

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 205**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013 PCT/EP2013/060171**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13723151 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2882715**

54 Título: **Derivados de pirazol y su uso como antagonistas de LPAR5**

30 Prioridad:

18.05.2012 EP 12305552

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

12.05.2017

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**NAZARÉ, MARC;
KOZIAN, DETLEF;
EVERS, ANDREAS y
CZECHTIZKY, WERNGARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

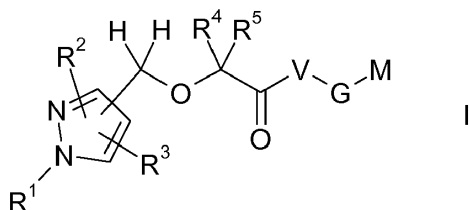
ES 2 612 205 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol y su uso como antagonistas de LPAR5

La presente invención se refiere a derivados de pirazol de la fórmula I,



en la que los residuos R^1 a R^5 , V, G y M tienen los significados indicados posteriormente. Los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacológicamente activos valiosos para el uso en el tratamiento de diversos trastornos. Los compuestos de la fórmula I exhiben un fuerte efecto antiagregante sobre las plaquetas y así un efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para la terapia y la profilaxis de trastornos cardiovasculares como enfermedades tromboembólicas o reestenosis. Además, los compuestos de la fórmula I inhiben la activación mediada por LPA de mastocitos y microglíocitos. Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de LPA plaquetario LPAR5 (GPR92) y se pueden aplicar en general en condiciones en las que está presente una activación no deseada del receptor de LPA plaquetario LPAR5, el receptor de LPA mastocítico LPAR5 o el receptor de LPA microglíocítico LPAR5 o para la curación o prevención de la que se pretende una inhibición del receptor de LPA plaquetario LPAR5, mastocítico o microglíocítico. La invención se refiere por otra parte a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en medicamentos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

En el mundo industrializado, las complicaciones trombóticas son una de las principales causas de muerte. Ejemplos de afecciones asociadas con la formación patológica de trombos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, infarto de miocardio agudo, angina inestable, angina estable crónica, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia y púrpura citopénica trombótica. También durante o después de procedimientos invasivos, incluyendo la inserción de dispositivos y prótesis endovasculares, endarterectomía de la carótida, angioplastia, cirugía de CABG (injerto de derivación de la arteria coronaria), cirugía de injerto vascular y colocaciones de resortes intravasculares, se podrían producir complicaciones trombóticas y reestenóticas.

La agregación de plaquetas representa un papel crítico en estos episodios trombóticos intravasculares. Las plaquetas pueden ser activadas por mediadores liberados de células en circulación y células endoteliales dañadas que revisten el vaso o por moléculas de la matriz subendotelial expuestas tales como colágeno, ácido lisofosfatídico o por trombina, que se forma en la cascada de coagulación. Después de la activación, las plaquetas, que normalmente circulan libremente en la vasculatura, y otras células, se acumulan en el punto de una lesión de un vaso para formar un trombo e incorporar más plaquetas al trombo en desarrollo. Durante este proceso, los trombos pueden crecer hasta un tamaño suficiente para bloquear parcialmente o completamente vasos sanguíneos arteriales. En las venas, se pueden formar trombos en las zonas de estasis o flujo sanguíneo lento. Estos trombos venosos pueden crear émbolos que se trasladan a través del sistema circulatorio, ya que desprenden fácilmente porciones de ellos mismos. Estos émbolos que se trasladan pueden bloquear otros vasos, tales como arterias pulmonares o coronarias, lo que puede dar como resultado los susodichos resultados patológicos tales como embolia pulmonar o coronaria. En resumen, para trombos venosos, la morbilidad y la mortalidad surgen principalmente después de la embolización o el bloqueo distante de vasos, mientras que los trombos arteriales provocan afecciones patológicas graves mediante bloqueo local.

