilo C}_{1-4}$.

50 El término "alcoxi C₁₋₄-alquilcarbonilo C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{alquilo C}_{1-4}\text{-C(O)-alquilo C}_{1-4}$.

El término "alcoxicarbonilo C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{-C(O)-O-alquilo C}_{1-4}$.

55 El término "(alcoxi C₁₋₄)imino-alquilo C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{-C[=N(alcoxi C}_{1-4})]$.

El término "alquilcarbonilo C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{-C(O)-alquilo C}_{1-4}$.

El término "alquilsulfonilo C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{-SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$.

60 El término "alquilsulfonilamino C₁₋₄" significa un radical de la fórmula $\text{-NH-SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$.

Los términos "amino", "(alquilo C₁₋₄)amino" y "(alquilo C₁₋₄)₂amino" significan un radical de la fórmula -NH_2 , $\text{-NH-alquilo C}_{1-4}$ y $\text{-N(alquilo C}_{1-4})_2$ respectivamente.

65 Los términos "amino-alquilo C₁₋₄", "(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄", y "(alquilo C₁₋₄)₂amino-alquilo C₁₋₄"

significan un radical de la fórmula -alquilo C₁₋₄-NH₂, -alquilo C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, y -alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

5 El término "[alquilo C₁₋₄](alcoxi C₁₋₄)aminocarbonilo" significa un radical de la fórmula: -C(O)-N[alquilo C₁₋₄](alcoxi C₁₋₄).

10 Los términos "(amino-alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo", "[alquilo C₁₋₄]amino-alquilo C₁₋₄]aminocarbonilo", y "[alquilo C₁₋₄]₂amino-alquilo C₁₋₄]aminocarbonilo" significan un radical de la fórmula -C(O)-NH-alquilo C₁₋₄-NH₂, -C(O)-NH-alquilo C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, y -C(O)-NH-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

Los términos "amino-alquilcarbonilo C₁₋₄", "(alquilo C₁₋₄)amino-alquilcarbonilo C₁₋₄", y "(alquilo C₁₋₄)₂amino-alquilcarbonilo C₁₋₄", significan un radical de la fórmula -C(O)-alquilo C₁₋₄-NH₂, -C(O)-alquilo C₁₋₄ y -C(O)-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

15 Los términos "aminocarbonilo", "alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo" y "(alquilo C₁₋₄)₂aminocarbonilo" significa un radical de la fórmula: -N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-NH-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

20 Los términos "aminocarbonilo-alquilo C₁₋₄", "(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo-alquilo C₁₋₄", y "(alquilo C₁₋₄)₂aminocarbonilo-alquilo C₁₋₄" significan un radical de la fórmula: -alquilo C₁₋₄-C(O)-NH₂, -alquilo C₁₋₄-C(O)-NH-alquilo C₁₋₄, y -alquilo C₁₋₄-C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

25 Los términos "(aminocarbonilo)amino", "[alquilo C₁₋₄]aminocarbonilo]amino", y "[alquilo C₁₋₄]₂aminocarbonilo]amino" significan un radical de la fórmula: -NH-C(O)-NH₂, -NH-C(O)-NH-alquilo C₁₋₄, y -NH-C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

30 Los términos "(aminocarbonilo)(alquilo C₁₋₄)amino", "[alquilo C₁₋₄]aminocarbonilo]-(alquilo C₁₋₄)amino", y "[alquilo C₁₋₄]₂aminocarbonilo]-(alquilo C₁₋₄)amino" significan un radical de la fórmula: -N(alquilo C₁₋₄)-[C(O)-NH₂], -N(alquilo C₁₋₄)-[C(O)-NH-alquilo C₁₋₄] y -N(alquilo C₁₋₄)-[C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂], respectivamente.

Los términos "aminosulfonilo", "(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo" y "(alquilo C₁₋₄)₂aminosulfonilo" significan un radical de la fórmula: -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C₁₋₄ y -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, respectivamente.

35 El término "arilo-sulfonilo" significa un radical de la fórmula: -SO₂-arilo.

El término "carboxi" significa un radical de la fórmula: -C(O)OH.

40 El término "halógeno" o "halo" significa un radical seleccionado del grupo consistente de cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "oxo" significa un radical de la fórmula: =O.

45 El término "trifluoro alcoxi C₁₋₄" y "trifluoro alquilo C₁₋₄" significan un radical de la fórmula -O-alquilo C₁₋₃-CF₃ y -alquilo C₁₋₃-CF₃, respectivamente, en donde el alquilo C₁₋₃ está sustituido en el átomo de carbono terminal con tres átomos de flúor.

El término "sustituido" se refiere a un radical en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes sustituyentes.

50 Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

55 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro lado en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención puedan seleccionarse por alguien experto en la técnica para proporcionar los compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica así como aquellos métodos expuestos en la presente.

60 El término "cada caso" significa que la sustitución puede tener lugar en una variable cuando se hace referencia a la variable en cualquier configuración. Por ejemplo, el término "en donde cada caso de heteroarilo está sustituido" significa que la sustitución puede tener lugar como se indica en el anillo de heteroarilo en cada caso que se hace referencia al heteroarilo en un sustituyente de heteroarilo, (heteroarilo)arilo o (heteroarilo)heteroarilo. Cuando el término "cada caso" no se usa, la sustitución puede tener lugar solamente en la variable referida.

65 El término "cada uno seleccionado de" significa que, para una variable que tiene múltiples sustituyentes,

cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo indicado.

En general, en la presente se usan las reglas de nomenclatura IUPAC.

5 El término "alrededor" ya se use explícitamente o no en referencia a una expresión cuantitativa dada en la presente, significa que cada cantidad dada en la presente calificada con el término o de otra manera se entiende que se refiere tanto al valor real dado como a la aproximación a dicho valor dado que se deduce razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

10 El término "forma" significa, en referencia a compuestos de la presente invención, que pueden existir como, sin limitación, una forma de sal, estereoisómero, tautómero, cristalina, polimorfa, amorfa, solvato, hidrato, éster, profármaco o metabolito. La presente invención abarca todas dichas formas de compuestos y mezclas de los mismos.

15 El término "forma aislada" significa, en referencia a los compuestos de la presente invención que pueden existir en un estado esencialmente puro como, sin limitación, un enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (como un estereoisómero cis o trans), una mezcla de isómeros geométricos y similares. La presente invención abarca todas dichas formas de compuestos y mezclas de los mismos.

20 El término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 El término "sujeto" como se usa en la presente, se refiere a un paciente, como un animal, un mamífero o un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación y está en riesgo (o es susceptible) de desarrollar un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N.

30 El término "administrar" significa además que los ingredientes individuales a ser combinados se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes durante el periodo de tratamiento, ya sea como una preparación o como preparaciones diferentes. Por consiguiente, debe interpretarse que la invención abarca cualquiera y cada modo de administración al mismo tiempo o en momentos diferentes. El intervalo de la combinación del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico útil para los trastornos anteriormente mencionados abarca, en principio, todas las combinaciones del compuesto de la invención y cualquiera y cada agente farmacéutico útil para los trastornos anteriormente mencionados.

35 El término "tratar" se refiere, sin limitación, a facilitar la erradicación de, prevenir, mejorar o inhibir de otro modo la progresión de o promover la estasis de un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N.

40 El término "bloqueante del canal de calcio tipo N" se pretende que abarque un compuesto que interactúa con el canal de calcio tipo N para reducir sustancialmente o eliminar su actividad funcional, disminuyendo de este modo el flujo de iones de calcio a través del canal y elevando las concentraciones de calcio intracelulares.

45 El término "modulado por el canal de calcio tipo N" se refiere a la condición de ser afectado por la modulación del canal de calcio tipo N incluyendo la condición de ser afectado por la inhibición del canal de calcio tipo N, como por ejemplo dolor, las enfermedades que provocan dicho dolor y tratamientos que provocan la reducción de dicho dolor.

50 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "afectar" o "afectado" (cuando se hace referencia a una enfermedad, síndrome, condición o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL) incluirá una reducción en la frecuencia y severidad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, condición o trastorno; e incluirá la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, condición o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, condición, síndrome o trastorno.

55 El término "profármaco" significa un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo que se convierte in vivo en una forma derivada funcional que puede contribuir a la actividad biológica terapéutica, en donde la forma convertida puede ser: 1) una forma relativamente activa; 2) una forma relativamente inactiva; 3) una forma relativamente menos activa; o 4) cualquier forma que resulte, directa o indirectamente, de dichas conversiones in vivo. Los profármacos son útiles cuando dicho compuesto puede ser o demasiado tóxico para administrar sistemáticamente, absorbido pobremente por el tracto digestivo o descompuesto por el cuerpo antes de que alcance su objetivo. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, "design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

60 El término "metabolito" significa una forma de profármaco de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del

65

mismo convertida por metabolismo in vivo o un proceso metabólico a un derivado funcional relativamente menos activo de dicho compuesto.

5 El término "medicamento" o "medicina" se refiere a un producto que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. La presente invención incluye el uso de dicho medicamento para tratar un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N.

10 El término "forma de combinación" se refiere al uso de un producto de la combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición farmacéutica, medicina o medicamento del mismo y al menos un agente terapéutico para tratar un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N.

15 En la técnica se conocen los métodos para determinar las dosis efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas divulgadas o las combinaciones de fármacos divulgadas, ya estén formulados o no en la misma composición.

20 Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" como se usa en la presente, significa la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir la progresión de un trastorno), el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la progresión de un trastorno como se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro practicante clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva independientemente; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutico o profiláctico cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos. La cantidad efectiva de dicho compuesto es de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 300 mg/kg/día.

35 Ventajosamente, la cantidad efectiva de un producto de combinación para tratar un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N puede ser una cantidad reducida de uno o ambos del compuesto o agente terapéutico en comparación con la cantidad efectiva del compuesto o agente terapéutico recomendado de otro modo para tratar la condición. Por lo tanto, se contempla que el compuesto se administre al sujeto antes, durante o después de que se administre el agente.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1). Otras sales bien conocidas por los expertos en la técnica pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales aceptables farmacéuticas. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no están limitadas a, sales básicas o catiónicas como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

50 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicinas, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención se refieren a formas de sal ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas no tóxicas.

55 Las formas de sales adecuadas incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido como ácido acético, ácido adípico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fosfórico, ácido sacarínico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares.

60 Además cuando los compuestos de la presente invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas de los mismos incluyen sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

65 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto

puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica. El alcance de la presente invención abarca todas dichas formas de compuestos protegidas y mezclas de las mismas.

También se divulgan compuestos de varios isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en las propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en su estructura. La diferencia estructural puede ser en la constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad de rotar el plano de la luz polarizada (isómeros ópticos).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente pero una orientación espacial diferente.

El término "isómero óptico" significa isómeros de constitución idéntica que difieren solamente en la disposición espacial de sus grupos. Los isómeros ópticos rotan el plano de luz polarizada en direcciones diferentes. El término "actividad óptica" significa el grado al que un isómero óptico rota el plano de luz polarizada.

El término "racemato" o "mezcla racémica" significa una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, en donde cada una de las especies aisladas rota el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta de tal manera que la mezcla está vacía de actividad óptica.

El término "enantiómero" significa un isómero que tiene una imagen espejo no superponible. El término "diaestereómero" significa estereoisómeros que no son enantiómeros.

El término "quiral" significa una molécula que, en una configuración dada, no puede superponerse en su imagen espejo. Esto es al contrario que en las moléculas aquirales que pueden superponerse en sus imágenes espejo.

Las dos versiones de imágenes espejo distintas de la molécula quiral también se conocen como *levo* (zurdo), abreviada L, *ordextro* (diestro), abreviada D, dependiendo de la manera que rotan la luz polarizada. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los grupos alrededor de los átomos de carbono estereogénicos.

El término "isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un enlace doble carbono-carbono, con un anillo de cicloalquilo, o con un sistema bicíclico puenteado. Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) en cada lado de un enlace doble carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z de acuerdo con las reglas de prioridad Cahn-Ingold-Prelog. En la configuración "E", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están en lados opuestos en relación al enlace doble carbono-carbono. En la configuración "Z", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están orientados en el mismo lado en relación al enlace doble carbono-carbono.

Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) unidos a un sistema de anillos pueden estar en una configuración *cis* o *trans*. En la configuración "*cis*", los sustituyentes están en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración "*trans*", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "*cis*" y "*trans*" se designan "*cis/trans*".

Los descriptores isoméricos ("R," "S," "E," y "Z") indican las configuraciones de los átomos y se pretende que se usen como se define en la bibliografía.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales o por síntesis específica del isómero o resolverse de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen combinar la base libre (o ácido libre) de cada isómero de un par isomérico usando un ácido (o base) ópticamente activo para formar una sal ópticamente activa (seguida por la cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico por la reacción con un auxiliar quiral apropiado (seguido por la cristalización fraccional o separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o separar una mezcla isomérica de o un intermediario o un producto final usando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

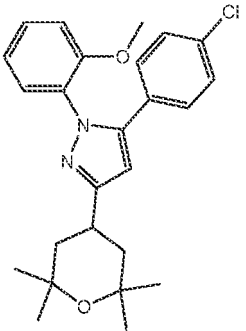
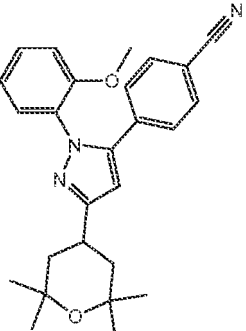
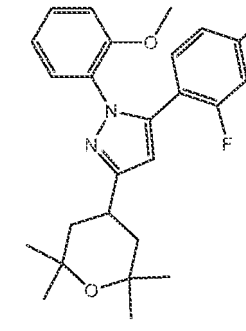
Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, se pretende que se incluyan en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o solventes orgánicos comunes (por ejemplo ésteres orgánicos como etanolato y similares) y, como tales, también se pretende que estén incluidos dentro del alcance de esta invención.

B) Compuestos

Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 siguiente:

5

Tabla 1

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
<p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> 	1	5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6- tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol
<p>25</p> <p>30</p> 	2	4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]-benzonitrilo
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	3	5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)- 3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

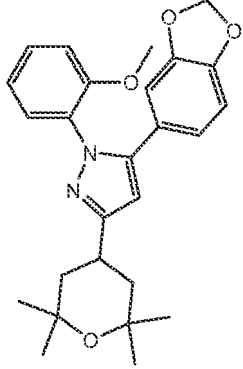
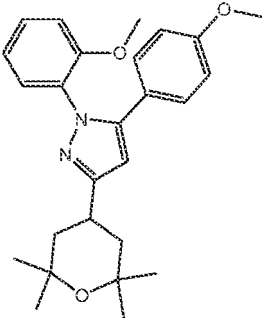
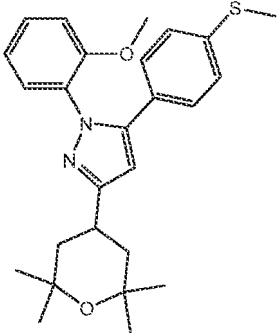
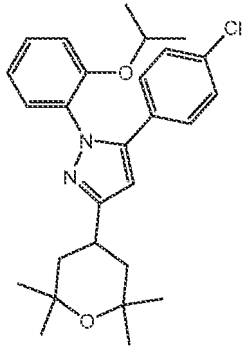
50

55

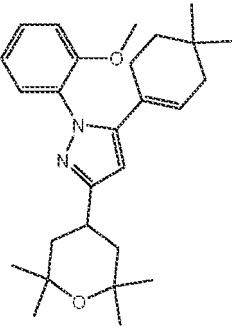
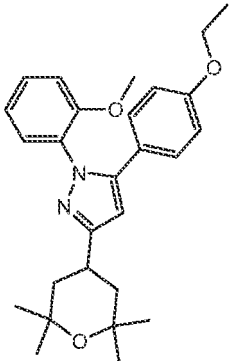
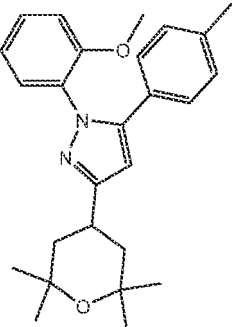
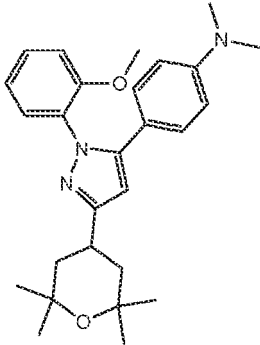
60

65

(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	4	5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	5	1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	6	1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	7	5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

(continuación)

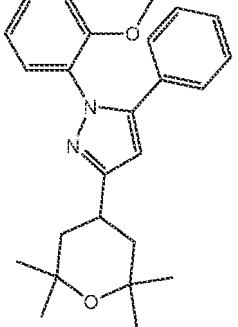
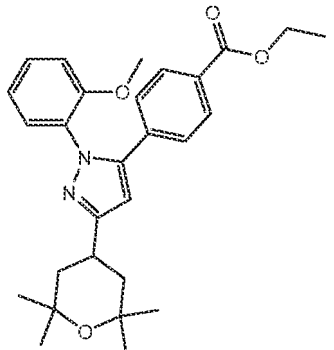
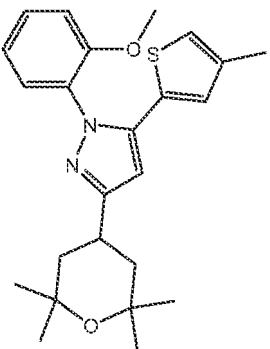
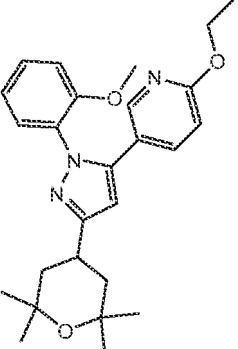
ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	8	5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H- piran-4-il)-1H-pirazol
	9	5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	10	1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	11	4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina

(continuación)

	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5		12	1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-i)-1H-pirazol-5-il]fenil}etanona
10			
15			
20		13	2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina
25			
30			
35		14	5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
40			
45			
50		15	5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
55			
60			

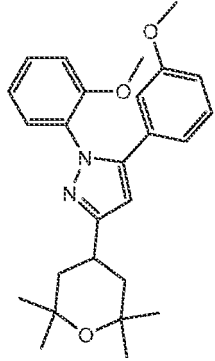
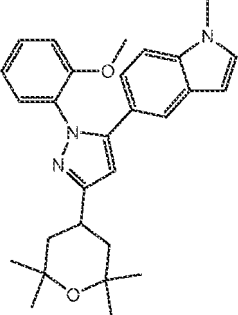
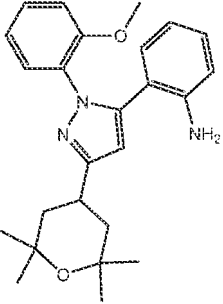
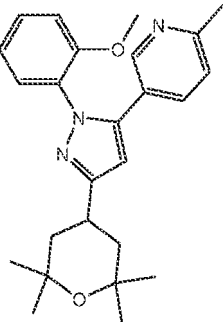
65

(continuación)

	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15		16	1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
20 25 30		17	Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato
35 40 45		18	1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
50 55 60		19	2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina

65

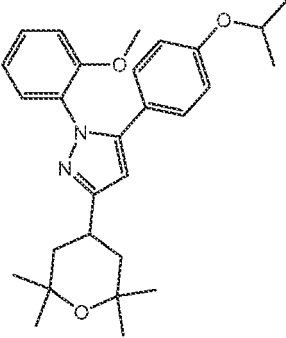
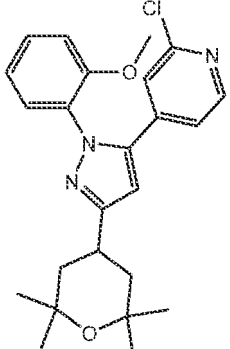
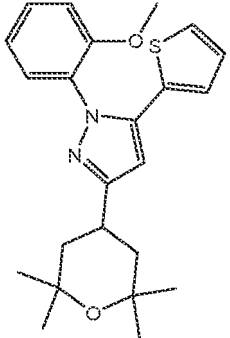
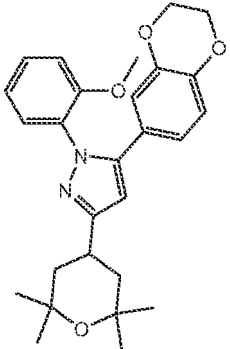
(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>20</p>	<p>1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
	<p>21</p>	<p>5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indol</p>
	<p>22</p>	<p>2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina</p>
	<p>23</p>	<p>5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina</p>

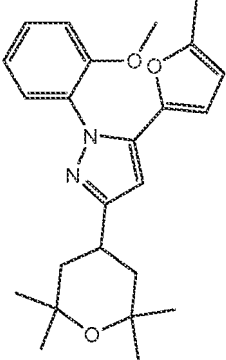
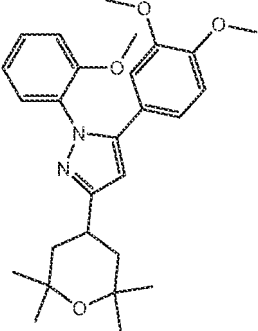
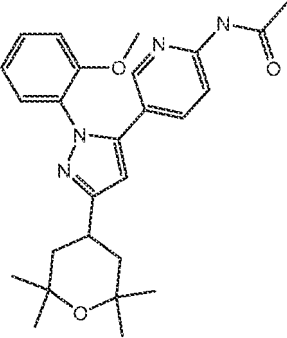
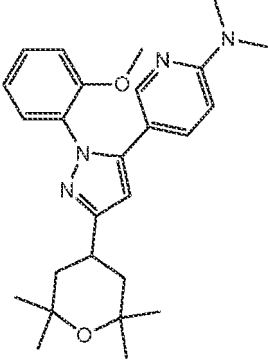
60

65

(continuación)

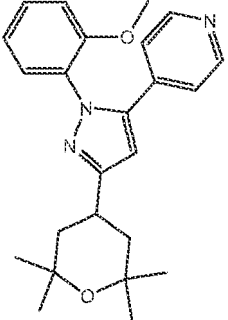
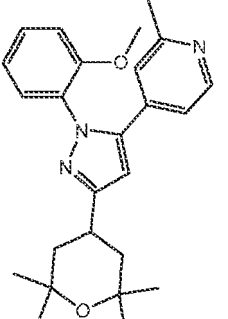
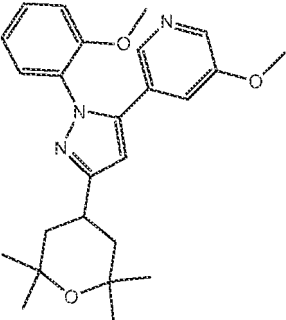
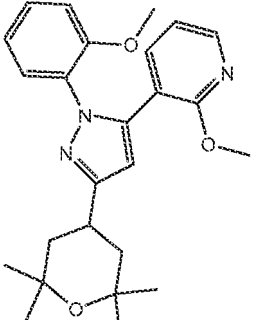
ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	24	1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]- 3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	25	2-Chloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina
	26	1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6- tetrametiltetrahydro-2H- piran-4-il)-5-tiofen-2-il- 1H-pirazol
	27	5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)- 3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H- piran-4-il)-1H- pirazol