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un importante fosfolípido bioactivo con una amplia gama de funciones celulares. Los niveles de LPA están estrechamente regulados a través de su síntesis, controlada por dos rutas diferentes. La primera consiste en actividad de fosfolipasa D (PLD) y fosfolipasa A2 (PLA₂), la segunda consiste en actividad de PLA₂ y lisofosfolipasa D (lysoPLD). El LPA más comúnmente usado en la práctica de laboratorio es LPA 18:1 (1-acil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato). Sin embargo, existen en el organismo muchas otras formas de LPA, con longitud variable de la cadena de ácido graso, grados de saturación diferentes y acoplamiento de la cadena de ácido graso al esqueleto de glicerol, es decir acoplamiento a través de un enlace éster o éter (Choi y cols., Ann Rev Pharmacol Toxicol (2010), 50, 157-186). Una enzima clave para la síntesis de LPA es la autotaxina (ATX), Enpp2 en ratones. Se ha mostrado que la ATX tiene actividad de lysoPLD y que los ratones Enpp2^{-/-} mueren en el útero el día 9.5. Los ratones Enpp2^{+/-} muestran niveles plasmáticos de LPA reducidos (van Meeteren y cols., Mol Cell Biol (2006), 26, 5015-5022). El LPA ejerce sus efectos biológicos extracelulares a través de la unión a receptores acoplados a proteína G. Hasta ahora, se han identificado diferentes receptores de LPA, LPAR1 (EDG2), LPAR2 (EDG4), LPAR3

(EDG7), LPAR4 (GPR23 y LPAR5 (GPR92). Todos los receptores de LPA descritos pertenecen a la clase A (clase similar a rodopsina) de receptores acoplados a proteína G (GPCR).

El LPAR5 se ha identificado en ganglios radicales dorsales de ratón y ser humano y se observó una percepción reducida del dolor en ratones LPAR5^{-/-} (Oh y cols., *J Biol Chem* (2008), 283, 21054-21064; Kinloch y cols., *Expert Opin Ther Targets* (2005), 9, 685-698). El acoplamiento de LPAR a diferentes subunidades de proteína G en diferentes tipos de células junto con la expresión diferencial de los diversos receptores de LPA sobre la misma célula es la principal razón de la gran variedad de efectos biológicos del LPA. La influencia de LPA sobre la activación de plaquetas humanas se ha descrito en los primeros 1980. Se ha identificado que el 1-O-alkil-sn-glicero-3-fosfato (un alkil-LPA) es un activador más potente en plaquetas comparado con oleoil-LPA (Simon y cols., *Biochem Biophys Res Commun* (1982), 108, 1743-1750). Estudios adicionales apuntaron a que el llamado receptor de alkil-LPA no es ni un receptor de LPA de tipo EDG ni GPR23 (Tokumura y cols., *Biochem J* (2002), 365, 617-628; Noguchi y cols., *J Biol Chem* (2003), 278, 25600-25606; Khandoga y cols., *J Thromb Haemost* (2007), 5 Suplemento 2: P-M-246 (ISTH 2007)). Cuando se expresa transitoriamente en la línea celular de hepatoma de rata RH7777, LPAR5 se puede activar más fuertemente con alkil-LPA que con acil-LPA (Williams y cols., *J Biol Chem* (2009), 284, 14558-14571). Estos datos estaban en línea con la activación mediada por LPA observada para plaquetas de sangre humana, en las que el efecto funcional de alkil-LPA, en cuanto a inducir la agregación de plaquetas, es más pronunciado que el efecto de acil-LPA. Además, los receptores de LPA LPAR4 y LPAR5 son altamente expresados por plaquetas humanas (Amisten y cols., *Thromb Res* (2008), 122, 47-57). En contraste con LPAR5, que está acoplado a G_q, LPAR4 se acopla a G_s y por lo tanto se puede excluir su participación en la activación de plaquetas humanas mediada por LPA. Por consiguiente, se analizó que el LPAR5 era el receptor de LPA fundamental responsable de la activación mediada por LPA en plaquetas humanas (Khandoga y cols., *Platelets* (2008), 19, 415-427). La alta expresión de LPAR5 en líneas de mastocitos humanos ha sido demostrada, por ejemplo, por Lundquist (Lundquist, *J Allergy Clin Immunol* (2008), 121, Supl. 1, Extr. 518) y análisis adicionales.

Los mastocitos son parte del sistema inmunitario y se generan como células precursoras en la médula ósea, diferenciándose hasta mastocitos maduros en el tejido elegido como objetivo. Los mastocitos participan en una variedad de procesos patofisiológicos que varían de la defensa antimicrobiana a anafilaxis y artritis inflamatoria y así se ha analizado que están relacionados con las respuestas alérgicas. Cuando se activan, los mastocitos se desgranulan y liberan una gran abundancia de mediadores (citocinas tales como TNF α , MCP-1, Rantes) en el intersticio. Esto indica una contribución directa de los mastocitos al dolor neuropático al liberar mediadores algogénicos después de la desgranulación.

La aterosclerosis es promovida por los mastocitos no solo a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, la deficiencia de mastocitos atenúa la aterosclerosis en ratones deficientes en apolipoproteína y se pueden observar infiltrados de mastocitos activados en la zona de erosión o ruptura ateromatosa coronaria en el infarto de miocardio (Sun y cols., *Nat Med* (2007), 13, 719-724; Smith y cols., *FASEB J* (2008), 22, 1065.32; Kovanen y cols., *Circulation* (1995), 92, 1084-1088). Estos datos proporcionan una evidencia sólida del papel fundamental de los mastocitos en el desarrollo y la progresión de placas ateroscleróticas. En la placa aterosclerótica, los mastocitos contribuyen al crecimiento y la inestabilidad de la placa a través de la liberación de mediadores almacenados y recientemente sintetizados tales como (a) citocinas inflamatorias que conducen a un incremento de la invasión de monocitos y su diferenciación hasta macrófagos, (b) citocinas angiogénicas tales como VEGF que podrían inducir la angiogénesis en la placa, con hemorragia intraplaca que conduce a un incremento del riesgo de ruptura de la placa y (c) histamina, un componente vasoactivo que se sabe que potencia la permeabilidad vascular con el riesgo potencial de flujo de LDL incrementado disponible para la formación de células espumosas. Aunque el número absoluto de mastocitos en placas ateroscleróticas es inferior al número de otras células inflamatorias en la misma región, LPA como un ligando activador directo de mastocitos está presente a altas concentraciones en placas ateroscleróticas (Rother y cols., *Circulation* (2003), 108, 741-747).

Aparte del papel analizado anteriormente de los mastocitos en la aterosclerosis, el amplio espectro de funciones de los mastocitos explica por qué los mastocitos están implicados en una variedad de patologías aparte de respuestas alérgicas relacionadas con patologías con un componente inflamatorio. Estas enfermedades comprenden hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple y angiogénesis por nombrar solo unas pocas (Zuo y cols., *Pain* (2003), 105, 467-479; Toews y cols., *Biochim Biophys Acta* (2002), 1582, 240-250; Norby, *APMIS* (2002), 110, 355-371). El tratamiento de la línea de mastocitos humanos LAD2 con LPAR5 que elige como diana ARN de horquilla corta regula a la baja a expresión de LPAR5 y atenúa MIP-1 β después de la activación por LPA (Lundquist, *J Allergy Clin Immunol* (2008), 121, Supl. 1, Extr. 518).

Los análisis del perfil del receptor de LPA en la línea de microglíocitos murinos BV-2 confirmaba una alta expresión de LPAR5 en microglíocitos, que son como los mastocitos una población celular del sistema inflamatorio. El hallazgo de que el LPAR5 se expresa altamente no solo en mastocitos sino también en microglíocitos subraya el papel fundamental de LPAR5 en el desarrollo y el avance de trastornos inflamatorios, tales como hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, angiogénesis y otros.