(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	28	1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	29	5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
	30	N-{5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}acetamida
	31	5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina

65

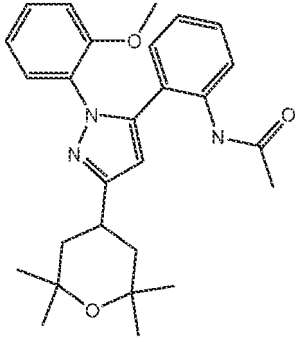
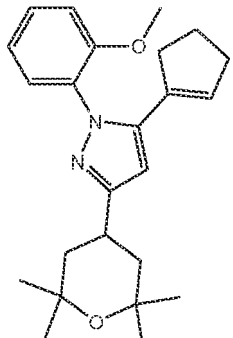
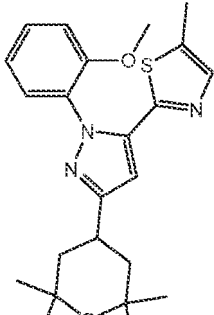
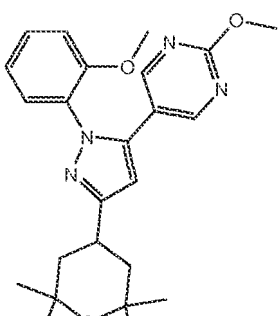
(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	32	4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina
	33	4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina
	34	3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina
	35	2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina

60

65

(continuación)

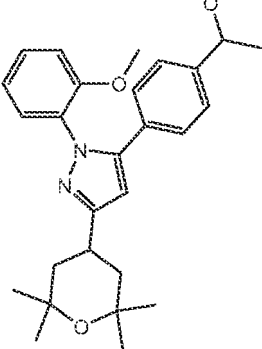
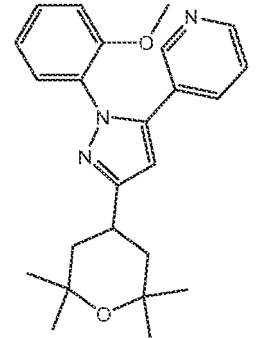
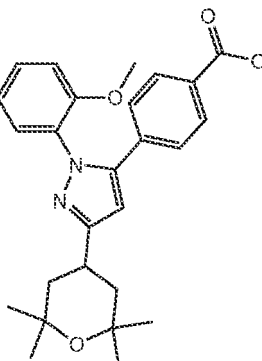
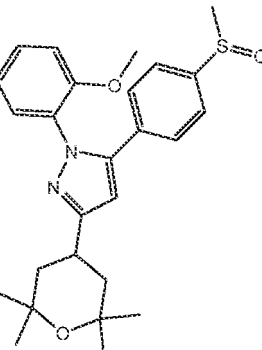
ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>36</p>	<p>N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-acetamida</p>
	<p>37</p>	<p>5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
	<p>38</p>	<p>2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol</p>
	<p>39</p>	<p>2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina</p>

(continuación)

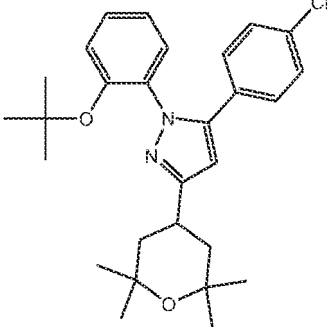
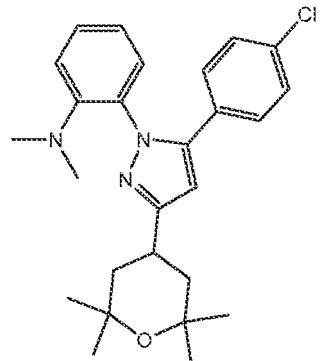
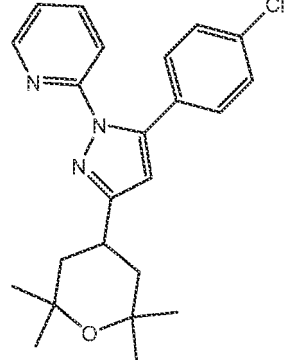
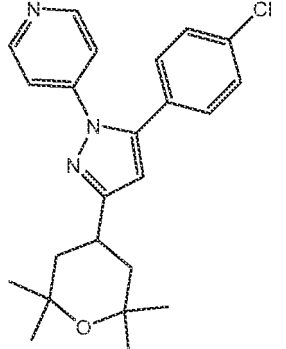
	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15 20		40	N,N-Dietil-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]-benzamida
25 30		41	5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
35 40 45		42	5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]-1H-indol
50 55 60		43	5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

65

(continuación)

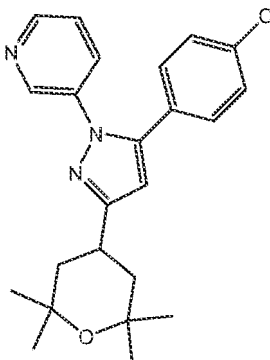
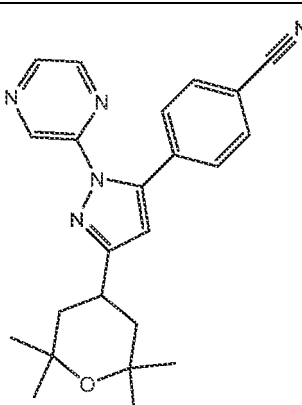
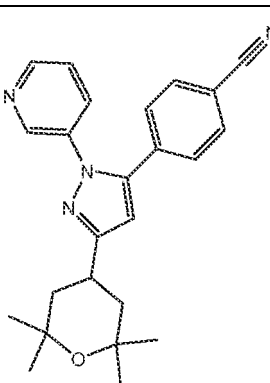
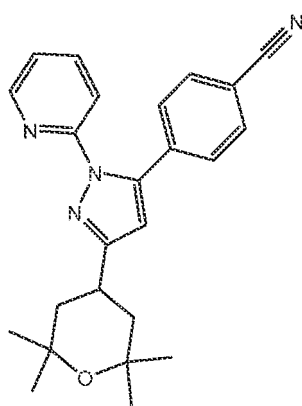
ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>44</p>	<p>1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-etanol</p>
	<p>45</p>	<p>3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina</p>
	<p>46</p>	<p>Ácido 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoico</p>
	<p>47</p>	<p>5-(4-Metanesulfinil-fenil)-1-(2-metoxifenil)- 3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol</p>

(continuación)

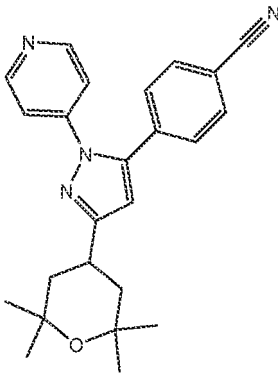
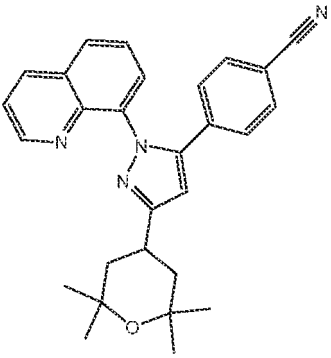
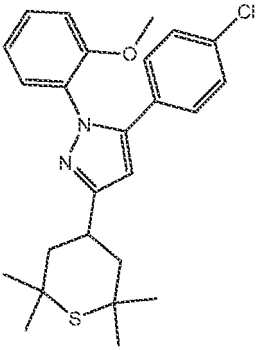
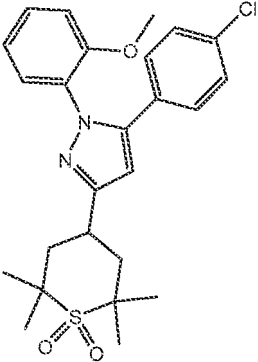
	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15		48	1-(2-terc-Butoxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
20 25 30		49	2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina
35 40 45		50	2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-pirazol-1-il]-piridina
50 55 60		51	4-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina

65

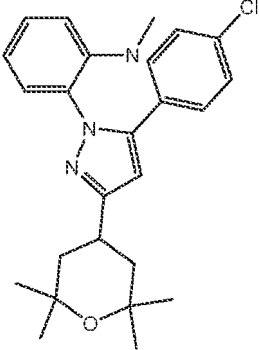
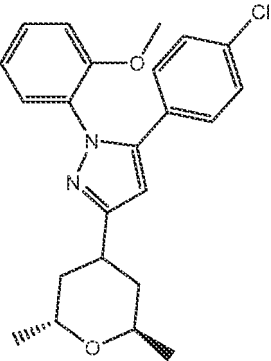
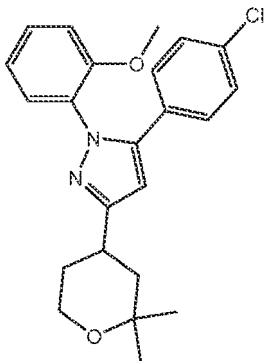
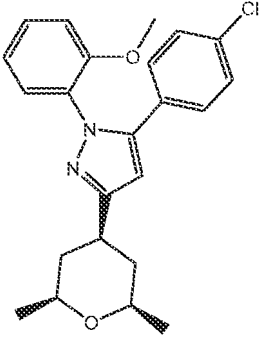
(continuación)

	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15		52	3-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina
20 25 30		53	4-[1-Pirazin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo
35 40 45		54	4-[1-Piridin-3-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo
50 55 60		55	4-[1-Piridin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

(continuación)

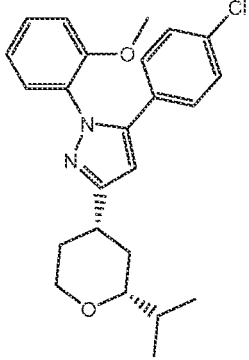
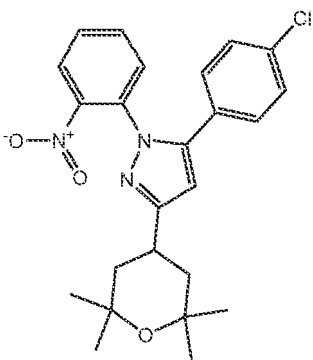
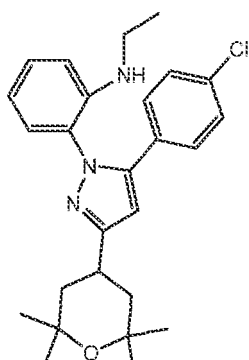
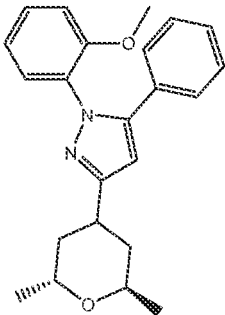
ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>56</p>	<p>4-[1-Piridin-4-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H- piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo</p>
	<p>57</p>	<p>4-[1-Quinolin-8-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro- 2H- piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoniitrilo</p>
	<p>58</p>	<p>5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6- tetrametil- tetrahidro-tiopiran-4-il)-1H-pirazol</p>
	<p>59</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6- tetrametil- 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H- pirazol</p>

(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>60</p>	<p>2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilaniлина</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>61</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>62</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>63</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol</p>

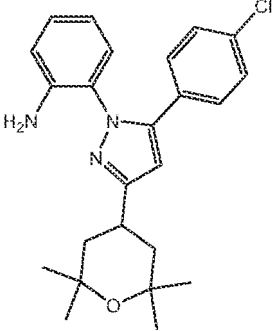
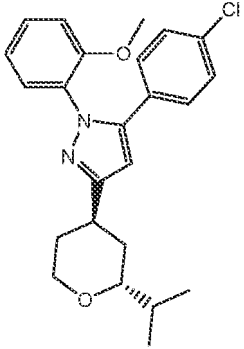
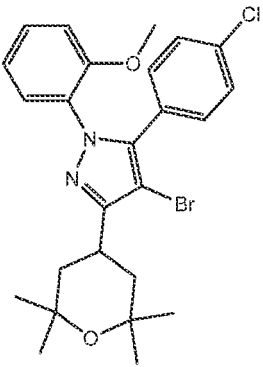
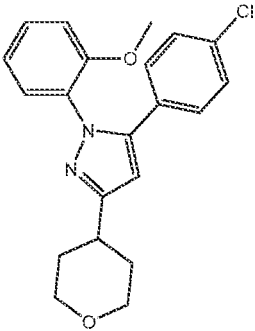
65

(continuación)

	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15		64	5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxipenil)-3-[(cis)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol
20 25 30		65	5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
35 40 45		66	2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina
50 55 60		67	3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol

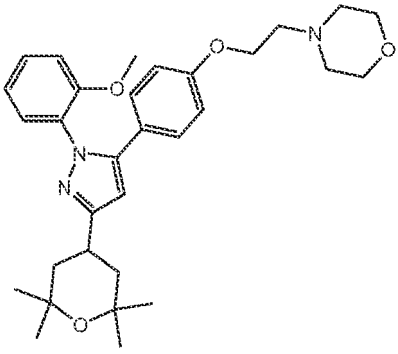
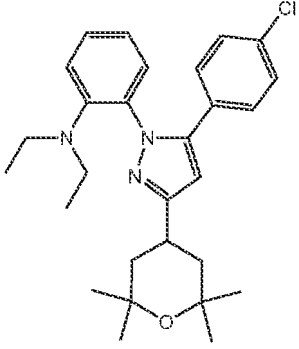
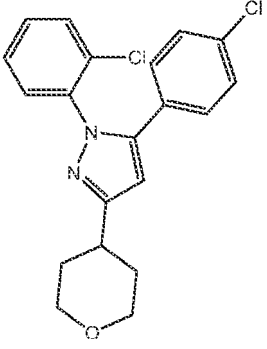
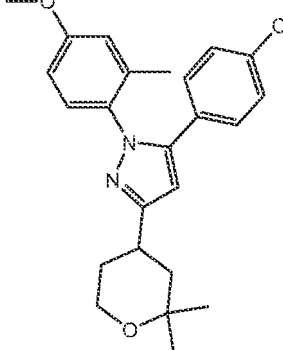
65

(continuación)

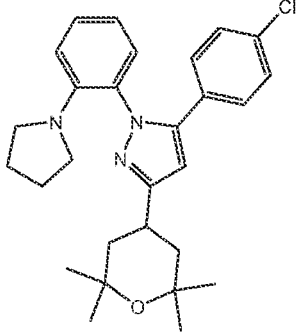
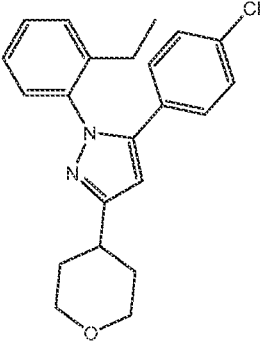
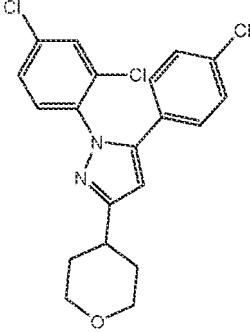
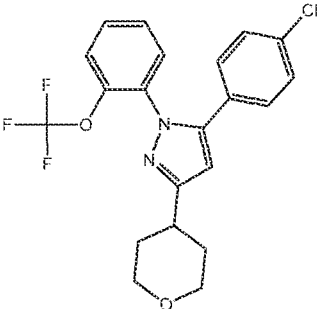
ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>68</p>	<p>2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]anilina</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>69</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)- 2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>70</p>	<p>4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)- 3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>71</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)- 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>

65

(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>72</p>	<p>4-(2-(4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil)morfolina</p>
	<p>73</p>	<p>2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina</p>
	<p>74</p>	<p>1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro- 2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
	<p>75</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H- piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol</p>

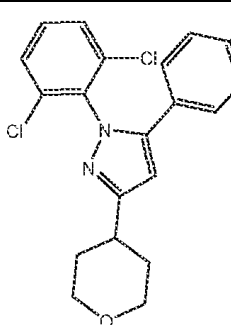
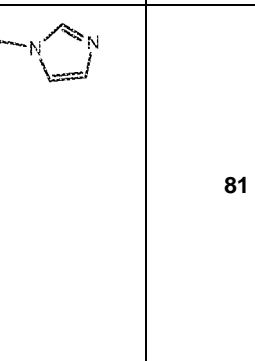
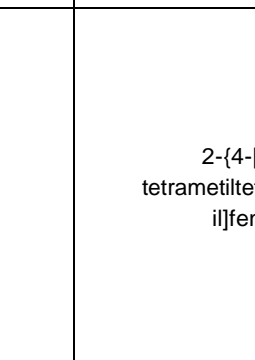
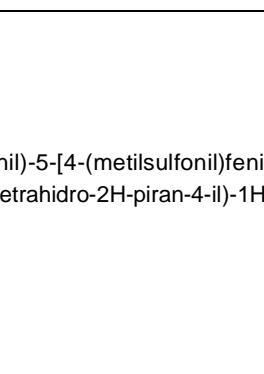
(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>76</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>77</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>78</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
<p>50</p> <p>55</p> 	<p>79</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol</p>

60

65

(continuación)

	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15		80	5-(4-Clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)- 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol
20 25 30		81	5-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-1-(2- metoxifenil)- 3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H- piran-4-il)-1H- pirazol
35 40		82	2-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6- tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina
45 50 55		83	1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2,2,6,6- tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

60

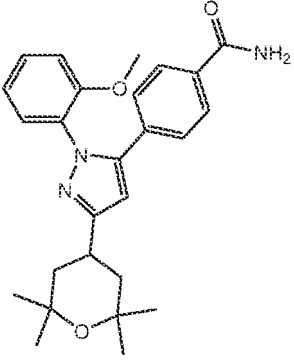
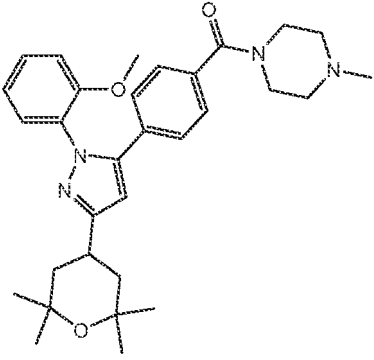
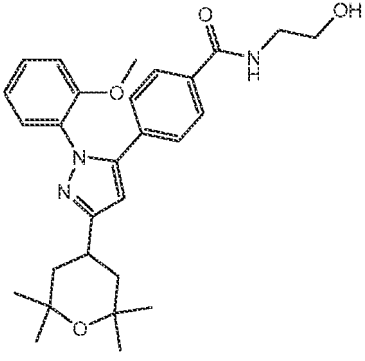
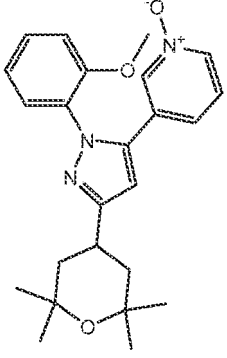
65

(continuación)

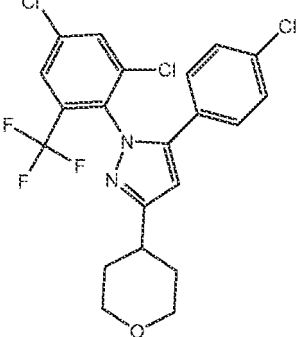
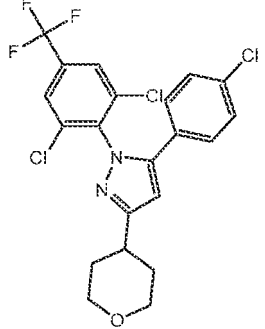
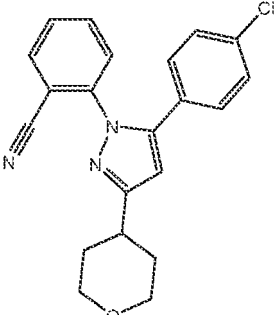
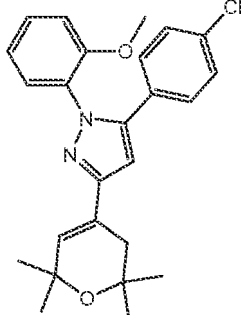
	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5		84	4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]fenol
10			
15			
20		85	5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-amina
25			
30			
35		86	4-({4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}carbonil)morfolina
40			
45			
50		87	N-[2-(Dimetilamino)etil]-4-[1-(2-metoxifenil)- 3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H- pirazol-5-il]benzamida
55			
60			

65

(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>88</p>	<p>4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]benzamida</p>
	<p>89</p>	<p>1-({4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}carbonil)-4-metilpiperazina</p>
	<p>90</p>	<p>N-(2-Hidroxietil)-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzamida</p>
	<p>91</p>	<p>3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5- il]-piridine-1-óxido</p>

(continuación)

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	<p>92</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-[2,4-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
	<p>93</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>
	<p>94</p>	<p>2-[5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo</p>
	<p>95</p>	<p>5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

	ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
5 10 15		96	5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol
20 25 30		97	5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol
35 40		98	5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetramiltetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol

45

C) Síntesis

50

La invención proporciona métodos para hacer los compuestos divulgados de acuerdo con métodos sintéticos orgánicos tradicionales así como métodos sintéticos matriciales o combinatorios. Los **Esquemas A, B y C** describen rutas sintéticas sugeridas. Usando el esquema, las pautas siguientes y los ejemplos, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que está dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los esquemas sintéticos.

55

60

65

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparatoria. Los compuestos pueden prepararse de manera racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales o por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros de componentes por técnicas estándar, como la formación de pares estereoisoméricos por la formación de sal con una base ópticamente activa, seguido por la cristalización fraccional y regeneración del ácido libre. Los compuestos pueden resolverse también por la formación de ésteres o amidas estereoisoméricas, seguido por la separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros geométricos y

enantiómeros de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos que siguen. Los esquemas generales se ofrecen a modo de ilustración; no debe entenderse que la invención está limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los métodos para preparar los varios materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos son bien conocidos por los expertos en la técnica. No se ha hecho ningún intento de optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones de ejemplo. El experto en la técnica sabrá como aumentar dichos rendimientos a través de variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

General: se midieron espectros NMR 1H y 13C en un espectrómetro Bruker AC-300 (300 MHz) usando tetrametilsilano y el disolvente deuterado respectivamente como estándares internos. Los análisis elementales se obtuvieron por Quantitative Technologies Inc. (Whitehouse, New Jersey) u los resultados estuvieron dentro del 0,4% de los valores calculados a menos que se mencione lo contrario. Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos con un aparato Mel-Temp II (Laboratory Devices Inc.) y no se corrigieron. Los espectros de masas con electronebulización: (MS-ESI) se registraron en el modo positivo en un espectrómetro Hewlett Packard 59987A. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro Micromass Autospec. E por la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB).

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se pretende que están abarcados por el alcance de esta invención.

Ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los Esquemas **A, B y C**, y los **Ejemplos 1 a 72**. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos pueden hacerse de acuerdo con rutas similares. Los compuestos divulgados son útiles como agentes farmacéuticos como se describe en la presente.