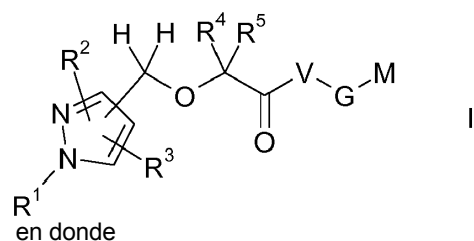
Experimentos adicionales confirmaron que en plaquetas humanas y en mastocitos y microglíocitos humanos, LPAR5 es el receptor de LPA clave responsable de la activación mediada por LPA. En vista de la importancia de LPAR5

para diversos estados de enfermedad, existe una necesidad de compuestos que inhiban eficazmente LPAR5 y, por ejemplo, inhiban consecuentemente la activación de mastocitos, por ejemplo en placas ateroscleróticas, o la activación de plaquetas en entornos patológicos, y permitan nuevas opciones terapéuticas para tratar trastornos. Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar antagonistas de LPAR5, que antagonicen el efecto de LPA endógeno sobre su receptor de LPAR5 y que tengan propiedades ventajosas adicionales, por poner un ejemplo estabilidad en el plasma y el hígado y selectividad frente a otros receptores cuyo agonismo o antagonismo no se pretende. El objetivo se alcanza según la invención al proporcionar los derivados de pirazol de la fórmula I, que exhiben excelente actividad antagonista de LPAR5 y son agentes favorables con alta biodisponibilidad, y se pueden usar para inhibir la agregación de plaquetas y tratar enfermedades tromboembólicas, por ejemplo.

Además, los documentos WO 2011/015501, WO 2009/109613, WO 2009/109616, WO 2009/109618 y EP 0382276 describen derivados de 1-bencil-indazol específicos para el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40. GuoGang Tu y cols., Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2011, 26(2), 222-230 describen algunos compuestos derivados del andamiaje de 1,5-diarilpirazol con potencia para la inhibición del receptor CB1. Self C.R. y cols, Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 34, 772-777 divulgan fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad potenciales incluyendo derivados de 1-fenil-pirazol específicos.

Documentos adicionales a citar son el documento WO2012/028243; Wong Pancras C. y cols. "Cardiovascular Drug Reviews", 20(2), 2002, páginas 137-152, y Frigola y cols. "Eur. J. Med. Chem.", 24(4), 1989, páginas 435-445.

Una materia de la presente invención son los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



R¹ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar y Ar-alquil(C₁-C₄)-;

R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar, Ar-alquil(C₁-C₄)-, alquil(C₁-C₄)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C₁-C₄)-O-,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₆),

o los grupos R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₇) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, ciano y alquil(C₁-C₄)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en R¹²-N(R¹³)-, y en este caso G y M no están presentes,

o

V se selecciona de la serie que consiste en -N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)-alquil(C₁-C₄)-, -O- y -O-alquil(C₁-C₄)-, y en este caso

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R¹⁴)- o -O-, y

5 M se selecciona de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)- y R¹²-N(R¹³)-C(O)-; en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que los compuestos seleccionados del grupo

10 ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxopropil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-1-oxobutil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]acetil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxipropil]amino]metil]benzoico,

15 ácido 4-[[[2-[[1,5-bis(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxipropil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-1-oxopropil]amino]metil]benzoico,

2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanamida,

2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanamida,

20 ácido 4-[[[2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-trifluorometoxi]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxopropil]amino]metil]benzoico y

ácido 4-[[[2-[[5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1-[4-trifluorometil]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxopropil]amino]metil]benzoico

no estén dentro de la reivindicación 1.

25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en los que

R¹ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), Ar y Ar-alquil(C₁-C₄);

R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar, Ar-alquil(C₁-C₄)-, alquil(C₁-C₄)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C₁-C₄)-O-,

30 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

o los grupos R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₇) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

35 R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, ciano y alquil(C₁-C₄)-O-;

40

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)- y $-O-$ alquil(C_1-C_4)-, y

- 5 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$, y M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

- 10 y todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y con la condición que se define anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en los que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-,

- 15 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

- 20 R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-;

- 25 V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$ y $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, y

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$, y

M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

- 30 en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

y todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y con la condición que se define anteriormente.