Las abreviaturas o acrónimos útiles en la presente incluyen:

Significado de Abreviaturas

35	BOC	terc-butiloxicarbonilo
	BOP	benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato
	Cpd	compuesto
	DCE	dicloroetano
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
40	DCM	diclorometano
	DMAP	dimetilaminopiridina
	DMF	N, N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DIEA	N, N-diisopropiletilamina o base de Hunig
45	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	ESI	ionización por electronebulización
	Et ₃ N o TEA	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
	h/hr/hrs	hora(s)
50	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HBTU	O-benzotriazol-1-iloxi-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	LIOH	hidróxido de litio
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minuto(s)
55	MS	espectroscopia de masas
	NMR	espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Significado de Abreviaturas

60	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	PG	grupo protector
	RT/rt	temperatura ambiente
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
	TFA	ácido trifluoroacético
65	THF	tetrahidrofurano

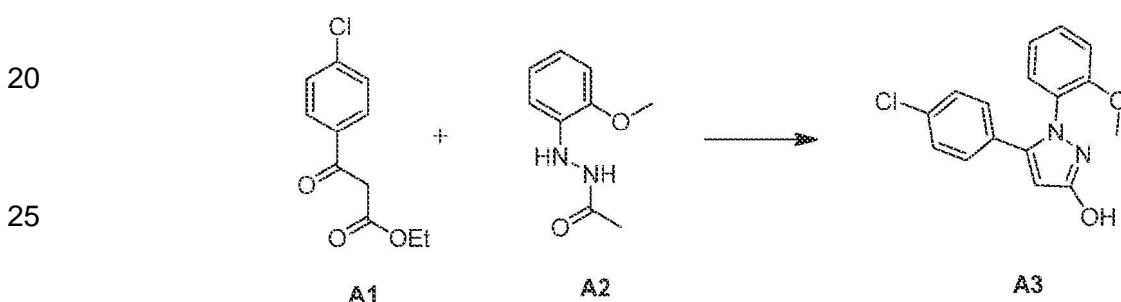
TLC cromatografía de capa fina
Tos p-toluenosulfonilo

Orientación general

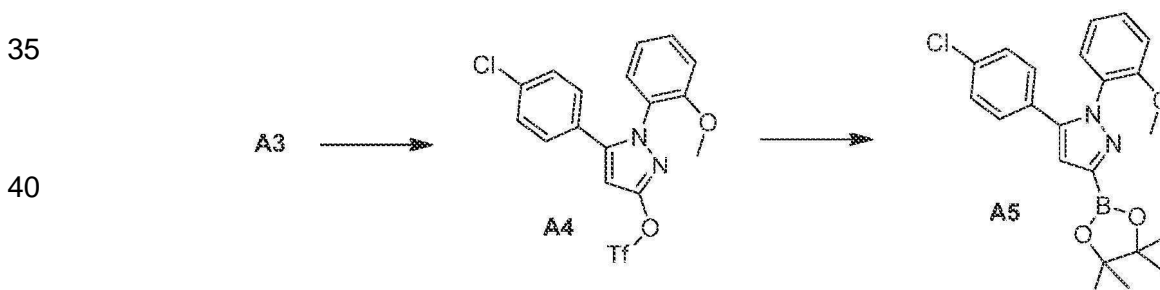
5 Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas que siguen. Como los esquemas son ilustraciones, no debe entenderse que la invención está limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los varios materiales de partida usados en los esquemas es bien conocida por los expertos en la técnica. Los sustituyentes para los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos, representados en los esquemas siguientes, son como se ha definido con anterioridad en la presente.

10 Los compuestos de Fórmula (I), en los que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y Q se definen como en la Fórmula (I), pueden sintetizarse como se esboza por la ruta sintética general ilustrada en el Esquema A.

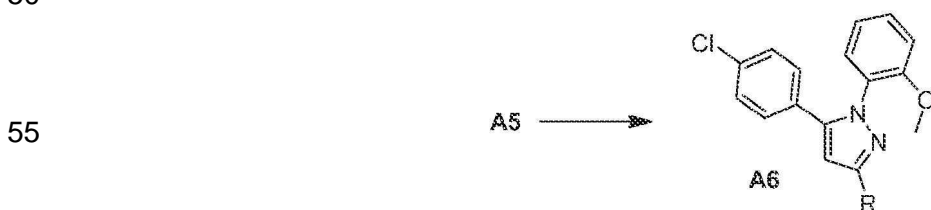
Esquema A



30 Reaccionar un β -cetoéster **A1** con acilhidrazina **A2** y un reactivo de cloración como POCl_3 en una solución de dicloroetano a una temperatura en el intervalo de alrededor de 50°C a alrededor de 100°C para proporcionar el 3-hidroxipirazol **A3**.



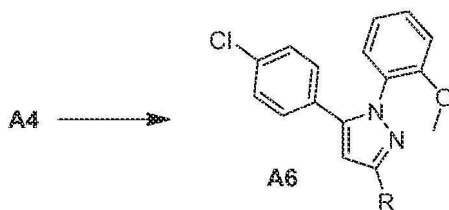
45 Convertir el 3-hidroxipirazol **A3** en presencia de la base de Hünig y un agente de tratamiento como N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)anilina en un solvente de dicloroetano a una temperatura en el intervalo de alrededor de 50°C a alrededor de 100°C para proporcionar el triflato **A4**. Convertir el triflato **A4** a un pirazol-3-boronato éster **A5** en presencia de bi(pinacolato)diboro usando un catalizador de Pd apropiado como $\text{Pd}(\text{DPPF})\text{Cl}_2$. El **A5** puede ser también bis(neopentilo glicolato) éster, formado usando bis(glicolato neopentilo)diboro.



60 Reaccionar el pirazol-3boronatiato éster **A5** con el heteroarilo, haluro apropiado **R-X** bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar usando un catalizador de Pd apropiado ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en una solución de tolueno/etanol que incluye Na_2CO_3 para proporcionar un Compuesto **A6**, representativo de un compuesto de Fórmula (I).

65

5



10

Alternativamente, cuando el haluro de heteroarilo apropiado no está disponible, reaccionar el triflato **A4** con el análogo de ácido borónico apropiado $R-B(OH)_2$ bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar usando un catalizador de Pd apropiado ($Pd(PPh_3)_4$) en una solución de tolueno/etanol incluyendo Na_2CO_3 para proporcionar un Compuesto **A6**, representativo de un compuesto de Fórmula (I).

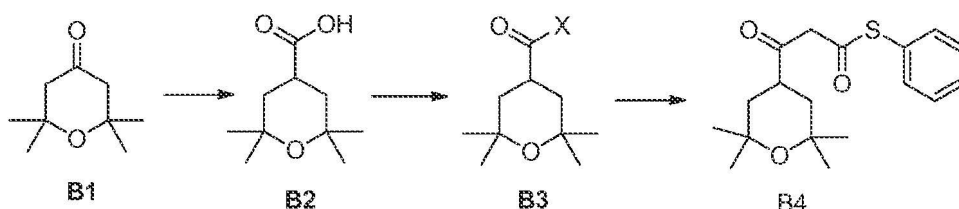
15

Los compuestos de Fórmula (I) en los que $X_1, X_2, X_3, X_4, R_1, R_2, R_3, R_4,$ y Q se definen como en la Fórmula (I), pueden sintetizarse como se esboza por la ruta sintética general ilustrada en el Esquema B.

20

Esquema B

25

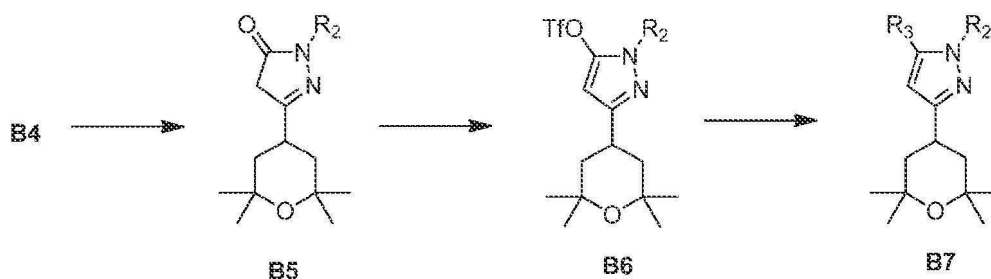


30

Reaccionar una cetona como 2,2,6,6-tetrametil-dihidro-2H-piran-4(3H)-ona **B1** con isocianuro de toluenosulfonilmetil en presencia de una base apropiada como t-butoxido de potasio en un solvente como DCE a un intervalo de temperatura de $0^\circ C$ a $50^\circ C$ proporciona un compuesto de ciano intermedio, que puede ser entonces hidrolizado al ácido **B2** por reflujo en una solución de KOH acuosa. El compuesto **B2** se convierte posteriormente al cloruro ácido **B3** ($X = Cl$) reaccionando **B2** con un reactivo apropiado como cloruro de oxalilo o más preferiblemente benzotriazol amida **B3** ($X =$ benzotriazol) reaccionando **B2** con benzotriazol y cloruro de tionilo en un solvente como DCE a RT. Reaccionar **B3** en presencia de la base de Hünig con aciltiofenol en una solución de DCM que contiene un ácido de Lewis apropiado como $MgBr_2$ proporciona el Compuesto **B4** (Org. Lett., 2007, 9(21), pp. 4139-4142).

35

40



45

50

Reaccionar el Compuesto **B4** con clorhidrato de R_2 -hidrazina en una solución de metanol para proporcionar el Compuesto **B5**, y después convertir el Compuesto **B5** en la presencia de la base de Hünig en un agente triflante como N,N-bis-(trifluorometilsulfonil)anilina en un solvente de dicloroetano a una temperatura en un intervalo de alrededor de $50^\circ C$ a alrededor de $100^\circ C$ para proporcionar el triflato **B6**.

55

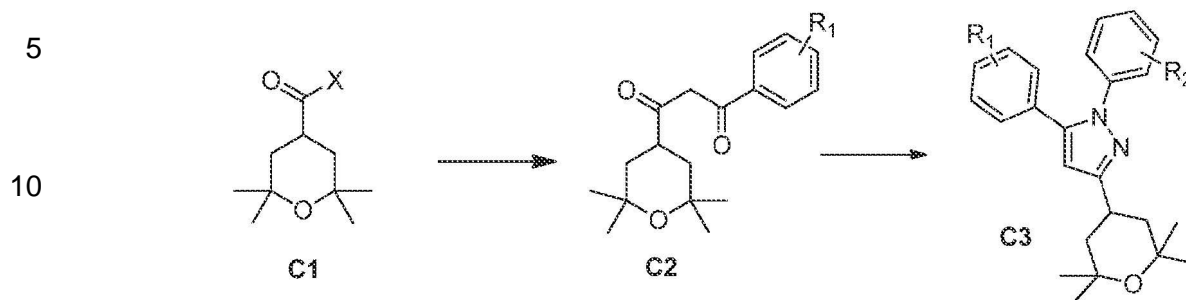
Finalmente, reaccionar el triflato **B6** con el haluro de heteroarilo apropiado R_3-X bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar usando un catalizador de Pd apropiado ($Pd(PPh_3)_4$) en una solución de tolueno/etanol que incluye Na_2CO_3 para proporcionar un Compuesto **B7**, representativo de la Fórmula (I).

60

Los compuestos de Fórmula (I) en los que $X_1, X_2, X_3, X_4, R_1, R_2, R_3, R_4,$ y Q se definen como en la Fórmula (I), pueden sintetizarse como se esboza por la ruta sintética general ilustrada en el Esquema C.

65

Esquema C



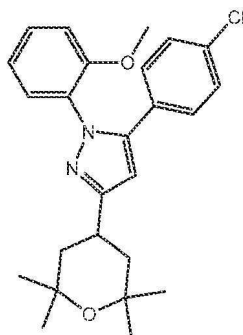
Los compuestos **C1** en el que X es un grupo saliente apropiado como cloruro o más preferiblemente benzotriazol pueden obtenerse como se describe en el Esquema B. El **C1** se convierte después a una dicetona **C2** (que puede existir en una forma enona) reaccionando **C1** con una R_1 -acetofenona apropiada en presencia de una base como DIEA y un ácido de Lewis como $MgBr_2$ en un solvente como DCE a RT (Org. Lett., 2007, 9(21), pp. 4139-4142). Los pirazoles **C3** se obtienen entonces por la reacción de la dicetona **C2** con un clorhidrato de R_2 -hidrazina en un solvente como metanol y una base como TEA a una temperatura entre RT y 80° C para proporcionar el Compuesto **C3** que es representativo de un compuesto de Fórmula (I).

Ejemplos

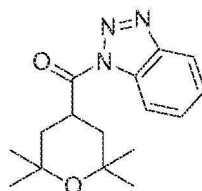
Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, no debe entenderse que la invención está limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas.

Ejemplo 1

5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol



Paso A) ácido 2,2,6,6-Tetrametil-tetrahidro-piran-4-carboxílico

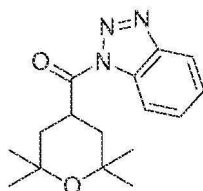


A una solución de 2,2,6,6-Tetrametil-tetrahidro-piran-4-ona (3,00 g, 19,20 mmol), isocianuro de p-toluenosulfonilmetil (4,90 g, 24,96 mmol), y t-butanol (3,06 ml, 32,64 mmol) en 75 ml de dimetoxietano a 0° C se le añadió t-butoxido de potasio (5,38 g, 48,01 mmol) a tal tasa que la temperatura no aumentó por encima de 10° C. Después de que la adición se completó se permitió que la mezcla alcanzase la RT y después se calentó a 35° C durante la noche. La mezcla se enfrió entonces a RT y se añadieron 50 ml de éter dietílico y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró y redisolvió en 50 ml de éter dietílico y se filtró para remover el ppt. El filtrado se concentró de nuevo y después se disolvió en 50 ml de 2,25 M de KOH y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió y lavo con 2 X 50 ml de DCM. El pH de la capa acuosa se ajustó entonces a 2 con HCl concentrado y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 2,85 g (80%) del compuesto del título como un sólido blanquecino que se uso sin purificación adicional.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 2.78 (tt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 12.9, 3.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).

5 Paso B) Benzotriazol-1-il-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona

10



15

20

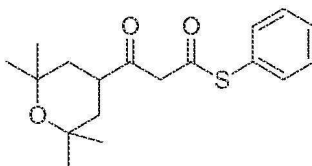
A una mezcla de ácido 2,2,6,6-Tetrametil-tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,4 g, 6,8 mmol) y benzotriazol (2,4 g, 20,3 mmol) en 34 ml de DCM se le añadió cloruro de tionilo (0,55 ml, 7,4 mmol) gota a gota y se permitió que la mezcla se agitase durante 8 horas a RT. La mezcla se filtró para eliminar el ppt y el filtrado se lavó con NaHCO_3 saturado (2 X 40 ml) y después salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 1,9 g (97%) de un ppt blanco.

25

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.39 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 12.8, 3.3 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

Paso C) éster S-fenilo de ácido 3-Oxo-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-tiopropiónico

30



35

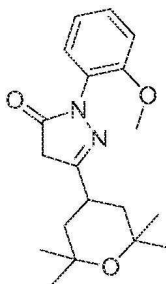
40

A una mezcla de Benzotriazol-1-il-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona (1,70 g, 5,62 mmol), dietil éterato de bromuro de magnesio (4,14 g, 16,06 mmol), y tioacetato de S-fenilo (0,76 ml, 5,35 mmol) en 21 ml de DCM a RT se le añadió gota a gota DIEA (3,95 ml, 21,41 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y después se diluyó con 50 ml de DCM y se lavó con 1N HCl (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar 1,2 (70%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$, 321,1 (M+H), encontrado 321,1.

Paso D) 2-(2-Metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

45

50



55

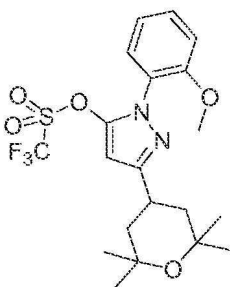
60

Una solución de éster S-fenilo de ácido 3-Oxo-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-tiopropiónico (1,20 g, 3,75 mmol) y clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina (0,72 g, 4,12 mmol) en 10 ml de etanol se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar 1,0 g (81%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.01 - 7.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.05 (tt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 12.9, 3.3 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

65

Paso E) éster de 2-(2-metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il de ácido trifluorometasulfónico



Una mezcla de 2-(2-Metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona (1,00 g, 3,03 mmol), trietilamina (0,63 ml, 4,54 mmol), y N-fenil-bis-trifluorometanosulfonimida (1,19 g, 3,33 mmol) se calentó a 60° C durante 2 horas en 10 ml de dicloroetano. La reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50ml). El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar 1,40 g (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.46 (m, 1 H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

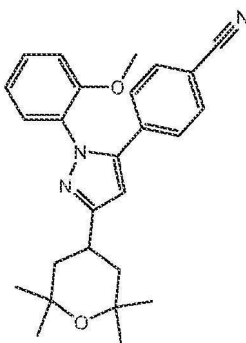
Paso F: 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol

Un matraz se cargó con éster de 2-(2-metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il de ácido trifluoro-metasulfónico (1,10 g, 3,70 mmol), ácido 4-clorofenil borónico (0,630 g, 4,07 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,24 g, 5 mol%), 1M Na₂CO₃ (16 ml) y tolueno (32 ml) y se calentó a 80° C durante 6 horas. LA reacción se diluyó con EtOAc (100ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 X 100 ml) y salmuera (100 ml), y la capa orgánica se seco sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice flash eluyendo con un 10% de EtOAc/hexanos para dar 0,68 g (66%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.35 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.27 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.15(m,2H), 7.03 - 7.08 (m, 2H), 6.96 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (tt, J = 12.9, 3.3 Hz,1H), 1.90 (dd, J = 12.9, 3.3 Hz, 2H), 1.50 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₂, 425.2 (M+H), encontrado 425.1.

Ejemplo 2

4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

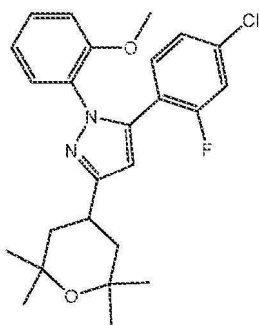


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, J = 8.0,8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.45 (s, 3H), 3.30 - 3.41 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₂, 415.5 (M+H), encontrado 415.1.

Ejemplo 3

5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

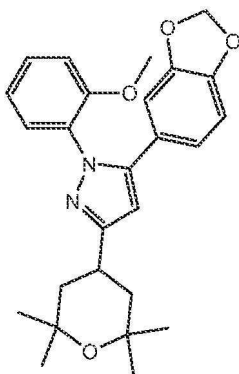


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.96 - 7.00 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.31 - 3.42 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 443.2 (M+H), encontrado 443.1.

Ejemplo 4

5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

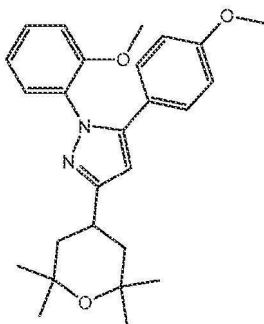


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 6.64 - 6.74 (m, 3H), 6.31 (s, 1 H), 5.93 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.27 - 3.40 (m, 1 H), 1.99 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.53 - 1.66 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, 435.2 (M+H), encontrado 435.2.

Ejemplo 5

1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

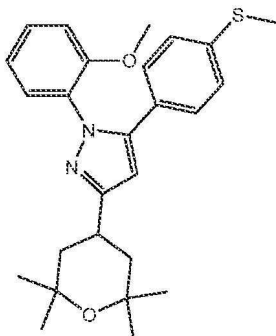
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.40 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.15(m,2H),7.00(td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.84-6.89 (m, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.73 - 6.78 (m, 2H), 6.31 (s, 1 H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.29 - 3.38 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₃, 421.2 (M+H), encontrado 421.1.

5

Ejemplo 6

1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

10



15

20

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

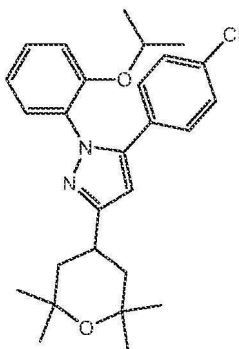
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.42 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.07-7.15 (m, 4H), 6.99-7.05 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.36 (s, 1 H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 1 H), 2.45 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₂S, 437.1 (M+H), encontrado 437.1.

30

Ejemplo 7

5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

35



40

45

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

50

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.44 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17-7.28(m, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 4H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.13 (spt, J = 6.0 Hz, 1H), 3.24 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.45 - 1.53 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.19 (s, 6H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₃GN₂O₂, 453.2 (M+H), encontrado 453.2.

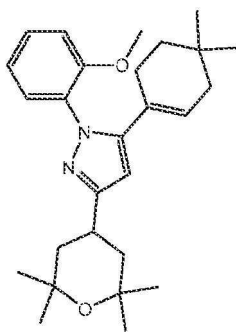
55

Ejemplo 8

5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

60

65



15 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

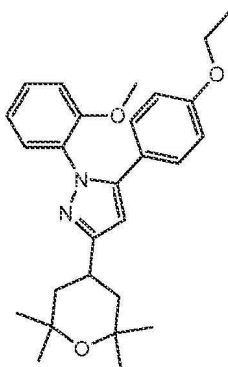
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.32 - 7.41 (m, 2H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 6.89 - 6.98 (m, 1H), 6.14 (s, 1 H), 5.44-5.53 (m, 1 H), 3.74 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 1H), 2.13 - 2.22 (m, J = 6.3, 4.3, 2.1, 2.1 Hz, 2H), 1.95 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.54 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.23 - 1.29 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$. 423.3 (M+H), encontrado 423.3.

20

Ejemplo 9

5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

25



40 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

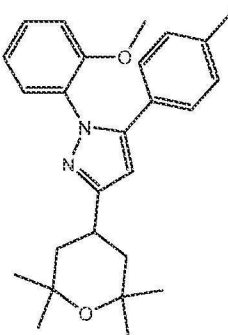
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.32 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 6.93 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.72 (m, 2H), 6.23 (s, 1 H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.48 - 1.57 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$, 435.2 (M+H), encontrado 435.2.

45

Ejemplo 10

1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

50

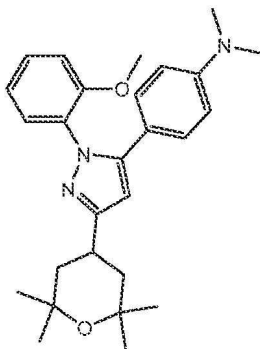


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.32 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 2H), 6.88 - 6.98 (m, 3H), 6.79 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.40 (s, 3H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.91 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 405.2 (M+H), encontrado 405.2.

Ejemplo 11

4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina

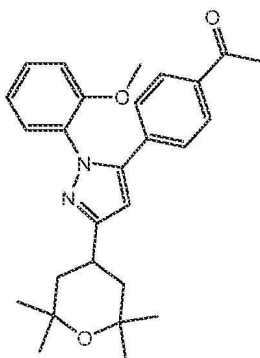


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.38 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.49 - 6.61 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 3.55 (s, 3H), 3.34 (s, 1 H), 2.93 (s, 6H), 1.99 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$, 434.3 (M+H), encontrado 434.3

Ejemplo 12

1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-etanon



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.68 - 7.78 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.28 (td, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 6.78 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.36 (s, 3H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.91 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.51 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 433.2 (M+H), encontrado 433.2

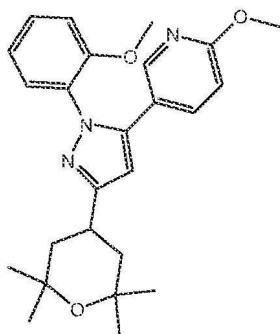
Ejemplo 13

2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina

5

10

15



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

20

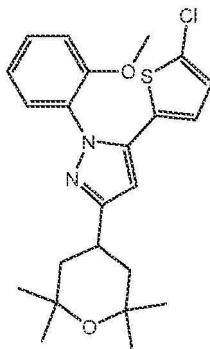
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.29 - 3.41 (m, 1 H), 1.99 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 422.2 (M+H), encontrado 422.2.

Ejemplo 14

25

5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

30



35

40

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

45

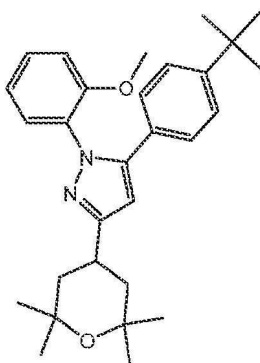
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.19 - 3.27 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.52 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{OS}_2$, 411.1 (M+H), encontrado 411.1.

Ejemplo 15

50

5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

55



60

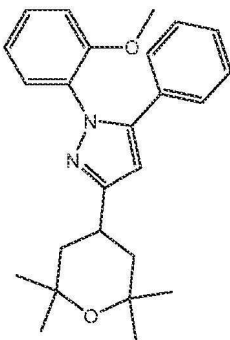
65

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.44 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.35 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.27-1.31 (m, 15H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₈N₂O₂, 447.3 (M+H), encontrado 447.3.

Ejemplo 16

1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

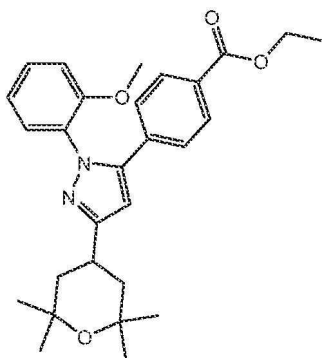


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 5H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.47 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀N₂O₂, 391.2 (M+H), encontrado 391.2.

Ejemplo 17

4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoato de etilo



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.33-1.40 (m, 9H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₄N₂O₄, 463.3 (M+H), encontrado 463.3.

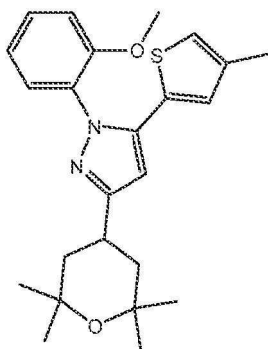
Ejemplo 18

1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

5

10

15



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

20

^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1 H), 3.58 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 411.2 (M+H), encontrado 411.2.

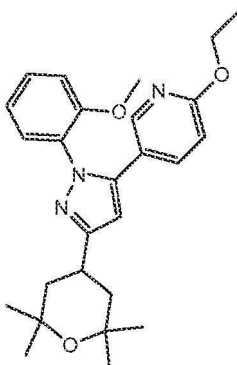
25

Ejemplo 19

30

2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina

35



40

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

45

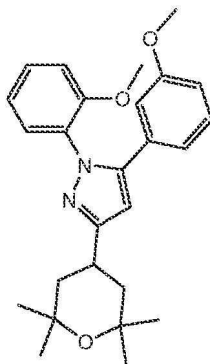
^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 7.97 (s, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 3H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.50 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.24 - 1.38 (m, 9H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$. 436.2 (M+H), encontrado 436.3.

50

Ejemplo 20

1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

55



60

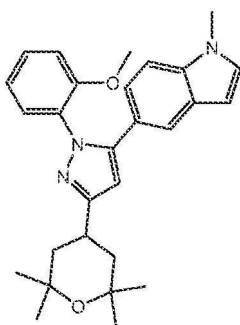
65

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

5 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.43 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H),
7.03 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.83 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1 H), 6.78 (ddd, J = 8.3, 2.6,
0.8 Hz, 1 H), 6.71 - 6.74 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.00 (dd, J =
10 $13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.60 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.04-1.33 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado
para
 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 421.2 (M+H), encontrado 421.2.

Ejemplo 21

15 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1 H-indol

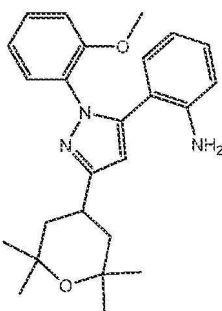


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

30 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.25 (td, J = 7.9, 1.6
Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 2H), 6.90 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H),
35 6.30 - 6.33 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.29 - 3.37 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 12.8
Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$, 444.3 (M+H),
encontrado 444.2.

Ejemplo 22

40 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-anilina



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

55 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.29 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (td,
J = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.88 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.61
60 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.45 - 6.50 (m, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 3.49 (s, 3H), 3.29 - 3.43 (m, 1 H), 3.25 (br s, 2H), 1.91
(dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z):
Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 406.2 (M+H), encontrado 406.2.

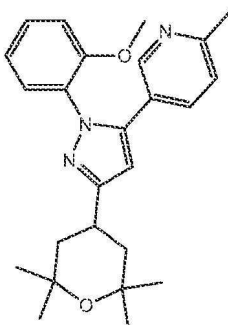
Ejemplo 23

65 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina

5

10

15



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

20

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 6.96 - 7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.60 (t J = 13.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 406.2 (M+H), encontrado 406.2.

25

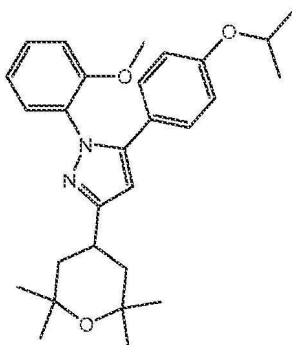
Ejemplo 24

1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-il)-1 H-pirazol

30

35

40



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

45

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.33 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.02 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.65-6.80 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.51 (spt, J = 6.1 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (tt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$, 449.3 (M+H), encontrado 449.3.

50

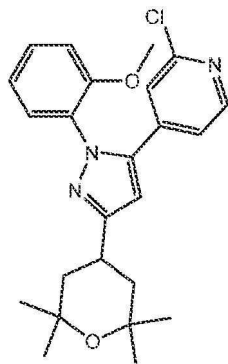
Ejemplo 25

2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina

55

60

65



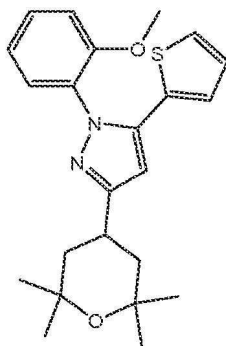
Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

5 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.22 - 3.32 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 426.2 (M+H), encontrado 426.2.

10 Ejemplo 26

1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol

15



20

25

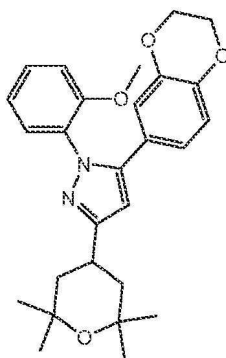
Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

30 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.29 - 7.45 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1 H), 6.93 - 7.04 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.75 - 6.85 (m, 1 H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.24 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.22 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 397.2 (M+H), encontrado 397.2.

35 Ejemplo 27

5-(2,3-Dibidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

40



45

50

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

55 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.70 - 6.73 (m, 1 H), 6.65 - 6.68 (m, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 4.01 - 4.31 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.34 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

60 Ejemplo 28

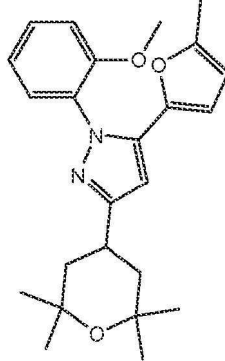
1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

65

5

10

15



20

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

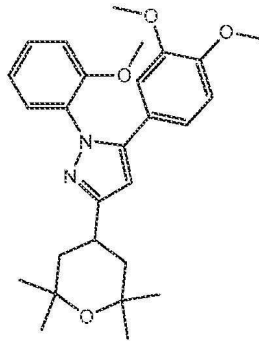
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₀N₂O₃, 395.2 (M+H), encontrado 395.1.

30

Ejemplo 29

5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

35



40

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

45

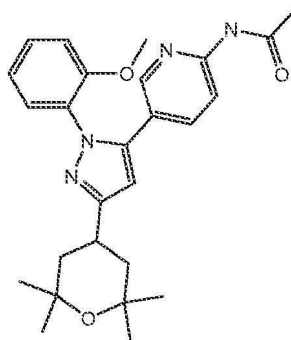
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 1.98 - 2.03 (m, 2H), 1.60 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₄N₂O₄, 451.2 (M+H), encontrado 451.2.

50

Ejemplo 30

N-{5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida

55



60

65

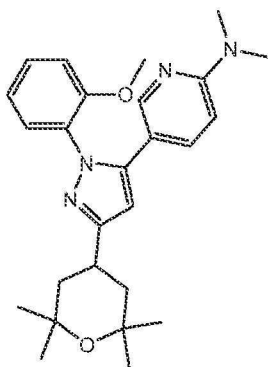
Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

5 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.46-1.66 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

10 Ejemplo 31

5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina

15



20

25

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

30

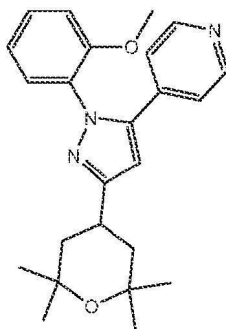
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.99 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 3.32 (m, 7H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.49 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$, 435.3 (M+H), encontrado 435.3.

35

Ejemplo 32

4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina

40



45

50

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

55

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.38 - 8.44 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 6.87 - 7.05 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.2, 3.2 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 392.2 (M+H), encontrado 392.2.

60 Ejemplo 33

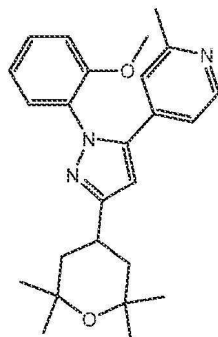
4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina

65

5

10

15



20

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

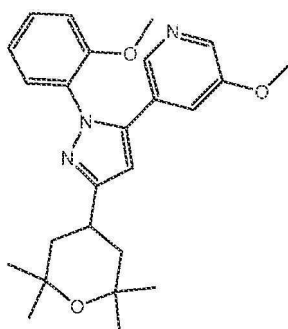
^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.48 (s, 3H), 3.28 - 3.43 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 406.2 (M+H), encontrado 406.2.

Ejemplo 34

30

3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-piridina

35



40

45

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

50

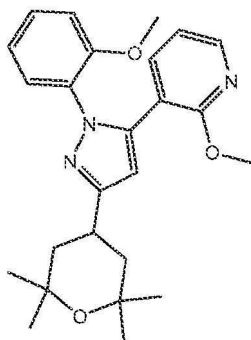
^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 8.18 (dd, J = 4.6, 2.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 6.93 (dd, J = 2.7, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 422.2 (M+H), encontrado 422.2.

Ejemplo 35

55

2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-piridina

60



65

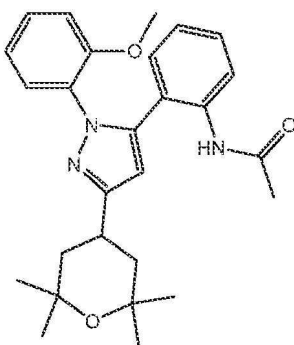
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.99 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.84-6.96 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.23 - 3.34 (m, 1 H), 1.93 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.52 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃, 422.2 (M+H), encontrado 422.2.

Ejemplo 36

15 N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-acetamida

20



25

30

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

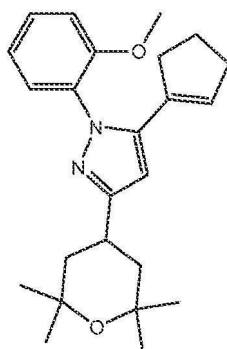
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.14-7.32 (m, 2H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.43 - 3.46 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.31 - 3.42 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₃N₃O₃, 448.2 (M+H), encontrado 448.2.

35

Ejemplo 37

40 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

45



50

55

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.43 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.04 - 7.07 (m, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 5.30 - 5.37 (m, 1 H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.43 - 2.57 (m, 2H), 2.25 - 2.39 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 2H), 1.54 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₂N₂O₂, 381.2 (M+H), encontrado 381.2.

60

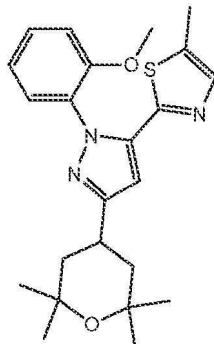
Ejemplo 38

65 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol

5

10

15



20

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

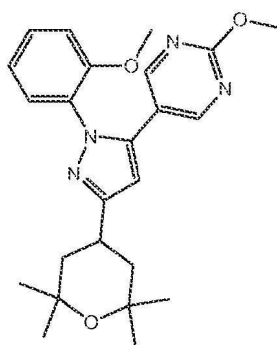
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.42 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.22 - 3.31 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.89 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 412.2 (M+H), encontrado 412.2.

Ejemplo 39

30

2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-pirimidina

35



40

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

45

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.28 (s, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 6.97 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 1H), 1.90 (dd, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$, 423.2 (M+H), encontrado 423.2.

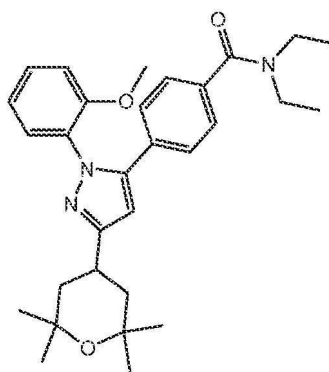
50

Ejemplo 40

55

N,N-Dietil-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzamida

60



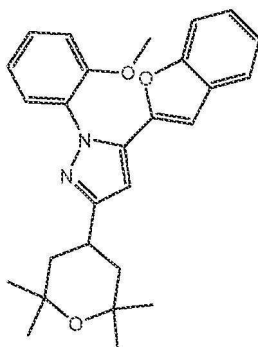
65

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 4H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.17-3.27(m, 1 H), 3.06-3.16 (m, 4H), 1.89 (dd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 0.95-1.14 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$, 490.3 (M+H), encontrado 490.3.

Ejemplo 41

5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

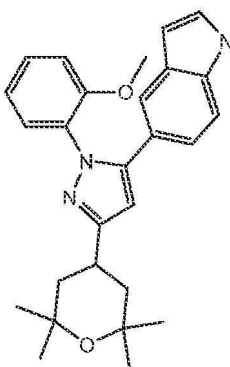


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1 H), 5.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (tt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.59 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 431.2 (M+H), encontrado 431.2.

Ejemplo 42

5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-indol



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.18 (br.s., 1H), 7.54 - 7.56 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 6.99 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 6.50 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.53 (s, 3H), 3.41 3.51 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.30 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 430.2 (M+H), encontrado 430.2.

Ejemplo 43

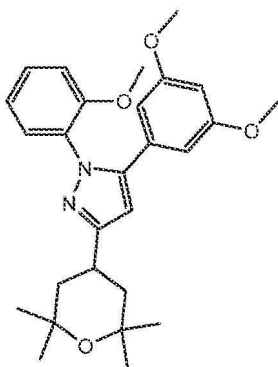
5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

5

10

15

20



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

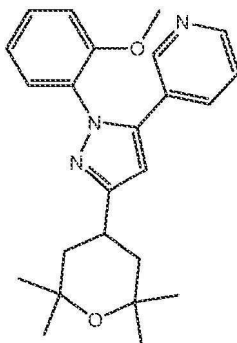
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.34 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.35 - 6.41 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.29 - 3.44 (m, 1H), 1.87 - 2.07 (m, 2H), 1.60 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$, 451.2 (M+H), encontrado 451.1.

30

Ejemplo 44

3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina

35



40

45

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

50

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 1.99 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 392.2 (M+H), encontrado 392.2.

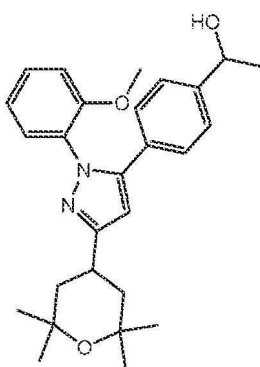
Ejemplo 45

55

1-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-etanol

60

65



5

10

15

20

A una solución de 1-(4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil)-etanona (Ejemplo 12) (20 mg, 0,05 mmol) en 1 ml de etanol se añadió borohidruro de sodio (1,8 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr a RT. La solución se diluyó con 5 ml de CH₃CN al 50% en 0,1% de TFA/H₂O y se purificó por RP-HPLC, eluyendo con un gradiente lineal de CH₃CN al 50%-100% en 0,1% de TFA/H₂O durante 10 minutos para dar 20 mg (86%) del compuesto del título como un sólido blanco que contenía 0,5 eq de TFA.

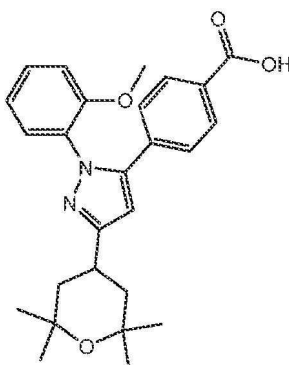
25

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.33 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.89 (q, J = 6.4 Hz, OH), 3.52 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, OH), 2.00 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₄N₂O₃, 435.2 (M+H), encontrado 435.2.

Ejemplo 46

30

Acido 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoico



35

40

45

50

A una solución de 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzoato de etilo (Ejemplo 17) (200 mg, 0,43 mmol) en 3 ml de metanol se le añadieron 0,07 ml de solución de NaOH al 50% (1,30 mmol) y la mezcla se calentó a 50° C durante 8 horas. La mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de 1N HCL y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 185 mg (93%) de un sólido blanco

55

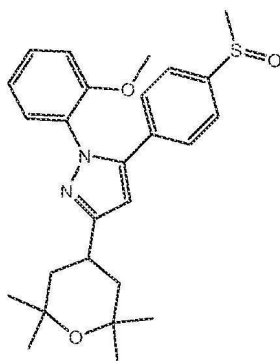
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 11.30 (br. s., 1 H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, =7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₄, 435.2 (M+H), encontrado 435.2.

Ejemplo 47

60

5-(4-Metanosulfinil-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol

65



5

10

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

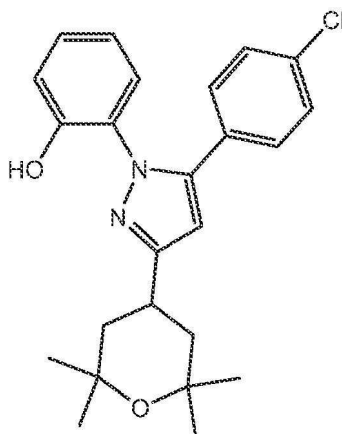
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (tt, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 453.2 (M+H), encontrado 453.3.

20

Ejemplo 48

25

2-(5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)fenol



30

35

40

45 A una solución de 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol (Ejemplo 1) (105 mg, 0,25 mmol) en 5 ml de DCM a 79 EC se le añadió una solución 1M de tribromuro de boro (0,33 ml, 0,33 mmol) en DCM. Después de 1 hr a -78°C la reacción se extinguió con 3 ml de 1N HCl y después se diluyó con 50 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 50 ml de NaHCO_3 y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 12-g, 2-40% EtOAc en heptano en 10 volúmenes de columna) para dar 60 mg (59%) del compuesto del título como un sólido blanco.

50 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 9.55 (s, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 6.65 - 6.69 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.32 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 411.2 (M+H), encontrado 411.1.

55 Ejemplo 49

1-(2-terc-Butoxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

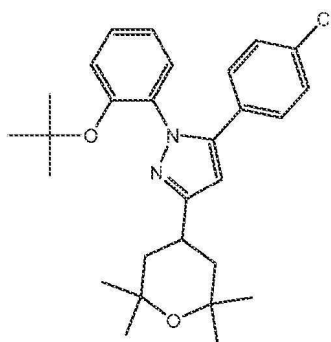
60

65

5

10

15



20

A una solución de 2-(5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)fenol (Ejemplo 48) (45 mg, 0,11 mmol) en 1 ml de tolueno se le añadió N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal (136 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se calentó durante la noche a 80° C. La mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 12-g, 2-20% EtOAc/heptano en 10 volúmenes de columna) y después por RP-HPLC CH₃CN al 50% a 100% en TFA/H₂O al 0,1% durante 10 minutos) para dar 26 mg (51%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.63 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.18-7.24(m,3H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.26-3.42 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₅ClN₂O₂, 467.2 (M+H), encontrado 467.2.

30

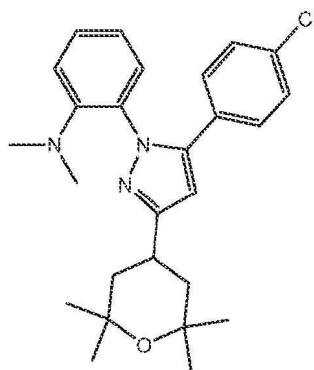
Ejemplo 50

2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina

35

40

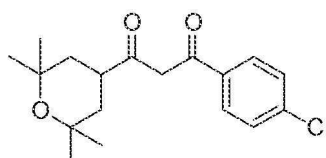
45



50

Paso A) 1-(4-Cloro-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-propano-1,3-diona

55



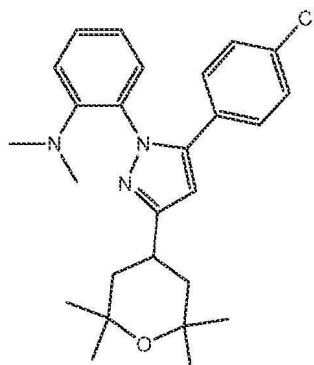
60

A una mezcla de benzotriazol-1-il-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona (1,00 g, 3,13 mmol), dietil eterato de bromuro de magnesio (1,62 g, 6,26 mmol) y 1(4-cloro-fenil)-etanona (0,39 ml, 2,98 mmol) en 10 ml de DCM a RT se le añadió gota a gota DIEA (1,74 ml, 9,40 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y después se diluyó con 50 ml de DCM y se lavó con 1N HCl (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar 0,70 g (69%) de un sólido blanco.

65

Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₈H₂₃ClO₃, 323.1 (M+H), encontrado 323.0.

Paso B) 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina

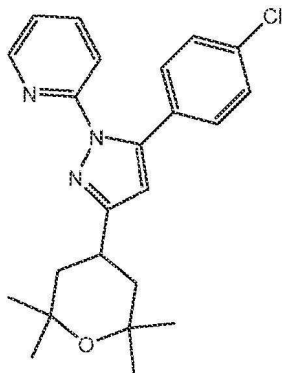


Una mezcla de clorhidrato de (2-hidrazino-fenil)-dimetil-amina (105 mg, 0,56 mmol), 1-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-propano-1,3-diona (162 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,56 mmol), en 1,4 ml de metanol se agitó a RT durante 8 hrs. La mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar 115 mg (47%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (Metanol-d₄) δ: 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.07 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.93 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂ClN₃O, 438.2 (M+H), encontrado 438.2.