- 35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en los que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, y Ar-O-,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{11} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

- 5 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$ y $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, y

- 10 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no es un enlace directo si V es $-N(R^{14})$, y

M es R^{11} -O-C(O)-;

- 15 en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

y todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y con la condición que se define anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en los que

- 20 R^1 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar- y Ar-O-,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

- 25 o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{11} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

- 30 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$ y $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, y

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})$, y

- 35 M es R^{11} -O-C(O)-;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

y todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y con la condición que se define anteriormente.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y R^1 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6) y Ar, en otra realización de la serie que consiste en Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-, en otra realización R^1 es Ar, en donde todos los grupos Ar no están sustituidos o están sustituidos según se especifica. En una realización, un grupo Ar-alquil(C_1-C_4)- que representa R^1 es un grupo Ar-(C_1-C_2)-alquil-, en otra realización un grupo Ar- CH_2 -. En una realización un grupo Ar que representa R^1 es un grupo fenilo que no está sustituido o está sustituido según se especifica. En una realización, un grupo Ar o grupo fenilo sustituido que representa R^1 está sustituido con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con uno, sustituyentes idénticos o diferentes, en donde en una realización los sustituyentes se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son sustituyentes halógeno idénticos o diferentes, por ejemplo cloro.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)- y Ar-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), Ar y Ar-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), Ar y Ar-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y Ar, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y Ar, en donde todos los grupos Ar que se presentan en R^2 y R^3 están no sustituidos o sustituidos según se especifica.

En una realización, uno de los grupos R^2 y R^3 es el grupo Ar o contiene un grupo Ar, y el otro de los grupos R^2 y R^3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y Ar, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y Ar, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo Ar que está presente en R^2 o R^3 se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, naftilo y tienilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y tienilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y naftilo, y en otra realización es un grupo fenilo, que están todos no sustituidos o sustituidos según se especifica. En una realización, el número de sustituyentes en un grupo Ar sustituido que está presente en R^2 o R^3 es uno, dos o tres, en otra realización es uno o dos, en otra realización es uno. En una realización, los sustituyentes en un grupo Ar sustituido que está presente en R^2 o R^3 se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), en donde los sustituyentes alquilo (C_1-C_4) están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una realización, un sustituyente alquilo (C_1-C_4) presente en un grupo Ar que está presente en R^2 o R^3 es un grupo perfluoroalquilo, por ejemplo un grupo trifluorometilo CF_3 . En una realización, los sustituyentes halógeno presentes en un grupo Ar que está presente en R^2 o R^3 son sustituyentes flúor y/o cloro.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización al menos uno de los grupos R^4 y R^5 es diferente de hidrógeno, o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7), en una realización un anillo de cicloalcano (C_4-C_6), en otra realización un anillo de cicloalcano (C_5-C_6), anillos de cicloalcano que están todos no sustituido o sustituidos según se especifica.

En otra realización, los compuestos R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización, uno de los grupos R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es como se define, en otra realización los grupos R^4 y R^5 son ambos hidrógeno, en otra realización al menos uno de los grupos R^4 y R^5 es diferente de hidrógeno, en otra realización los grupos R^4 y R^5 son ambos alquilo (C_1-C_4), en otra realización los grupos R^4 y R^5 son ambos alquilo (C_1-C_3), y en otra realización los grupos R^4 y R^5 se seleccionan ambos de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. En una realización, los grupos R^4 y R^5 son idénticos.