Ejemplo 51

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-pirazol-1-il]-piridina



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.36 (tt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆ClN₃O, 396.2 (M+H), encontrado 396.2.

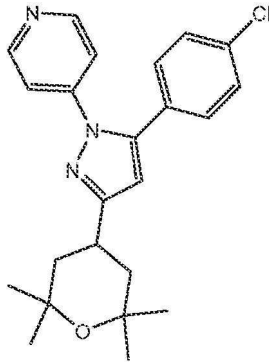
Ejemplo 52

4-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina

5

10

15



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50.

20

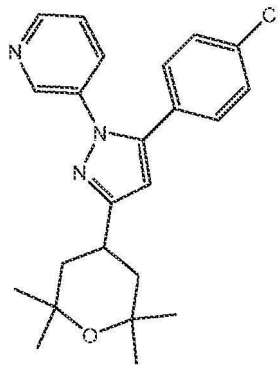
^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8.56 - 8.71 (m, 2H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 1.96 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$, 396.2 (M+H), encontrado 396.3.

Ejemplo 53

25

3-[5-(4-Chlorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piridina

30



35

40

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50.

45

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8.46 - 8.73 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.32 (m, 2H), 6.61 (s, 1 H), 3.37 - 3.41 (m, 0H), 1.95 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$, 396.2 (M+H), encontrado 396.3.

Ejemplo 54

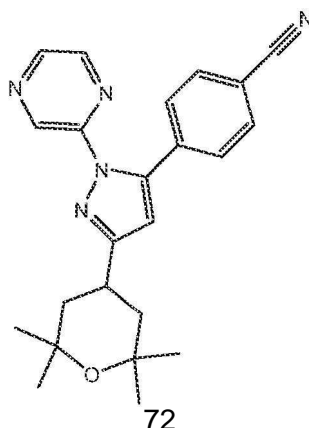
50

4-[1-Pirazin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

55

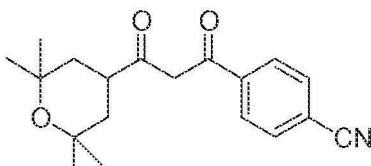
60

65



Paso A) 4-[3-Oxo-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-propionil]-benzonitrilo

5



10

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50, Paso (A), sustituyendo 1-(4-ciano-fenil)-etanona por 1-(4-cloro-fenil)-etanona.

15

Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{19}H_{23}NO_3$, 314.2 (M+H), encontrado 314.3.

Paso B) 4-[1-Pirazin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50.

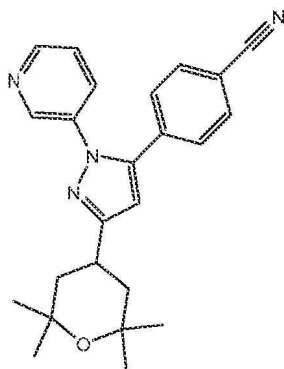
20

1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 9.05 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.35 (tt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1 H), 1.95 (dd, J = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{25}N_5O$, 388.2 (M+H), encontrado 388.2.

25 Ejemplo 55

4-[1-Piridin-3-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

30



35

40

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 54.

45

1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 8.58 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 6.50 (s, 1 H), 3.34 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{20}N_4O$, 387.2 (M+H), encontrado 387.3.

50

50 Ejemplo 56

4-[1-Piridin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

55

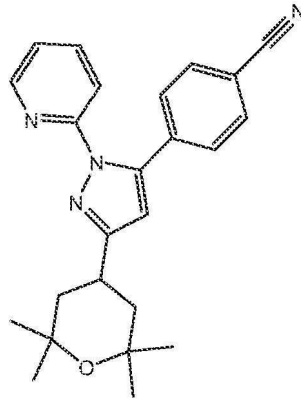
60

65

5

10

15



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 54.

20

^1H NMR (CLOROFORMO- d_3) δ : 8.29 - 8.32 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, J = 7.8, 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 6.45 (s, 1H), 3.35 (tt, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$, 387.2 (M+H), encontrado 387.3.

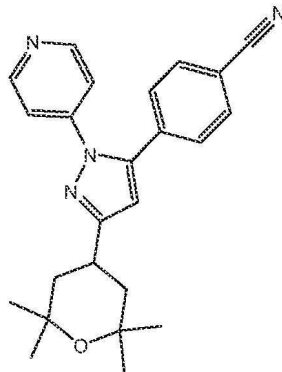
25 **Ejemplo 57**

4-[1-Piridin-4-il-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

30

35

40



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 54.

45

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 6.80 (s, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 1.97 (dd, J = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$, 387.2 (M+H), encontrado 387.3.

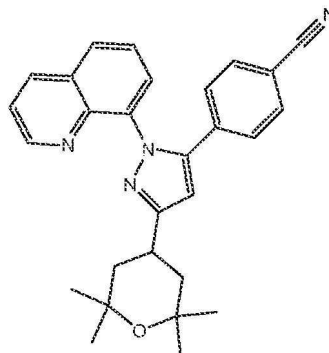
50 **Ejemplo 58**

4-[1-Guinolin-8-il-3-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo

55

60

65

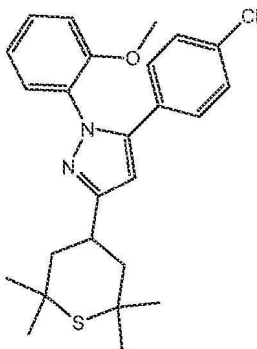


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 54.

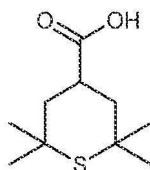
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.91 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.40 (tt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₂₈N₄O, 437.2 (M+H), encontrado 437.3.

10 Ejemplo 59

5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-1-H-pirazol



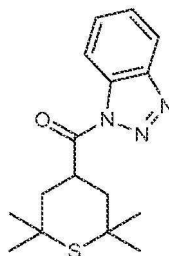
Paso A) Acido 2,2,6,6-Tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico



Este compuesto se preparó a partir de la 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-ona (JOC, (1970), 35(3), 592) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso (A).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 2.82 (tt, J = 12.7, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.4, 2.4 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

Paso B) Benzotriazol-1-il-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-metanona

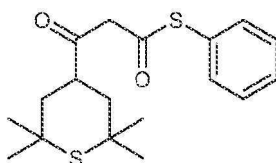


Este compuesto se preparó a partir del ácido 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso (B).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47-7.58 (m, 2H), 4.47 (tt, J = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 1.86 - 2.01 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

Paso C) éster S-fenilo de ácido 3-Oxo-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-tiopropiónico

5



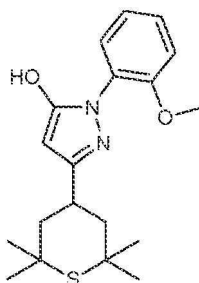
10 Este compuesto se preparó a partir de la benzotriazol-1-il-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-metanona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso (C). El compuesto existe como una mezcla de formas ceto y enol en una proporción de 1:1,2.

15 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) (forma ceto) δ : 7.33 - 7.53 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 2.88-3.13 (m, 1H), 1.83-1.96(m,2H), 1.49-1.65(m,2H), 1.44 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). ^1H NMR (CLOROFORMO-d) (forma enol) δ : 12.67 (s, 1H), 7.31 -7.53 (m,5H), 5.53 (s, 1 H), 2.50 - 2.63 (m, 1 H), 1.85 - -1.97 (m, 2H), 1.52 - 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$, 337.1 (M+H), encontrado 337.2.

20 Paso D) 2-(2-Metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-2H-pirazol-3-ol

20

25



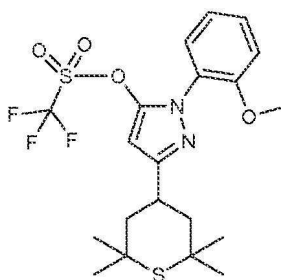
30

35 Este compuesto se preparó a partir del éster S-fenilo de ácido 3-oxo-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-tiopropiónico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso (D)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.89-7.04 (m, 1H), 5.25 (br.s.,1H), 3.74 (s, 3H), 2.78-3.02 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 1.47 - 1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 347.2 (M+H), encontrado 347.2.

40 Paso E) éster de 2-(2-metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-2H-pirazol-3-il de ácido trifluorometanosulfónico

45



50

55 Este compuesto se preparó a partir de la 2-(2-Metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso E).

60 ^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.30 - 7.39 (m, 2H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (tt, J = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 13.4, 2.7 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 479.1 (M+H), encontrado 479.1.

Paso F) 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-1H-pirazol

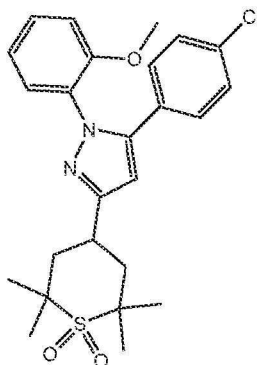
65 Este compuesto se preparó a partir del éster de 2-(2-metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-

2H-pirazol-3-il de ácido trifluoro-metasulfónico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso (F).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.29 - 3.38 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 13.4, 2.7 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.30 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₃S, 441.2 (M+H), encontrado 441.1.

Ejemplo 60

5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol

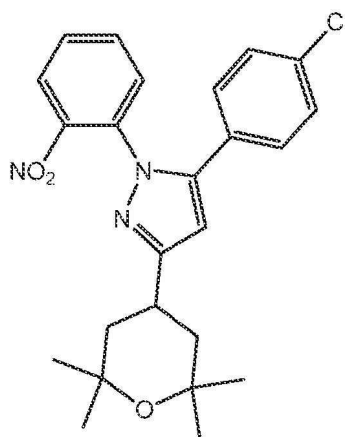


A una solución de 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-thiopiran-4-il)-1-H-pirazol (ejemplo 59) (83,0 mg, 0,188 mmol) en 1 ml de DCM se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (77%) (84,3 mg, 0,376 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr a RT. La mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar 85 mg (95%) de un sólido blanco.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.32 - 7.46 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 14.5, 2.7 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.45 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₃S, 473.2 (M+H), encontrado 473.2.

Ejemplo 61

5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol

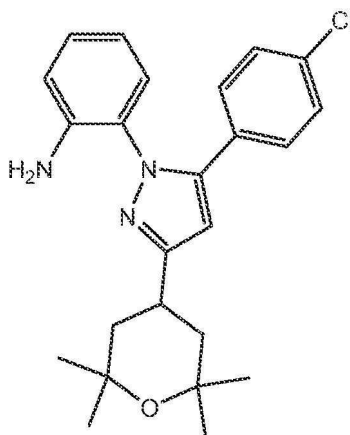


Compuesto preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.92 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.19 - 3.32 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). Espectro de masas ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₄H₂₆ClN₃O₃: 440.2 (M+1); encontrado: 440.2.

Ejemplo 62

2-(5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)anilina

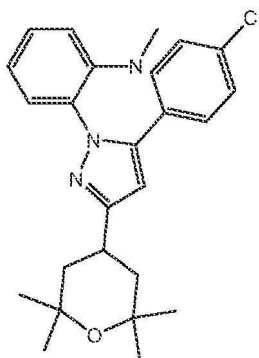


A una solución de 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol (ejemplo 61) (1,10 g, 2,50 mmol) en 20 ml de etanol y 20 ml de ácido acético se le añadió polvo de hierro (1,12 g, 20,0 mmol) y la mezcla se calentó a 90° C durante 1 hr. La mezcla se filtro a través de Celite y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho 40-g, EtOAc/heptano al 10-25%) para dar 1,0 g (98%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1H), 6.39 (s, 1 H), 3.25-3.37 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.95 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). Espectro de masas ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₄H₂₈ClN₃O: 410.2 (M+1); encontrado: 410.2.

Ejemplo 63

2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-metilanilina



A una solución de 2-(5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)anilina (Ejemplo 62) (35 mg, 0,06 mmol, 1eq) en THF (2 ml) se le añadió formaldehído (13,6 µl de una solución acuosa el 37%, 0,18 mmol, 3eq). Después de 15 min, se añadieron ácido acético (0,1 ml) y cianoborohidruro de sodio (12 mg, 0,18 mmol, 3 eq) y la solución se agitó durante 5 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado acuoso, la solución se extrajo con DCM, se combinaron los orgánicos, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por RP-HPLC, eluyendo con un gradiente lineal del 20%-100% de CH₃CN en TFA/H₂O al 0,1% seguido por convertir en base libre con resina de MP-carbonato acuosa en DCM y la concentración dieron 8,6 mg (32%) del compuesto del título.

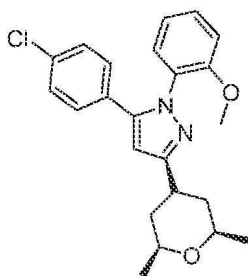
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 6.96 - 7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (tt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀ClN₃O, 424.2 (M+H), encontrado 424.2.

Ejemplo 64

5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol

5

10



15

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, sustituyendo el ácido (2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (WO 2007/070201) en el paso B.

20

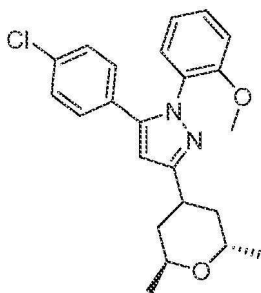
^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 2H), 7.03 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.61 - 3.73 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (tt, 1 H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 397.2 (M+H), encontrado 397.2.

Ejemplo 65

25

5-(4-Clorofenil)-3-((trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol

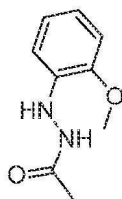
30



35

a) N'-(2-metoxifenil)acetohidrazida

40



45

50

A una solución de N'-(2-metoxifenil)acetohidrazida (7,40 g, 53,56 mmol) en 54 ml de tolueno a RT se le añadió lentamente anhídrido acético (5,57 ml, 58, 91 mmol) y se dejó que la mezcla reposase a RT durante 1 hr. El ppt que se formó se recogió por filtración y se lavó con tolueno para dar 7,78 g (80%) de un sólido blanquecino.

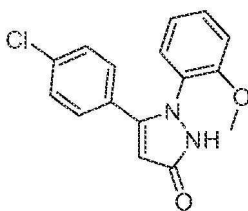
55

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.48 (br. s., 1 H), 6.77 - 6.99 (m, 4H), 6.33 (br. s., 1H), 3.89 and 3.88 (isómeros rotacionales, s, 3H), 2.05 and 2.15 (isómeros rotacionales, s, 3H).

60

b) 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3(2H)-ona

65



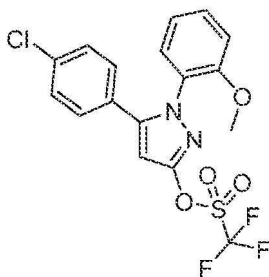
5

10 A una mezcla de N'-(2-metoxifenil)acetohidrazida (2,90 g, 16,09 mmol) y 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (3,65 g, 16,09 mmol) en 10 ml de DCE se le añadió gota a gota tricloruro de fósforo (1,41 ml, 16,09 mmol). La mezcla se calentó a 50° C y se disolvieron todos los sólidos. Después de 2 hrs a 50° C la mezcla se enfrió a RT y el ppt se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc y se secó para dar 2,50 g (49%) de un sólido blanco.

15 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.29 - 7.42 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 - 7.09 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.44 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₁₃ClN₂O₂, 301.1 (M+H), encontrado 301.2.

C) trifluorometanosulfonato de 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-ilo

20



25

30

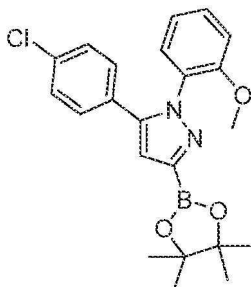
35 Se calentó una mezcla de 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3(2H)-ona (2,50 g, 8,31 mmol), DIEA (2,15 ml, 12,47 mmol), y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (3,56 g, 9,98 mmol) en 40 ml de dicloroetano a 70° C durante 1 hr. La reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar 3,20 g (89%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

40 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.43 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₇H₁₂ClF₃N₂O₄S, 433.0 (M+H), encontrado 433.0.

40

d) 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

45



50

55

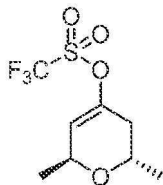
60 Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de 5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-ilo (220 mg, 0,51 mmol), acetato de potasio (150 mg, 1,53 mmol), bis(pinacolato)diboron (194 mg, 0,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,05 mmol) y 2 ml de dioxano y se calentó durante 10 hrs a 85° C. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 X 50 ml) y salmuera (50 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 12-g, EtOAc/heptano al 10-100% en 10 volúmenes de columna) para dar 190 mg (90%) del compuesto del título como un sólido blanco.

60

65 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.47 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H),

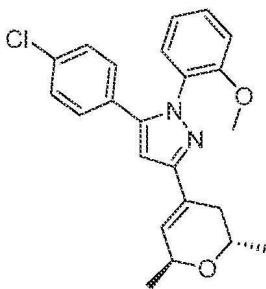
7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 3.42 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₄BClN₂O₃, 411.2 (M+H), encontrado 411.2.

e) Trifluorometanosulfonato de trans-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo



A una solución de trans-2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (J. Org. Chem, vol 69, p 1716, 2004) (350 mg, 2,73 mmol) en 9 ml de THF a -78° C se le añadió una solución 1M de LiHMDS en THF (3,0 ml, 3,00 mmol). Después de 10 mins a -78° C se le añadió una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1073 mg, 3,00 mmol) en 5 ml de THF y se permitió que la mezcla alcanzase la RT. La mezcla se diluyó con 50 ml de éter y se lavó con 50 ml de 1N HCl, 50 ml de 1 N NaOH y salmuera. La capa orgánica se seco sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho 25-g, EtOAc/heptano al 1-10% en 10 volúmenes de columna) para dar 70 mg (10%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 5.69 - 5.71 (m, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 2.23-2.31 (m, J = 4.0 Hz, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.24 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 9.9 Hz, 3H).

f) 5-(4-clorofenil)-3-((trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol



Se cargó un matraz con 5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,10 g, 3,70 mmol), trifluorometanosulfonato de trans-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (1,06 g, 4,07 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,24 g, 5 mol%), 2 M Na₂CO₃ (16 ml), EtOH (16 ml) y tolueno (32 ml) y se calentó a 80° C durante 6 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 25-g, EtOAc/heptano al 10-100% en 10 volúmenes de columna) para dar 0,68 g (66%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.46 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.53-4.65 (m, 1H), 4.02 (ddd, J = 9.1, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 17.1, 3.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.38 (m, J = 17.0, 8.9, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 1.34 (dd, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₃ClN₂O₂, 395.1 (M+H), encontrado 395.2.

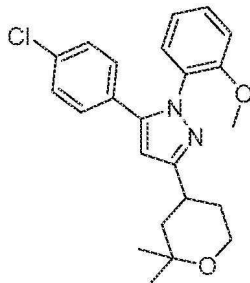
g) 5-(4-Clorofenil)-3-((trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol

Una mezcla de 5-(4-clorofenil)-3-((trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol (50 mg, 0,13 mmol), y óxido de platino (3 mg) en 5 ml de metanol se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 12-g, EtOAc/heptano al 5-40% en 10 volúmenes de columna) y después por RP-HPLC (50% de CH₃CN al 100% en 0,1% de TFA/H₂O durante 15 mins) para dar 35 mg (60%) del compuesto del título como un sal de TFA parcial (05 eq TFA).

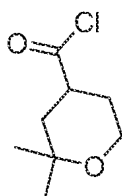
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.78 - 6.84 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.30 (quin, J = 6.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.92 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.26 (tt, J = 12.5, 3.8 Hz, 1 H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 1.74 - 1.83 (m, 1 H), 1.33 - 1.45 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅ClN₂O₂, 397.2 (M+H), encontrado 397.2.

Ejemplo 66

5- (4-Clorafenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol



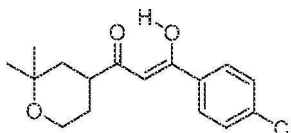
Paso A) Cloruro de 2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonilo



A una solución de ácido 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (530 mg, 3,35 mmol) en 10 ml de DCM a 0° C se le añadió 1 gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,69 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 3 hrs. La reacción se concentró después y se uso sin purificación adicional.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 3.72 - 3.80 (m, 1H), 3.59 (td, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 3.01 (tt, J = 12.3, 3.7 Hz, 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 2H), 1.65 (qd, J = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 1.51 - 1.59 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

Paso B) (Z)-3-(4-Clorofenil)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-3-hidroxi-2-prop-1-ona



A una mezcla de cloruro de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (0,55 g, 3,14 mmol), dietil eterato de bromuro de magnesio (1,35 g, 5,23 mmol) y 4-cloroacetofenona (0,34 ml, 2,62 mmol) en 12 ml de DCM a RT se le añadió gota a gota DIEA (1,45 ml, 7,85 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y después se diluyó con 50 ml de DCM y se lavó con 1N HCl (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 25-g, EtOAc/heptano al 2-20% en 10 volúmenes de columna) para dar 0,45 g (58%) del compuesto del título como un sólido naranja claro. La NMR de este compuesto muestra que existe en la forma de enona en CDCl₃.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 16.20 (br. s., 1 H), 7.82 - 7.87 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.82 - 3.89 (m, 1H), 3.73 (td, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 2.74 (tt, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 1.56 - 1.84 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₁₉ClO₃, 295.1 (M+H), encontrado 295.0.

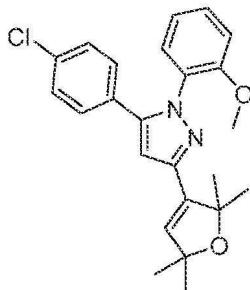
Paso C) 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó a partir de la (Z)-3-(4-clorofenil)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-3-hidroxi-2-prop-1-ona y el clorhidrato de (2-metoxifenil)hidrazina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50, paso B.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.42 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.77 - 3.93 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (tt, J = 12.6, 3.8 Hz, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅ClN₂O₂, 397.2 (M+H), encontrado 397.2.

Ejemplo 67

5- (4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol



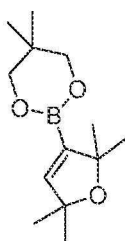
a) éster de 2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-furan-3-ilo de ácido trifluorometanosulfónico.



A una solución de dihidro-2,2,5,5-tetrametil-3(2H)-furanona (2ml, 13,0 mmol, 1 eq) en THF (45 ml) a -78° C bajo Ar se añadió KHMDS (31,3 ml de una solución 0,5 M en tolueno, 15,6 mmol, 1,2 eq). Después de 30 min, se añadió una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (5,58 g, 15,6 mmol, 1,2 eq) en THF (20 ml) y la solución se calentó a rt durante la noche. Se añadió agua, NH₄Cl, se extrajo con éter, se seco sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (80g) eluyendo con EtOAc/hexano del 5 al 10% dio el compuesto del título (1,84 g, 51%).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 5.69 (s, 1H), 1.38 (d, J = 1.5 Hz, 12H).

b) 5,5-dimetil-2-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-furan-3-il)-[1,3,2]dioxaborinano



A una solución de éster de 2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-furan-3-ilo de ácido trifluorometanosulfónico (746 mg, 2,72 mol, 1 eq) en dioxano (12 ml) se le añadió bis(neopentil glicolato)diboro (921 mg, 4,08 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (222 mg, 0,27 mmol, 0,1 eq) y acetato de potasio (801 mg, 8,16 mmol, 3 eq). Se burbujeó Ar a través de la solución, el vial se tapó y calentó a 95° C durante 2 horas. La solución se enfrió a rt, se añadió gel de sílice y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (40g) eluyendo con EtOAc/hexanos del 3 al 15% dio el compuesto del título (542 mg, 84%).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 6.21 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 0.98 (s, 6H).

c) 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol

A una solución de trifluorometanosulfonato de 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-ilo (Ejemplo 65, (c)) (337 mg, 0,78 mmol, 1 eq) en DMF (5 ml) se le añadió 5,5-dimetil-2-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-furan-3-il)-[1,3,2]dioxaborinano (223 mg, 0,93 mmol, 1,2 eq), carbonato de sodio (198 mg, 1,87 mmol, 2,4 eq) y Pd(Ph₃P)₄ (90

mg, 0,078 mmol, 0,1 eq). Se burbujeó Ar a través y la solución se calentó a 100° C durante 5 hrs. Se añadió agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (24g) eluyendo con EA/hexanos del 5 al 10% dio el compuesto del título (249 mg, 78%).

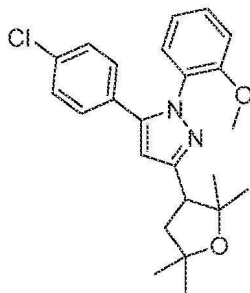
5 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.45 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.40 (s, 6H). Espectro de masas ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₄H₂₅CIN₂O₂: 409.2 (M+1); encontrado: 409.2.

Ejemplo 68

10

5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)-1 H-pirazol

15



20

25

Una solución de 5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol (162 mg, 0,4 mmol, 1 eq) (Ejemplo 67) y PtO₂ (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq) en acetato de etilo (10 ml) se puso bajo un globo de H₂ y se agitó durante la noche. Se añadió después PtO₂ adicional (9 mg) y la reacción se agitó durante 3 días más bajo un globo de H₂. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró. La purificación por HPLC eluyendo con acetonitrilo/H₂O del 30 al 100% dio el compuesto del título (70 mg, 41%).

30

35 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.42 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.05 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇CIN₂O₂, 411.2 (M+H), encontrado 411.2.

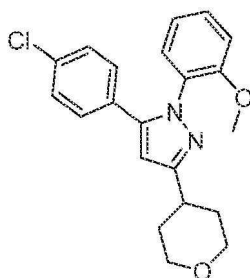
35

Ejemplo 69

40

5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

45



50

Una solución de 1-(4-clorofenil)etanon (2,0 g, 12,9 mmol) en THF anhidro se enfrió en un baño de acetona en hielo seco y se trató con hexametildisilazida de sodio (14,2 ml, 1M en THF, 14,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a -78° C y se añadió lentamente una solución de cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (1,92 g, 12,9 mmol) en THF. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78° C, se permitió que calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se extinguió añadiendo 6N HCl y se extrajo con EtOAc (x3). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar 2 g (58%) de 1-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propano-1,3-diona. 1 g (3,75 mmol) de 1-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propano-1,3-diona se tomó en etanol absoluto (20 ml) y se añadió lentamente TEA (1,4 ml, 10 mmol). Esta solución se agitó durante 20 min y se añadió gota a gota a una solución de clorhidrato de (2-metoxifenil)hidrazina (0,7 g, 4,0 mmol) en etanol (20 ml). Esta solución se calentó a 60° C y se agitó durante 5 h. El etanol se eliminó bajo vacío y el residuo se tomó en EtOAc y se lavó con agua, y NaCl saturado. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar 5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol.

55

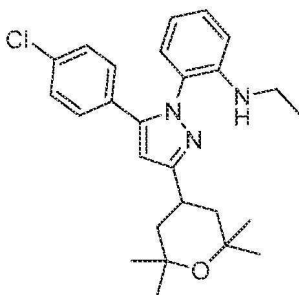
60

65

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.70 (dd, J=12.8, 3.9 Hz, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 1H), 3.40 (s, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.37 - 7.45 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₁ClN₂O₂, 369.1 (M+H), encontrado 369.1.

Ejemplo 70

2-[5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina

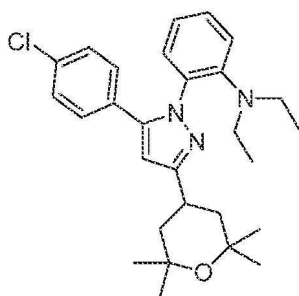


A una solución de 2-(5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-il)-1H-pirazol-1-il)anilina (Ejemplo 62) (50 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en THF (2 ml) se le añadió acetaldehído (0,028 ml, 0,49 mmol, 4 eq). Después de 15 min, se añadieron cianoborohidruro de sodio (61 mg, 0,98 mmol, 8 eq) y ácido acético (0,1 ml) y la solución se agitó 3 días. Se añadieron agua y NaHCO₃, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (8g) eluyendo con EtOAc/hex al 30% dio el compuesto del título (28,3 mg, 50%).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.18 - 7.25 (m, 3H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 6.50 - 6.58 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 4.29 (br. s., 1 H), 3.26 - 3.37 (m, 1 H), 3.16 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Espectro de masas ESI (m/z): Calculado para C₂₆H₃₂ClN₃O: 438,2 (M+1); encontrado: 438.2.

Ejemplo 71

2-[5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina



A una solución de 2-[5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-etilanilina (Ejemplo 70) (25 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en acetona (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (84 mg, 0,6 mmol, 10 eq) y yodoetano (0,049 ml, 0,6 mmol, 10 eq), la solución se calentó a 60° C durante la noche. La reacción estaba completa al 50%, se añadió yodoetano (0,049 ml) y se calentó a 60°C durante la noche. Se añadió agua, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (8g) eluyendo con EtOAc/hex del 7 al 15%, después purificación por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H₂O del 10 al 100% dio el compuesto del título (12,4 mg, 46%).

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.49 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7,03 - 7,11 (m, 3H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.32 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.56 (br. s., 4H), 1.92 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 0.51 (t, J = 7.1 Hz, 6H). Espectro de masas ESI (m/z): Calculado para C₂₈H₃₆ClN₃O: 466.3 (M+1); encontrado: 466.2.

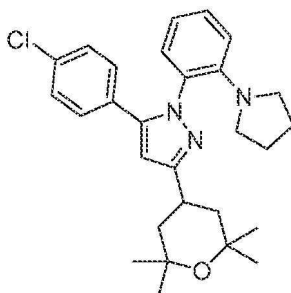
Ejemplo 72

5-(4-clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

5

10

15



20

A una solución de 2-(5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)anilina (Ejemplo 62) (25 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en tolueno (2 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,52 ml, 0,3 mmol, 5 eq), y 1,4 dibromobutano (0,5 ml, 4,1 mmol, 69 eq) y la solución se agitó a 130° C en un vial durante 2 días. Se añadió agua, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (8g) eluyendo con EtOAc/hex del 7 al 15% dio el compuesto del título (10,9 mg, 38%).

25

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.09 - 7.25 (m, 6H), 6.65 - 6.75 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.31 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.85 - 2.00 (m, 2H), 1.46 - 1.83 (m, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.22 - 1.31 (m, 6H). Espectro de masas ESI (m/z): Calculado para C₂₈H₃₄ClN₃O: 464,2 (M+1); encontrado: 464.2.

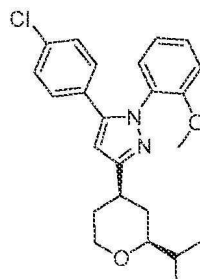
25

Ejemplo 73

5-(4-Clorofenil)-3-((cis)-2-isopropiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol

30

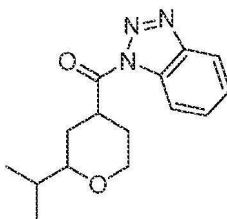
35



40

a) (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(2-isopropiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanona

45



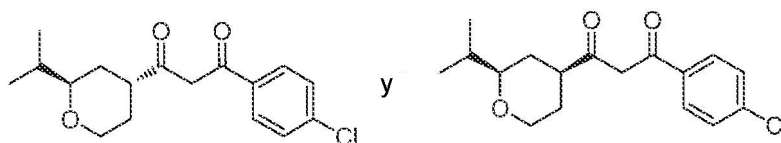
50

Preparado a partir del ácido 2-isopropiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, paso (b) como una mezcla de diaestereoisómeros y usado sin purificación adicional.

55

b) 1-(4-Clorofenil)-3-((cis)-2-isopropiltetrahydro-2H-piran-4-il)propano-1,3-diona y 1-(4-Clorofenil)-3-((trans)-2-isopropiltetrahydro-2H-piran-4-il)propano-1,3-diona

60



65

Preparado a partir de la (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(2-isopropiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanona y 1-(4-

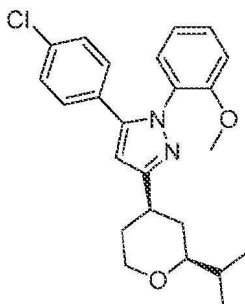
cloro-fenil)-etanona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51, paso (a). Los dos diastereómeros se separaron en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 80-g, EtOAc/heptano al 2-20% en 10 volúmenes de columna) y se usó sin purificación adicional. El primer compuesto que a eluir se usó en el paso (c), Ejemplo 73 y este formó el isómero cis. El segundo compuesto a eluir se usó en el Ejemplo 74 y formó el isómero trans.

5

c) 5-(4-Clorofenil)-3-((cis)-2-isopropiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol

10

15



20

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50. El compuesto mostró mejoras 1 DNoesy consistentes con el isómero cis.

25

^1H NMR (BENCENO- d_6) δ : 7.51 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.03-4.11 (m, 1 H), 3.95-4.02 (m, 1 H), 3.69 (ddd, $J = 9.7, 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.44 (quin, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 411.2 (M+H), encontrado 411.3.

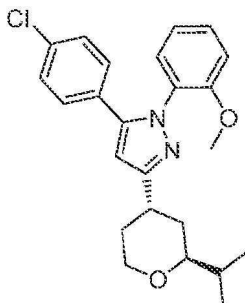
30

Ejemplo 74

5-(4-Clorofenil)-3-((trans)-2-isopropiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol

35

40



45

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73.

50

^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 7.43 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.36 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.04 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.13 - 4.18 (m, 1H), 3.58 (td, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16 (ddd, $J = 11.1, 6.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.04 (tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.08 (dt, $J = 13.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 411.2 (M+H), encontrado 411.3.

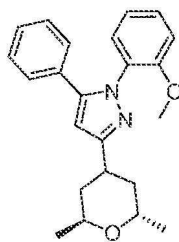
55

Ejemplo 75

3-((trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol

60

65



5

10

15

Una mezcla de 5-(4-clorofenil)-3-((trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol (50 mg, 0,13 mmol) (Ejemplo 65, paso (f) y óxido de platino (3 mg) en 5 ml de etanol se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 6 hrs. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 12-g, EtOAc/heptano al 5-40% en 10 volúmenes de columna) y después por RP-HPLC (50% de CH₃CN a 100 en 001% de TFA/H₂O durante 15 mins) para dar 6 mg (11%) del compuesto del título como un sal de TFA parcial (0,5 eq TFA).

20

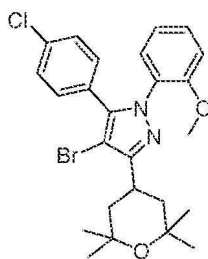
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 3H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 6.93 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 6.81 dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.24-4.37 (m, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (tt, J = 12.6, 3.9 Hz, 1 H), 1.87 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 1 H), 1.33 - 1.49 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₂O₂, 363.2 (M+H), encontrado 363.2.

25

Ejemplo 76

4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

30



35

40

A una solución de 5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (80 mg, 0.19 mmol) (Ejemplo 1) en 2 ml de DCM se le añadió NBS (33 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 mins a RT. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Thomson Scientific cartucho 12-g, EtOAc/heptano al 2-20%) para dar 40 mg (40%) del compuesto del título.

45

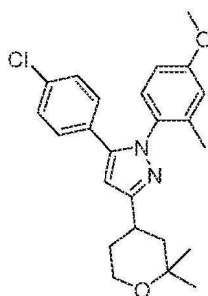
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.02 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈BrClN₂O₂, 505.1/503.1 (M+H), encontrado 505.0/503.0.

50

Ejemplo 77

5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol

55



60

65

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 66.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.15 - 7.25 (m, 3H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 6.72 - 6.79 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.84 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 1.92 (s, 3H), 1.62 - 1.85 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇ClN₂O₂, 411.2 (M+H), encontrado 411.3.

5

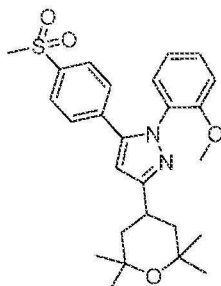
Ejemplo 78

1-(2-Metoxifenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

10

15

20



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.78 - 7.84 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 3H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.83 - 6.91 (m, 1 H), 6.48 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 (tt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₄S, 469.2 (M+H), encontrado 469.2.

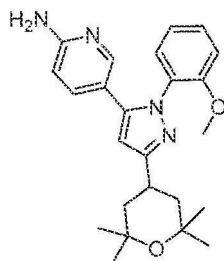
Ejemplo 79

30

5-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

35

40



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

45

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.00 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 1 H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (tt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₀N₄O₂, 407.2 (M+H), encontrado 407.3.

50

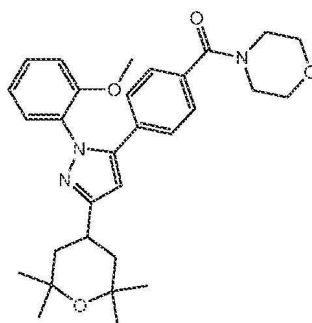
Ejemplo 80

(4-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)(morfolino)metanona

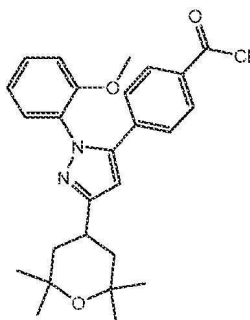
55

60

65



a) cloruro de 4-(1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)benzoilo



A una solución de ácido 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]benzoico de etilo (Ejemplo 46) (177 mg, 0,41 mmol) en 4 ml de DCM se le añadió cloruro de oxalilo (0,043 ml, 0,49 mmol) y una gota de DMF y la mezcla se agitó durante 3 hrs a RT. La mezcla se concentró y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

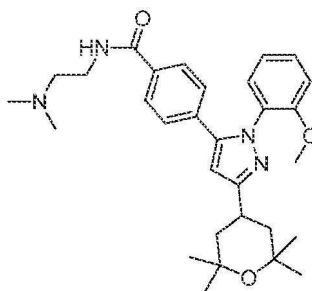
b) (4-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)(morfolino)metanona

A una solución de cloruro de 4-(1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)benzoilo (28 mg, 0,062 mmol) en 0,62 ml de DCM a Rt se le añadió morfolina (0,016 ml, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 mins. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó por RP-HPLC, eluyendo con un gradiente lineal de CH₃CN al 30-70% en TFA/H₂O al 0,1% durante 10 mins para dar 25 mg (69%) del compuesto del título como un sólido blanco que contiene 0,6 eq de TFA.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 6.59 (s, 1 H), 3.75 (br. s., 8H), 3.39 (s, 3H), 3.18 - 3.27 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.16 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₀H₃₇N₃O₄, 504.3 (M+H), encontrado 504.2.

Ejemplo 81

N-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)benzamidato

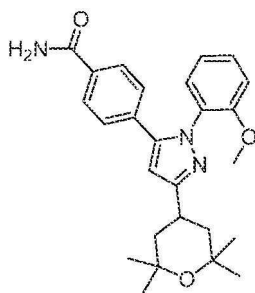


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 80.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.21 (br. s., 1H), 8.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 6.63 (s, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 4H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.89 (dd, J = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.16 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₀H₄₀N₄O₃, 505.3 (M+H), encontrado 505.2.

Ejemplo 82

4-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)benzamidato



5

10

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 80.

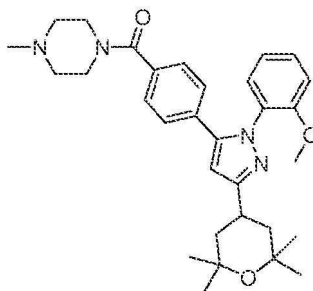
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.92 (br. s., 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.17 - 3.28 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.16 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 434.2 (M+H), encontrado 434.1.

20

Ejemplo 83

25

(4-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



30

35

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 80.

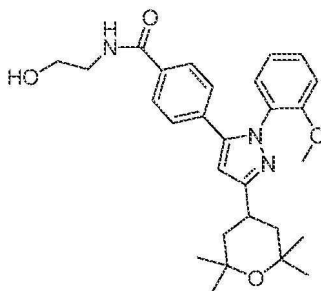
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 - 7.10 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.41 - 3.49 (br. s., 4H), 3.40 (s, 3H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.07 (br. s., 4H), 2.80 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.16 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$, 517.3 (M+H), encontrado 517.2.

40

Ejemplo 84

N-(2-Hidroxietil)-4-(1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)benzamida

50



55

60

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 80.

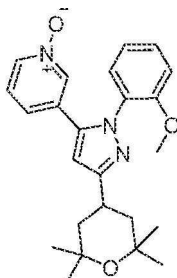
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.26 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.16 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z):

65

Calculado para $C_{28}H_{35}N_3O_4$, 478.2 (M+H), encontrado 478.2.

Ejemplo 85

5 1-óxido de 3-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)piridina



10

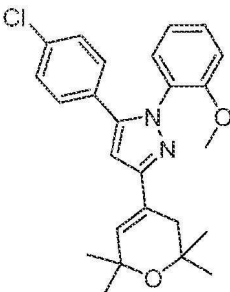
15

20 A una solución de 3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina (9 mg, 0,023 mmol) (Ejemplo 44) en 1 ml de DCM a RT se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (60%) (7,9 mg, 0,028 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr a Rt. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó por RP-HPLC, eluyendo con un gradiente lineal de CH₃CN al 30-70% en TFA/H₂O al 0,1% durante 10 mins para dar 8 mg (71%) del compuesto del título como un sólido blanco que contenía 0,5 eq de TFA.

25 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.18 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 5.9, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 12.9 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 408.2 (M+H), encontrado 408.2.

30 Ejemplo 86

5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol



35

40

45

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 65.

50 ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.39 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.97 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.80 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{27}ClN_2O_2$, 423.2 (M+H), encontrado 423.2.

55 Ejemplo 87

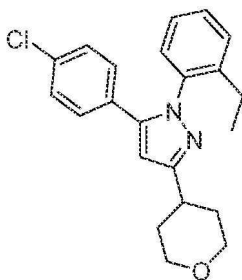
5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

60

65

5

10



15

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 69.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.83-2.03 (m, 4 H), 2.31 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 3.56 (td, J=11.6, 2.4 Hz, 2 H), 4.03-4.11 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.05-7.11 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 4 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H).

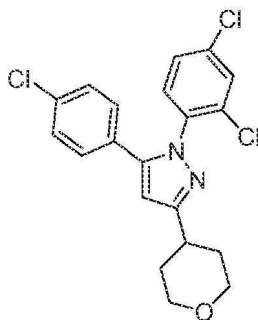
20

Ejemplo 88

5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

25

30



35

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 69.

40

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.82 - 2.04 (m, 4 H), 2.95 - 3.06 (m, 1 H), 3.60 (td, J=11.6, 2.3 Hz, 2 H), 4.08 (dt, J=9.5, 2.1 Hz, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

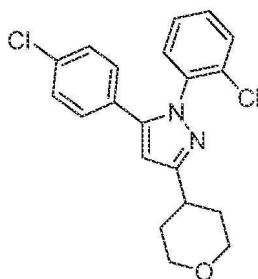
Ejemplo 89

45

1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

50

55



60

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 69.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.82 - 2.03 (m, 4 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.56 (td, J=11.6, 2.4 Hz, 2 H), 4.04 - 4.11 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H).

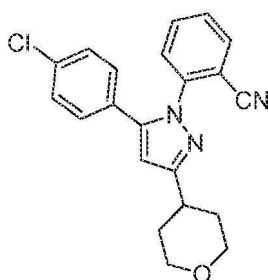
65

Procedimiento general para los Ejemplos 90 -93

Una solución de 1-(4-clorofenil)etanona (2,0 g, 12,9 mmol) en THF anhidro se enfrió en un baño de acetona de hielo seco y se trató con hexametildisilazida de sodio (14,2 ml, 1 M en THF, 14,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a -78° C y se añadió lentamente una solución de cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (1,92 g, 12,9 mmol) en THF. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78° C, se permitió que calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se extinguió por la adición de 6N HCl y se extrajo con EtOAc (x3). Las fracciones orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 2 g (58%) de 1-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propano-1,3-diona. Se disolvieron 1-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propano-1,3-diona 100 mg (0,375 mmol) y la base libre de la hidrazina correspondiente (1,1 equivalente) en ácido acético y se calentaron a 100° C durante 18 h. El ácido acético se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa.

Ejemplo 90

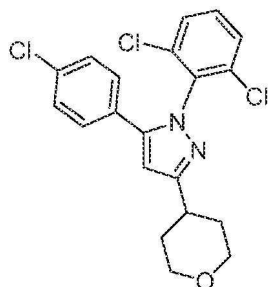
2-[5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.93 - 2.20 (m, 4 H), 3.14 - 3.31 (m, 1 H), 3.63 (td, J=11.6, 2.7 Hz, 2 H), 4.12-4.24 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.26-7.32 (m, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 3 H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 2 H), 8.33 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

Ejemplo 91

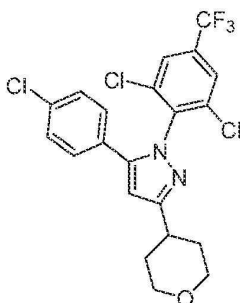
5-(4-Clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol



¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.84 - 2.04 (m, 4 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 3.56 (td, J=11.5, 2.3 Hz, 2 H), 4.07 (ddd, J=11.5, 3.9, 2.3 Hz, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 2 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.39 (d, J=1.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 92

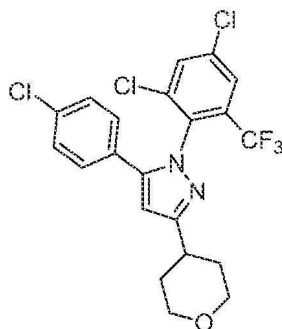
5-(4-Clorofenil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol



^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.83 - 2.04 (m, 4 H), 2.98 - 3.11 (m, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 4.02-4.14 (m, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H).

5 Ejemplo 93

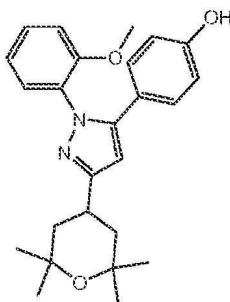
5-(4-Clorofenil)-1-[2,4-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol



^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.78 - 2.03 (m, 4 H), 2.94 - 3.07 (m, 1 H), 3.56 (td, J=11.5, 2.5 Hz, 2 H), 4.00 - 4.10 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 7.06 - 7.18 (m, 2 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 7.68 (s, 2 H).

25 Ejemplo 94

4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenol



a) 5-(4-(Benziloxi)fenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

Se cargó un matraz con éster de 2-(2-metoxi-fenil)-5-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il de ácido trifluoro-metasulfónico (354 mg, 0,69 mmol) (Ejemplo 1, paso E), ácido 4-(benciloxi)fenilborónico (238,3 mg, 1,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg, 0,035 mmol), 2M Na_2CO_3 (2,8 ml) y 2:1 tolueno/etanol (10 ml) y la mezcla se calentó a 80° C durante 6 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con NaCl saturado. El EtOAc se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 257,8 mg (74,5%) del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 1.24 (s, 6 H), 1.36 (s, 6 H), 1.56 (t, J=13.0 Hz, 2 H), 1.91 (dd, J=13.4, 3.3 Hz, 2 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 5.01 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 6.97 - 7.07 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.23 - 7.46 (m, 7 H).

b) 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenol

Se tomaron paladio en catalizador de carbono (5%, 400 mg) y 5-(4-(benciloxi)fenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (257,8 mg, 0,52 mmol) en MeOH (10 ml) y se agitaron bajo una atmósfera de H_2 (globo) durante 18 h. El catalizador se eliminó por filtración y el solvente se eliminó bajo vacío para dar 211 mg (100%) del compuesto del título.

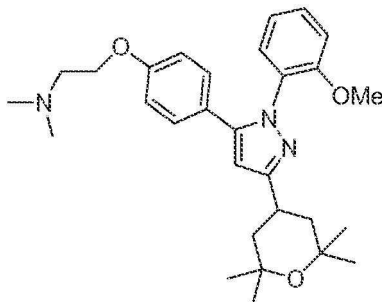
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.27 (s, 6 H), 1.30 (s, 6 H), 1.50 - 1.67 (m, 2 H), 1.96 (dd, J=13.0, 3.2 Hz, 2 H), 3.26-3.42 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 6.29 (s, 1 H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.93 - 7.09 (m, 3 H), 7.22-7.44 (m, 2 H).

Procedimiento general para los Ejemplos 95-97

Se tomaron 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenol (25 mg, 0,06 mmol), del Ejemplo 94, paso b, K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) y el haluro de alquilo correspondiente (1 equivalente) en CH₃CN y se calentaron a 70° C durante 18 h. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se tomó en EtOAc, se lavó con agua, NaCl saturado y se secó sobre Na₂SO₄. El EtOAc se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por TLC preparativo en sílice.

Ejemplo 95

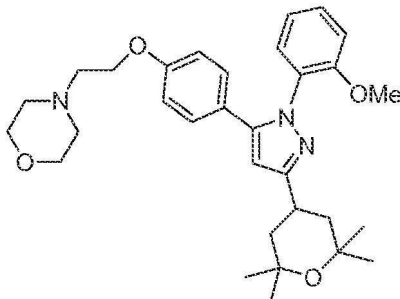
2-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina



¹H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 1.27 (s, 6 H), 1.37 (s, 6 H), 1.48 - 1.65 (m, 2 H), 1.93 (dd, J=13.1, 3.3 Hz, 2 H), 2.95 (s, 6 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 5 H), 4.24 - 4.37 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.86 - 6.99 (m, 2 H), 6.99 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H).

Ejemplo 96

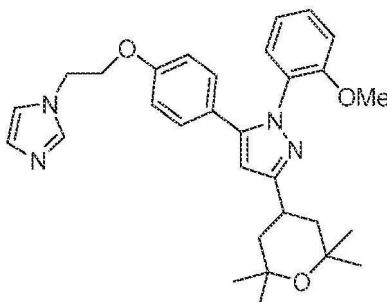
4-(2-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)morfolina



¹H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 1.25 (s, 6 H), 1.35 (s, 6 H), 1.57 (t, J=12.9 Hz, 2 H), 1.92 (dd, J=13.1, 3.3 Hz, 2 H), 3.17 - 3.39 (m, 3 H), 3.49 - 3.65 (m, 7 H), 3.79 (br. s., 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 4.31 - 4.38 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 7.00 - 7.08 (m, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H).

Ejemplo 97

5-{4-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]fenil}-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol



¹H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 1.24 (s, 6 H), 1.37 (s, 6 H), 1.56 (t, J=12.9 Hz, 2 H), 1.92 (dd, J=13.1, 3.3 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 4.60 - 4.71 (m, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 6.99 - 7.08 (m, 2 H), 7.14 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.41 (td, J=8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.71 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H).

D) Administración General, Formulación y Dosificaciones

La presente invención proporciona compuestos de pirazol sustituido, que son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una condición o un trastorno que es afectado por la inhibición del canal de calcio Tipo N. Tales métodos comprenden, consisten de y/o consisten esencialmente de administrar a un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero, y un humano con necesidad de dicho tratamiento, mejora y prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar, mejorar y prevenir dolor así como enfermedades, síndromes, condiciones o trastornos que causan dicho dolor. Más particularmente, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar, mejorar, y prevenir dolor agudo, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), como se define en la presente.

Dolor agudo, como se usa en la presente, se refiere a dolor que aparece rápidamente, puede ser de severidad variable, pero es auto-limitativo y de relativamente corta duración. Ejemplos de dolor agudo incluyen, pero no están limitados a, dolor post-operatorio, dolor post-quirúrgico, dolor de muelas, quemaduras, quemaduras solares, mordeduras y picaduras de insectos/animales, dolor de cabeza y/o cualquier dolor asociado con trauma o lesión agudos.

El dolor inflamatorio se refiere a dolor derivado de enfermedad, condición, síndrome o trastorno inflamatorio, incluyendo pero no limitado a enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, dolor visceral, migraña, dolor post-operatorio, osteoartritis, la artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, dolor de parto, enfermedades del aparato locomotor, enfermedades de la piel, dolor de muelas, pirexia, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica o hiperactiva, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor debido a un trauma físico, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza tensional o aracnoiditis.

Una realización adicional de la presente invención está dirigida a un uso en un método para tratar, mejorar y/o prevenir dolor neuropático. El dolor neuropático se refiere a una enfermedad, síndrome, condición y/o trastorno, que implica daño al sistema nervioso periférico o central, incluyendo dolor por cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de la columna vertebral y del nervio periférico, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), dolor inducido por quimioterapia, cronificación del dolor, dolor radicular, dolor por VIH, traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesiones de la médula espinal, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de miembro fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia postherpética, causalgia, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esfenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del trigémino, vulvodinia, o neuralgia vidiana.

Los compuestos de Fórmula (I) tienen un efecto que inhibe el canal de calcio tipo N y son útiles como agentes terapéuticos para dolor neuropático incluyendo alodinia fría neuropática, que puede caracterizarse por la presencia de un estado alodinia asociado con neuropatías en la que hay una hipersensibilidad a estímulos fríos. Ejemplos adicionales de alodinia fría neuropática incluyen alodinia debida a una enfermedad, condición, síndrome, trastorno o estado de dolor que incluye dolor neuropático (neuralgia), dolor provocado por cirugía o trauma del nervio periférico y de la columna vertebral, lesión cerebral traumática (TBI), neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, derrame cerebral, neuritis periférica, polineuritis, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I / II) y radiculopatía.

En una realización adicional, la presente invención está dirigida a un uso en un método para tratar, mejorar y/o prevenir alodinia fría neuropática en la que hay una hipersensibilidad a estímulos fríos que comprende, consiste

de y/o consiste esencialmente del paso de administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La invención presenta un uso en un método para tratar a un sujeto con necesidad de ello con una enfermedad mediada por el canal de calcio tipo N, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En particular, la invención también proporciona un uso en un método para tratar o inhibir la progresión de una enfermedad mediada por el canal de calcio tipo N, y síntomas o complicaciones asociados de la misma en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente de un compuesto de la invención.

10 Las realizaciones de la presente invención incluyen un uso del compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar condiciones mediadas por el canal de calcio tipo N.

15 Las realizaciones de la presente invención incluyen un uso del compuesto de Fórmula (I) como una medicina.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse oral o parenteralmente, y después de la formulación en preparaciones adecuadas para la vía de administración pretendida, pueden usarse como agentes terapéuticos para tratar condiciones mediadas por el canal de calcio tipo N.

25 Un aspecto de la presente invención proporciona un uso en un método para el tratamiento o prevención de trastornos, enfermedades o condiciones sensibles a la modulación de los canales de calcio tipo N en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un uso en un método para el tratamiento o prevención de dolor y las enfermedades que causan dicho dolor en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o forma del mismo.

35 La presente invención también se refiere a usos en métodos para tratar o prevenir la obesidad administrando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, en combinación con una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de otro agente que se sabe es útil para tratar o prevenir la condición.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 La invención también presenta un uso en un método para tratar a un sujeto con necesidad de ello con una enfermedad mediada por el canal de calcio tipo N, dicho método comprendiendo administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N en un sujeto con necesidad de ello.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención de dolor y las enfermedades que causan dicho dolor en un sujeto con necesidad de ello.

55 En un uso clínico de los compuestos de la invención, pueden añadirse aditivos farmacéuticamente aceptables a la misma para formular varias preparaciones de acuerdo con la vía de administración pretendida del mismo, y las preparaciones pueden administrarse.

60 Pueden usarse en la presente varios aditivos usados generalmente en el campo de las composiciones farmacéuticas incluyendo, por ejemplo, gelatina, lactosa, sacarosa, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, aluminato metasilicato de magnesio, fosfato de calcio anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácidos grasos de sorbitán, polisorbato, éster de ácidos grasos de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino endurecido, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, ácido palmítico, anhídrido de ácido silícico ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábiga, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina, y hidroxipropilciclodextrina.

65 Combinado con dichos aditivos, el compuesto de la invención puede formularse de varias formas de

5 preparación, por ejemplo, preparaciones sólidas como comprimidos, cápsulas, gránulos polvos o supositorios; y preparaciones líquidas como jarabes, elixires e inyecciones. Estas preparaciones pueden producirse por cualquier método conocido en el campo de las composiciones farmacéuticas. Las preparaciones líquidas pueden estar en tal forma que se disuelva o suspenda en agua o en cualquier otro medio adecuado antes del uso. Especialmente para inyecciones, la preparación puede disolverse o suspenderse, si se desea, en una solución de glucosa o salina fisiológica, y se pueden añadir un tampón y un conservante al mismo.

10 Los compuestos de la invención son efectivos para animales, incluyendo humanos y otros mamíferos. Un médico, veterinario o clínico normal puede determinar fácilmente la necesidad, si hay, de tratamiento con el presente compuesto.

15 Los expertos en el tratamiento de trastornos, enfermedades o condiciones mediadas por los canales de calcio Tipo N pueden determinar la cantidad diaria efectiva de los resultados de prueba presentados en lo sucesivo y otra información. La dosificación y frecuencia de administración exactas depende del compuesto particular de la invención usado, la condición particular a ser tratada, la severidad de la condición a ser tratada, la edad, peso y condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los rangos de la cantidad diaria efectiva mencionados en la presente son por lo tanto solamente pautas en la práctica de la presente invención.

20 Preferiblemente, el uso en un método para el tratamiento de los trastornos del canal de calcio tipo N descritos en la presente invención que usan cualquiera de los compuestos como se define en la presente, la forma de dosificación contendrá un portador farmacéuticamente aceptable que contenga entre de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg; particularmente de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requisito de los sujetos, la severidad de la condición a ser tratada y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica.

25 Cuando el compuesto de la invención se pone, por ejemplo en uso clínico, su dosis y su frecuencia de administración pueden variar dependiendo del sexo, la edad, el peso corporal y la condición del paciente y del tipo y el intervalo del tratamiento necesario con el compuesto. Para la administración oral, en general, la dosis del compuesto puede estar en el intervalo de alrededor de 0,01 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día de peso corporal/día o en un intervalo de alrededor de 0,03 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día. La frecuencia de administración oral es preferiblemente de uno a unas pocas veces por día. Para la administración parenteral, la dosis puede estar en el intervalo de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, en un intervalo de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 0,1 mg/kg/día o en un intervalo de alrededor de 0,01 mg/kg/día a alrededor de 0,1 mg/kg/día. La frecuencia de la administración parenteral es preferiblemente de una a unas pocas veces por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en la forma de comprimidos que contienen de alrededor de 1,0 mg a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 750 mg, 800 mg, 900 mg y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

30 Cuando se trata un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N, se espera un efecto terapéutico tras administrar los compuestos de la presente invención a una dosificación diaria de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal. El régimen de dosificación puede variar de una dosis diaria individual o una dosis dividida dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Para un mamífero grande, la dosificación diaria total puede estar en el intervalo de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, o un intervalo de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de alrededor de 7 mg a alrededor de 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

35 Los médicos, veterinarios y clínicos normales pueden determinar fácilmente la dosis efectiva del compuesto farmacéutico necesario para tratar, prevenir, inhibir, retardar o detener la enfermedad pretendida, y pueden tratar fácilmente al paciente enfermo con el compuesto.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharilla y similares, de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día (particularmente de alrededor de 0,01 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día; y más particularmente de alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 0,5 mg/kg/día) y pueden darse a una dosificación de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 30 mg/kg/día (particularmente de alrededor de 0,01 mg/kg/día a alrededor de 2 mg/kg/día, más particularmente de alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día e incluso

más particularmente de alrededor de 0,5 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día).

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitarias como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos secos para reconstitución o inhalación, gránulos, pastillas, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o pulverizaciones líquidas medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios para administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces por día; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

La preparación puede contener el compuesto de la invención en una cantidad en un intervalo de alrededor del 1,0 a alrededor del 100% por peso o, en el intervalo de alrededor de 1,0 a alrededor del 60% por peso de la preparación. La preparación puede contener cualquier otro compuesto terapéuticamente efectivo.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Así, en los usos en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de varios trastornos descritos con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo tras la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos se pretenden que estén abarcados por el alcance de esta invención.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparatoria. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros o por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros de componentes por técnicas estándar, como la formación de pares estereoisoméricos por la formación de sales con una base ópticamente activa, seguido por la cristalización fraccional y regeneración del ácido libre. Los compuestos pueden resolverse también por la formación de ésteres o amidas estereoisoméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros cis-trans y enantiómeros de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención.

E) Uso

1. Dosificaciones

Para preparar composiciones farmacéuticas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, almidón (es decir, almidón de maíz, trigo o patata, que puede estar hidrolizado), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes a base de sacarosa (azúcar de pastelería; sacarosa más alrededor del 7 al 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más alrededor del 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, alrededor del 4 por ciento en peso de azúcar invertido, alrededor del 0,1 al 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir, celulosa microcristalina AVICEL™ disponible de FMC Corp.), fosfato dicálcico, dihidrato de sulfato de calcio, trihidrato de lactato de calcio y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero no están limitados a, goma de acacia, goma guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón, y productos celulósicos (es decir metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares), aglutinantes dispersables o solubles en agua (es decir, ácido algínico y sales de los mismos, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [es decir TYLOSE™ disponible de Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos de polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los disgregantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, almidones (maíz, patata, etc.), glicolatos de almidón de sodio, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de magnesio y aluminio), celulosas (como carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, agar, guar, algarroilla, karaya, pectina y goma de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los

5 lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, Carbowax 4000, Carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y similares. Los deslizantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, talco, almidón de maíz, sílice (es decir
 10 sílice CAB-O-SIL™ disponible de Cabot, sílice SYLOID™ disponible de W. R. Grace/Davison, y sílice AEROSIL™ disponible de Degussa) y similares. Pueden añadirse edulcorantes y aromatizantes a formas de dosificación sólidas masticables para mejorar el sabor de la forma de dosificación oral. Adicionalmente pueden añadirse o aplicarse colorantes o recubrimientos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del fármaco o con propósitos estéticos. Estos portadores se formulan con el activo farmacéutico para proporcionar una dosis apropiada, precisa del activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

15 Generalmente estos portadores se mezclan con el activo farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de la forma de activo farmacéutico de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Generalmente la preformulación se formará por uno a tres métodos comunes: (a) granulación húmeda, (b) granulación seca y (c) mezcla en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa uniformemente a lo largo de la composición de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras que contienen las composiciones nuevas pueden formularse también en comprimidos o píldoras multicapa para proporcionar una liberación sostenida o proporcionar productos de liberación dual. Por ejemplo, un comprimido o píldora de liberación dual puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, el último estando en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para dichos recubrimientos o capas entéricas, tales materiales incluyendo una variedad de materiales poliméricos como goma laca, acetato de celulosa (es decir acetato ftalato de celulosa, acetato trimetaitato de celulosa), acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metil metacrilato y metacrilato y similares. Los comprimidos de liberación sostenida también pueden hacerse por recubrimiento con película o granulación húmeda usando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación húmeda actúa como los agentes aglutinantes) o sólidos de fusión lenta una forma fundida (que en una granulación húmeda pueden incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, y similares), ésteres de jabones metálicos de ácidos grasos, y otros materiales aceptables que pueden usarse para granular, recubrir, atrapar o limitar de otra manera la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación sostenida o prolongada.

40 Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen, pero no están limitadas a, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas como acacia, agar, alginato (es decir alginato de propileno, alginato de sodio y similares), guar, karaya, algarrobbilla, pectina, tragacanto, y goma xantana, celulósicos como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de los mismos, polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona, carbómero (es decir carboxipolimetileno), y polietilenglicol; arcillas como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables como lecitina, gelatina o similares. Los surfactantes adecuados incluyen pero no están limitados a docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. Los agentes dispersantes o desfloculantes adecuados incluyen lecitinas de grado farmacéutico. Los agentes floculantes adecuados incluyen pero no están limitados a electrolitos neutros simples (es decir, cloruro de sodio, potasio, cloruro, y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que pueden usarse conjuntamente en formulaciones como tampones de pH y agentes floculantes). Los agentes conservantes adecuados incluyen pero no están limitados a parabenos (es decir metilo, etilo, n-propilo y n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, clorhexidina, gluconato, feniletanol y similares. Hay muchos vehículos líquidos que pueden usarse en formas de dosificación farmacéutica líquida; sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con los agentes de suspensión. Por ejemplo, vehículos líquidos no polares como ésteres grasos y vehículos líquidos de aceites se usan mejor con agentes de suspensión como surfactantes con HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo) bajo, hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares como agua, alcoholes, polioles y glicoles se usan mejor con agentes

de suspensión como surfactantes con HLB más alto, silicatos de arcillas, gomas, celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma de dosificación intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de parches cutáneos transdérmicos, la composición de los cuales es bien conocida por los expertos en la técnica. Para ser administrado en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de una dosis terapéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en la forma de sistemas de administración de liposomas, como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, vesículas multilaminares y similares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente invención puede variarse sobre un amplio intervalo de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 5000 mg; preferiblemente, la dosis estará en el intervalo de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg por día para un humano medio. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en la forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 ó 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto a ser tratado. Ventajosamente, un compuesto de la presente invención puede administrarse en una dosis diario individual o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Será también aparente para alguien experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a ser administradas se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán de acuerdo con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular a ser tratado, incluyendo edad, peso, dieta y tiempo de administración del sujeto, resultaran en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplares del caso medio. Puede hacer, por supuesto, situaciones individuales donde se requieran intervalos de dosificaciones más altas o más bajas, y las mismas están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que el uso de los compuestos de la invención como inhibidores del canal de calcio tipo N se requiera para un sujeto con necesidad de ello.

En su uso, los compuestos de la invención pueden combinarse con cualquier otro agente terapéutico que sea útil para el tratamiento de un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N.

La combinación incluye no solo la composición de los compuestos de la invención y otra sustancia activo si no también la composición de los compuestos de la invención y dos o más otras sustancias activas. El alcance de las combinaciones posibles de un compuesto de la invención y una, dos o más sustancias activas está dentro del conocimiento de alguien experto en la técnica para el tratamiento de un trastorno mediado por el canal de calcio tipo N.

Los compuestos de la presente invención pueden también combinarse con una terapia sin fármacos como cinesiterapia, tratamiento dietético o terapia con radiación. El compuesto y las composiciones combinadas de la invención son efectivos para tratar y prevenir el dolor.

2. Formulaciones

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de Fórmula (I) o sal de los mismos como el ingrediente activo, se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales, este portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores aceptables farmacéuticos se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society del Reino Unido.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas para

propósitos de administración. Los métodos para formular las composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Ampliada, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

F) Ejemplos Biológicos

La capacidad de los compuestos de la presente invención para tratar una condición mediada por el canal de calcio tipo N se determinó usando los siguientes procedimientos.

Ejemplo 1

Expresión y Purificación de la Línea Celular Estable Cav2.2

La subunidad Cav2.2 (α_{1B}) (Nº de acceso GenBank AAO53230; suministrada por laboratorio de Lipscombe de la Brwun University) se subclonó en ADNpc3.1, mientras que las subunidades $\alpha_2\delta$ (M86621) y β_3 (M88751) se subclonaron en vectores pBudCE4.1.. Las líneas celulares estables que expresaban las tres subunidades se generaron de acuerdo con el siguientes procedimiento: 1) se transfectaron células HEK293 con constructos de expresión $\alpha_2\delta$ - β_3 resultando en una línea celular estable que expresaba subunidades $\alpha_2\delta$ -1 y β_3 que se seleccionaron bajo 200 $\mu\text{g/ml}$ de Zeocina; 2) se aisló de la colonia y se purificó una línea celular estable que expresaba subunidades $\alpha_2\delta$ -1/ β_3 en alta cantidad como se evidenció en sus Western blots; 3) esta línea celular se transfectó adicionalmente con constructos de expresión Cav2.2, de los cuales se seleccionaron posteriormente células bajo 400 $\mu\text{g/ml}$ de G418 y 200 $\mu\text{g/ml}$ de Zeocian; 4) estas células se asilaron clonalmente, se expandieron y se cribaron por análisis Western blot para expresar las tres subunidades.

El análisis Western blot incluía lavar las células con solución salina tamponada con fosfato, recoger y resuspender en tampón de lisis, aplicar electroforesis en gel con un medio de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida al 4%-20% a 30 mA durante 90 min. Después transferir las proteínas en el gel a una membrana de nitrocelulosa, la mancha se incubó con anticuerpo primarios en 2% de leche desnatada en polvo, 0,5% de Tween 20, 100 mM de NaCl y 10 mM de Tris-HCl (pH = 7.4) a 4º C durante la noche. Los anticuerpos primarios se obtuvieron de Sigma e incluían anti- α_{1B} (1:200), anti- $\alpha_2\delta$ -1 (1:500), y anti- β_3 (1:1000). además, las manchas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con suero anti-conejo de cabra secundario (1:20.000) o anti-ratón de cabra (1:2.000) que se obtuvo de Pierce/Thermo Fisher Scientific. Finalmente, se usó película de rayos X del Kit ECL Plus de Amersham/GE Healthcare Life Sciences para visualizar las manchas.

Los cultivos de células que expresaban de manera estable Cav2.2 se mantuvieron a 37º C en medio Eagle modificado de Dulbecco (bajo nivel de glucosa) que contenía bajo nivel de glucosa bajo una atmosfera de CO₂ al 5%. El medio se suplementó con un 10% de suero bovino fetal, 1mM de L-glutamina, 100 IU/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin, 400 $\mu\text{g/ml}$ de G418 y 200 $\mu\text{g/ml}$ de Zeocina.

Ejemplo 2

Ensayo de Electrofisiología Automatizado

Se llevaron a cabo experimentos de sistema de pinzamiento zonal automatizados de alto rendimiento usando instrumentos (QPatch-HT) disponibles de Sophion Biosciences, Inc. North Brunswick, NJ. Las células se cultivaron en matraces T175 a una confluencia del 50%-90% se trataron enzimáticamente con Deatchin (Genlantis, San Diego, CA, U.S.A.), se centrifugaron, se enjuagaron y se resuspendieron en medio 293 SFM II (Life Technologies, Grand Island, NY, U.S.A.) suplementado con 25 mM de HEPES (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, U.S.A.) a una concentración de 2-3 x 10⁶ células/ml. Las células se añadieron a una estación de preparación celular automatizada en el QPatch-HT (Sophion Biosciences, North Brunswick, NJ, U.S.A.) y tras un periodo de recuperación de 10 a 30 minutos con agitación suave, se inició el protocolo de ensayo. Durante la preparación celular automatizada, se recogieron las células, se centrifugaron y se resuspendieron en una solución extracelular (EC) que contenía 132 mM de NaCl, 1,8 mM de CaCl₂, 5,4 mM de KCl, 0,8 mM de MgCl₂, 10 mM de glucosa y 10 mM de HEPES (pH = 7.4) ajustado con sacarosa a 315 mOsm. La QPlate se cebó con una solución intracelular que contenía 135 de CsCl, 10 mM de EGTA, 4 de MgATP, 0.3 de NaGTP, y 20 mM de HEPES (pH = 7.2), ajustada a aproximadamente 290 mOsm con agua desionizada y la solución EC. Las células se añadieron a los pocillos de la QPlate preparados por pipetas robóticas del QPatch-HT.

Para las células que se determinó que estaban en pinzamiento zonal celular completo, la solución EC se reemplazo con una solución de bario (Ba)/trietilamonio (TEA) que contenía 140 mM de TEA-cl, 10 mM de BaCl₂, 0,8 mM de MgCl₂, 10 mM de glucosa y 10 mM de HEPES (pH = 7.4). Las concentraciones de BaCl₂ altas (40 mM) se hicieron con ajustes de TEA-Cl (90 mM) para mantener la osmolaridad. desde un potencial de reposo de 80mV, se administró un tren de pulsos despolarizantes (15 pulsos a 5 Hz, + 20 mV) a la célula una vez cada 30 segundos para

ocho trenes (4 min en total), y las corrientes resultantes se midieron durante un periodo de control (sin compuesto). Este protocolo se repitió para cada adición posterior del tampón de control con o sin compuesto (tres periodos en total, cada uno con cuatro trenes). La corriente generada en el 1º y 15º pulsos del último tren de cada periodo en la presencia de cada concentración de fármaco se normalizó a la corriente generada durante el periodo de control en los pulsos respectivos (representando estimulación de frecuencia baja y alta, respectivamente). Los datos de tanto el segundo como el tercer periodo de aplicación del fármaco se analizaron para cada célula. Se hizo una adición final de solución de Ba/TEA que contenía 60-100 µM de CdCl₂ para bloquear toda la corriente tipo N y las corrientes "cero" para cada célula. Se hicieron adiciones de un tampón/compuesto usando una característica de "escupir" del QPatch-HT, que añadieron tres repeticiones de 5 µl de solución al comienzo de cada periodo de registro.

Para examinar la inactivación de estado cerrado, las células se sometieron a un paso de despolarización de 50 mseg de activación del canal, pulso de -80 a 10 mV, seguido por un paso de no activación de 5-seg a voltajes que variaban de -130 a -60 mV en incrementos de de 10mV y después un paso de 50-md de -80 a +10 mV para evaluar la corriente restante. Las corrientes del pulso del voltaje de activación se normalizaron a un valor pico del pulso de prueba seguido por el paso de -130 mV y se ajustaron a una ecuación Boltzman para obtener el V1/2. Se preparó roscovitina (Sigma-Aldrich) como 100 mM de solución madre en dimetilsulfóxido y se diluyó a las concentraciones de trabajo indicadas. Se preparó tetrandina (Sigma-Aldrich) como 4 mM de solución madre en agua ácida (pH = 2.0) y después se diluyó a concentraciones de trabajo en la solución externa. se preparó ω-Conotoxina MVIIA (Sigma-Aldrich) como una solución madre de 0,3 mg/ml en agua, con un 0,1% de albúmina V se suero bovino (Life Technologies). Los compuestos de Fórmula (I) se diluyeron primero en dimetilsulfóxido y después en F-127 plurónico al 10% en agua (Life Technologies), se sonicaron durante 1 min y se diluyeron en tampón EC. Los controles de vehículo se ejecutaron en paralelo en todos los experimentos.

A menos que se indique lo contrario, las estadísticas para comparar entre resultados electrofisiológicos utilizaron un análisis unidireccional de la varianza con la prueba de determinación de mínimos cuadrados de Fisher para comparación por pares. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2
Inhibición de QPatch % a Frecuencia Alta y Baja a 0,1 µM

Comp	Frec Alta	Frec Baja
1	63	58
2	53.5	56.5
3	42	34
4	39	35
5	67	59
6	48	48
8	40	37
9	47.5	34
10	38	46
12	41	30
13	47.5	32
14	74.5	63
15	37	20
16	51	37
17	82	84
18	16	-23
19	21	10
20	45	38

(continuación)

	Comp	Frec Alta	Frec Baja
5	22	0	0
	23	-8	-19
	25	29	14
10	26	42	24
	28	-5	-18
	31	1	4
15	44	6	20
	47	28	25
	49	47	33
20	50	1	-37
	51	22	-17
	58	26	19
25	59	54	54
	60	48	31
	61	62	30
30	62	67	45
	63	74.5	60
	64	55	18
35	65	50	44
	66	25	7
	67	65	55
40	68	14	-9
	70	25	24
	72	11	4
45	73	1	-18
	75	67	45
	95	26	14
50	96	29	-20
	98	61	44.5

55

Ejemplo 3

Ensayo Indicador del Colorante de Calcio

60

Se usó una línea celular estable (padre HEK) que co-expresa las subunidades α_{1B} (Cav2.2), β_3 y $\alpha_2\delta$ de las subunidades del canal de calcio tipo N. Estas células se cultivaron de manera rutinaria como monocapas en Medio de Eagle modificado de Dulbecco que contenía bajo nivel de glucosa con 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 100 I.U./ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomina, 400 μ g/ml de G418 y 200 μ g/ml de Zeocina (relación de división = 1:5). Las células se mantuvieron en 5% de CO₂ a 37° C. Los compuestos de Fórmula (I) se prepararon como soluciones madre de 10 mM en DMSO del compuesto neto, si estaba disponible. Por lo demás, se usaron las

65

soluciones madre de DMSO de 5 ó 10 mM proporcionadas internamente.

Se evaluaron las respuestas de la movilización de calcio a la despolarización por KCl midiendo la intensidad de la señal fluorescente mediada por calcio en presencia Colorante de Ensayo de Calcio BD (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, U.S.A.), utilizando un Sistema de Cribado de Fármacos Funcional (FDSS) de Hamamatsu Corporation (Bridgewater, NJ, U.S.A.).

Veinticuatro horas antes del ensayo, las células se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina de base clara (BD Biosciences) a una densidad de 5.000 células por pocillo en medio de cultivo y se cultivaron durante la noche en 5% de CO₂ a 37° C. En el día del ensayo el medio de cultivo se eliminó y las células se cargaron con colorante de ensayo de calcio BD (BD Biosciences) durante 35 min a 37° C bajo 5% de CO₂ y después durante 25 min a temperatura ambiente. Utilizando el FDSS, las células se expusieron a compuestos representativos de Fórmula (I) a concentraciones variables y el calcio intracelular se midió durante 5 min antes de la adición de 50 mM de KCl durante 3 min adicionales de medición.

Cálculos y Fórmulas

Los valores de IC₅₀ para los compuestos representativos de la Fórmula (I) se determinaron a partir de experimentos de respuesta a la concentración de seis puntos y representan la concentración de dicho compuesto requerida para inhibir el 50% de la respuesta máxima. La intensidad de fluorescencia (FI) máxima lograda tras la adición de 50 mM de KCl se exportó del software FDSS y se analizó adicionalmente usando Graph Pad Prism 4 (Graph Pad Software Inc., CA, U.S.A.). Los datos se normalizaron a los recuentos medios máximos a partir de pocillos cuadruplicados para cada condición en presencia de 50 mM de KCl y los recuentos medios mínimos en presencia de tampón. Las curvas teóricas se generaron usando análisis de ajuste de curva de regresión no lineales de la respuesta de concentración sigmoidal o la respuesta de concentración sigmoidal (pendiente variable), y se informó de los valores de IC₅₀ con la curva de dosis con mejor ajuste por GraphPad Prism. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Comp	IC ₅₀ FDSS (µM)	Comp	IC ₅₀ FDSS (µM)
1	0.0017	40	0.2700
2	0.0011	41	0.0650
3	0.0010	42	0.0550
4	0.0010	43	0.0580
5	0.0013	44	0.0190
6	0.0011	45	0.0710
7	0.0012	48	0.1100
8	0.0016	49	0.0055
9	0.0023	60	0.0070
10	0.0020	61	0.0015
11	0.0024	62	0.0020
12	0.0026	63	0.0025
13	0.0049	64	0.0072
14	0.0062	65	0.0078
15	0.0049	66	0.0094
16	0.0051	67	0.0120
17	0.0051	68	0.0200
18	0.0053	69	0.0200
19	0.0054	70	0.0240
20	0.0055	71	0.0310
21	0.0057	72	0.0380
22	0.0060	73	0.0500
23	0.0062	74	0.0530

(continuación)

Comp	IC ₅₀ FDSS (μM)	Comp	IC ₅₀ FDSS (μM)
24	0.0110	75	0.0800
25	0.0110	76	0.1000
26	0.0120	77	0.1500
27	0.0015	79	0.1800
28	0.0170	80	0.2000
29	0.0580	81	0.4000
31	0.0035	82	0.7700
32	0.1400	95	0.0034
33	0.0820	96	0.0082
34	0.1200	97	0.0130
36	0.1430	98	0.0051
37	0.0340		
38	0.1100		
39	0.0720		

Ejemplo 4*Hiperalgia inducida por adyuvante de Freund Completo (CFA)*

La inyección intraplantar del adyuvante de Freund completo (CFA) en roedores resulta en una reacción inflamatoria de duración larga, caracterizada por una hipersensibilidad pronunciada a estímulos tanto térmicos como mecánicos, que alcanza el máximo entre 24-72 hr después de la inyección y puede durar varias semanas. Esta prueba predice el efecto analgésico, antialodínico y/o antihiperalgésico de numerosos agentes clínicos eficaces, incluyendo acetaminofeno, NSAIDS, como el ibuprofeno y la aspirina, opiáceos, como la morfina, y especialmente el de bloqueante del canal de calcio tipo N ziconotida, que se comercializa como Prialt® para la gestión de varios dolores crónicos, incluyendo varios tipos de dolor neuropático.

Para evaluar si los compuestos de prueba de Fórmula (I) revierten la hipersensibilidad establecida, se inyectaron 100 μl de CFA (suspendido en una emulsión 1:1 de solución salina y Mycobacterium tuberculosis muerta por calor en aceite mineral) en una sola pata trasera de ratas Sprague-Dawley (típicamente machos que variaban de 150-350 g). Cada rata se colocó en una cámara de prueba en una superficie de vidrio caliente y se permitió que se aclimatase durante aproximadamente 10 min. Se enfocó entonces un estímulo térmico radiante (rayo de luz) a través del vidrio en la superficie plantar de cada pata trasera sucesivamente. El estímulo térmico se apagó automáticamente por un relé fotoeléctrico cuando se movió la pata o cuando se alcanzó el tiempo de corte (20 segundos para calor radiante a -5 Amps). Se registró una latencia a la respuesta inicial (línea de base) para cada animal antes de la inyección de CFA. Veinticuatro horas después de la inyección de CFA intraplantar, la latencia a la respuesta del animal al estímulo térmico fue revaluada y comparada con el tiempo de respuesta de la línea de base del animal. Sólo las ratas que mostraron al menos una reducción del 25% en la latencia a la respuesta (es decir hiperalgia) se incluyeron para análisis adicional. Inmediatamente después de la evaluación de la latencia post-CFA, se administró el compuesto de prueba o vehículo (por lo general Solutol, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil beta-ciclodextrina o PEG-400) i.p o p.o. a las ratas. Las latencias de la retirada del tratamiento post-compuesto se evaluaron a intervalos de tiempo fijados, típicamente 30, 60 y 120 min. Los datos resultantes para el vehículo y los compuestos 1 y 14 de la Fórmula (I) se muestran en la Figura 1.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como se comprenden dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones

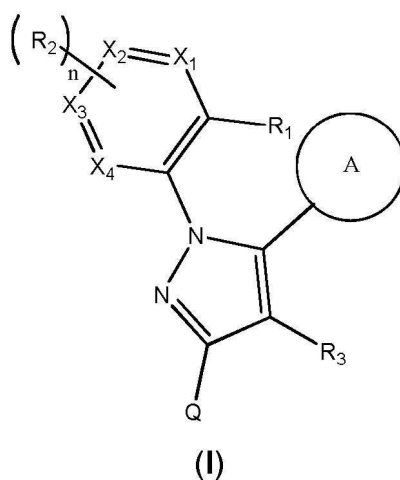
1. Un compuesto de Fórmula (I)

5

10

15

20



en el que

25

X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente CH o N;
n es 0, 1 ó 2;

R₁ se selecciona del grupo consistente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquil-amino C₁₋₄, amino, pirrolidin-1-il, nitro, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, y ciano;

R₂ es alcoxi C₁₋₄, halo o trifluorometilo;

30

en el que R₁ y R₂ alternativamente pueden formar un anillo de heteroarilo de 6 miembros con n siendo 1 y R₂ enlazado a X₁; R₃ es hidrógeno o bromo;

el anillo A se selecciona del grupo consistente de piridina-N-óxido, benzo[1,3] dioxol-5-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, indolilo, 1-metil-indolilo, 2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]-dioxin-6-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, benzofuranilo, fenilo y heteroarilo, en el que dicho heteroarilo, es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente de N, O y S;

35

en el que dicho fenilo, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con R₄;

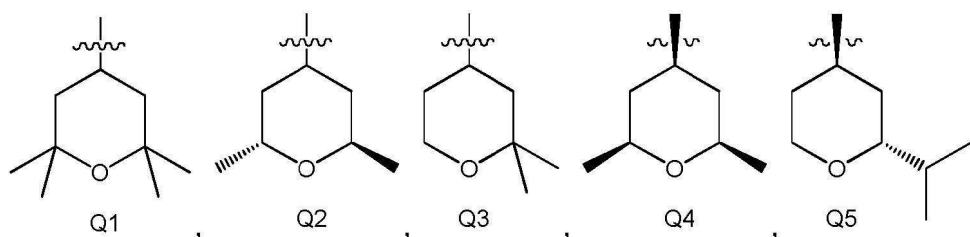
40

R₄ se selecciona del grupo consistente de hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcocicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino-carbonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, morfolin-4-il-alcoxi C₁₋₄, imidazol-1-il-alcoxi C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, morfolin-4-il-carbonilo, di(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-aminocarbonilo, aminocarbonilo, 1-metil-piperidin-4-il-carbonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-aminocarbonilo y alquilo C₁₋₄-sulfinilo; y

Q se selecciona del grupo consistente de

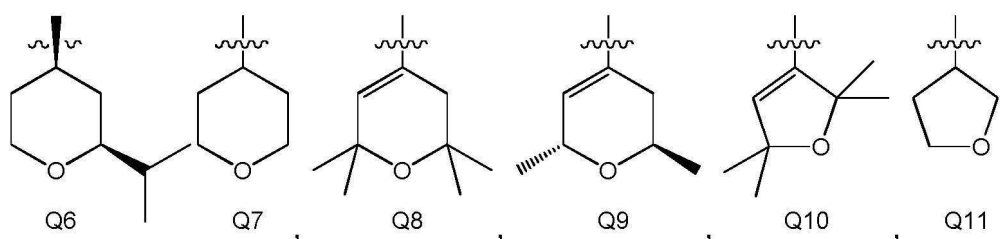
45

50



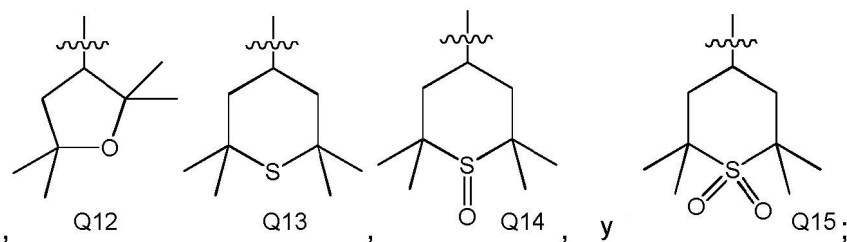
55

60



65

5

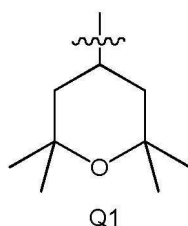


10

o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es

15



20

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₁ es alcoxi C₁₋₄.

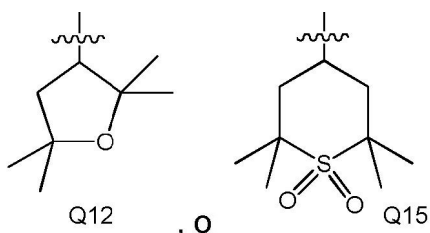
25

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el anillo A es fenilo, tiofen-2-ilo o piridina

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R₄ es halo, ciano o alcoxi C₁₋₄.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es

35



40

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el Anillo A es fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R₁ es alcoxi C₁₋₄ y R₄ es halo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:

50

- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1 H-pirazol,
- 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzocitrilo,
- 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoksi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
- 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]etanona,
- 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
- 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
- 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
- Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]benzoato,
- 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfiofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,

65

- 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-1-metil-1 H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1 H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 N-{5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}acetamida,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}acetamida,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 N,N-Dietil-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzamida,
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-1 H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil]-etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-piridina,
 Acido 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzoico,
 5-(4-Metanosulfonil-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol,
 1-(2-terc-Butoxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
 2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-pirazol-1-il]-piridina,
 4-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-piridina,
 3-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-piridina,
 4-[1-Pirazin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 4-[1-Piridin-3-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 4-[1-Piridin-2-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 4-[1-Piridin-4-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 4-[1-Quinolin-8-il-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidrotiopiran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N-metilaniлина,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1 H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1 H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)
 etil]morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[4-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]fenil]-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-{4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina,

- 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-fenol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-amina,
 4-({4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}carbonil)morfolina,
 5 N-[2-(Dimetilamino)etil]-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]benzamida,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]benzamida,
 1-({4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}carbonil)-4-metilpiperazina,
 10 N-(2-Hidroxietil)-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzamida,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-piridina-1-óxido,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2,4-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 15 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1 H-pirazol, o
 20 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:

- 4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 25 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 30 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]etanona,
 35 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 40 Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]benzoato,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-1-metil-1 H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-anilina,
 45 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1 H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 50 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 55 3-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 N-{2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil}-acetamida,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-1,3-tiazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 60 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-1 H-indol,
 5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-fenil]-etanol,
 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-piridina,
 65 1-(2-terc-Butoxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,

- 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N-metilanilina,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-d imetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N-etilanilina,
 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1 H-pirazol,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-anilina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-pirazol,
 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi
 etil]morfolina,
 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina,
 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-etilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Metoxi-3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1 H-pirazol, o
 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1 H-pirazol.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzonitrilo,
 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4,4-Dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilanilina,
 1-[4-(1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]etanona,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(4-terc-Butilfenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-fenil-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol,
 Etil 4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]benzoato,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metiltofen-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-1-metil-1 H-indol,
 2-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-anilina,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 1-(2-Metoxifenil)-5-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Cloro-4-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina,
 1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-tiofen-2-il-1 H-pirazol,
 5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 1-(2-Metoxifenil)-5-(5-metilfuran-2-il)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metilpiridina,
 5-Ciclopent-1-en-1-il-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirimidina,
 5-(1-Benzofuran-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol,
 5-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-1 H-indol,

- 5- (3,5-Dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 1-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-fenil]-etanol, 3-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-piridina, 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina, 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N-metilanilina, 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-d imetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-3-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-[(2R,4S)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-nitrofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N-etilanilina, 3-[(trans)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-5-fenil-1 H-pirazol, 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-anilina, 5-(4-Clorofenil)-3-(2-metoxifenil)-3-[(trans)-2-(1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-1 H-pirazol, 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 4-(2-[4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)morfolina, 2-[5-(4-Clorofenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-1-il]-N,N-dietilanilina, 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-3-[(trans)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1 H-pirazol, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidrofuran-3-il)-1 H-pirazol, o 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1 H-pirazol.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:

- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1 H-pirazol, 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzotrilo, 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina, 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1 H-pirazol, y 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1 H-pirazol.

13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho compuesto de la reivindicación 1 se selecciona de:

- 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-1 H-pirazol, 4-[1-(2-Metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-5-il]-benzotrilo, 1-(2-Metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 5-(4-Etoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 2-Metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina, 5-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol, 2-Etoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina, 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1 H-pirazol, o 5-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxifenil)-3-(2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofuran-3-il)-1 H-pirazol.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 9, para su uso en un método para tratar dolor inflamatorio en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 ó 9.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 9, para su uso en un método para tratar el dolor inflamatorio de la reivindicación 15, en el que el dolor inflamatorio se debe a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, dolor visceral, migraña, dolor post-operatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, dolor de parto, enfermedades

5 musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, pirexia, quemadura, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, mordedura de araña, picadura de insectos, vejiga neurogénica/hiperactiva, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome de colon irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor, dolor debido a traumatismo físico, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza de tensión o aracnoiditis.

10 **17.** Un compuesto de la reivindicación 1 ó 9, para su uso en un método para tratar dolor neuropático en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 ó 9.

15 **18.** Un compuesto de la reivindicación 1 ó 9, para su uso en un método para tratar dolor neuropático en un sujeto con necesidad de ellos de la reivindicación 17, en donde el dolor neuropático es dolor por cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de la columna vertebral y del nervio periférico, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), dolor inducido por quimioterapia, cronificación del dolor, dolor radicular, dolor por VIH, traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesiones de la médula espinal, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de miembro fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome de dolor del complejo regional I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia postherpética, causalgia, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esfenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del trigémino, vulvodinia, o neuralgia vidiana.

20 **19.** Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