En otra realización, R^4 y R^5 forman junto con el átomo de carbono que los soporta un anillo de cicloalcano (C_3-C_7), en otra realización un anillo de cicloalcano (C_4-C_6), en otra realización un anillo de cicloalcano (C_5-C_6), anillos de cicloalcano que están todos no sustituidos o sustituidos según se especifica. En general, el número de sustituyentes en un anillo de cicloalcano sustituido formado por R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta, en una
5 realización de la invención, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, y en otra realización un anillo de cicloalcano formado por R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta no está sustituido.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se
10 seleccionan independientemente unos de otros de la serie que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización son hidrógeno.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y Ar se selecciona de la serie que
15 consiste en fenilo y naftilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, en otra realización un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y en otra realización Ar es fenilo, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que
20 consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), en donde los sustituyentes alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una
25 realización, un grupo Ar sustituido soporta uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización un sustituyente, en donde todos los grupos Ar son independientes unos de otros.

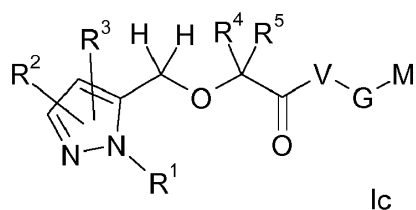
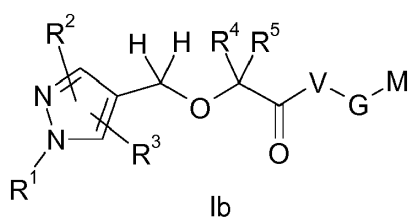
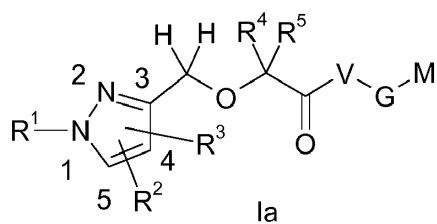
Si el grupo V divalente es el grupo -N(R^{14})-alquil(C_1-C_4)- o el grupo -O-alquil(C_1-C_4)-, el grupo G está unido al resto alquilo (C_1-C_4) del mismo. En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y V se
30 selecciona de la serie que consiste en -N(R^{14})- y -N(R^{14})-alquil(C_1-C_4)-, y en este caso G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno, y en otra realización es fenileno, en donde todos los grupos fenileno están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si
35 V es -N(R^{14})- y M es R^{11} -O-C(O)-, en otra realización HO-C(O)-.

En otra realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y V se selecciona de la serie que
consiste en R^{12} -N(R^{13})- y en este caso G y M no están presentes.

En otra realización, V se selecciona de la serie que consiste en -N(R^{14})-, -N(R^{14})-alquil(C_1-C_4)-, -O- y -O-alquil(C_1 -
40 C_4)-, en otra realización de la serie que consiste en -N(R^{14})- y -N(R^{14})-alquil(C_1-C_4)-, en otra realización de la serie que consiste en -N(R^{14})- y -N(R^{14})-(C₁-C₃)-alquil-, y en este caso G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno, y en una realización es fenileno, en donde todos los grupos fenileno no están sustituidos o están sustituidos según se especifica, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R^{14})- o -O- y M
45 es R^{11} -O-C(O)- o R^{12} -N(R^{13})-C(O)-, en otra realización R^{11} -O-C(O)-, en otra realización HO-C(O)-.

En una realización, G es un enlace directo, en otra realización G es fenileno que no está sustituido o está sustituido
según se especifica. En una realización, un grupo fenileno sustituido que representa G soporta uno o dos
50 sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización soporta un sustituyente, que se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización es halógeno. En una realización un grupo fenileno que representa G no está sustituido. En una realización, un grupo fenileno que representa G se selecciona de la serie que consiste en 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, en otra realización es 1,4-fenileno.

El grupo M-G-V-C(O)-C(R^4)(R^5)-O-CH₂- en los compuestos de la fórmula I puede estar unido a cualquiera de los
55 átomos de carbono del anillo de 1H-pirazol representado en la fórmula I, es decir en la posición 3, en la posición 4 o en la posición 5 del anillo de 1H-pirazol, según se simboliza por el enlace libre en el resto CH₂ de dicho grupo, enlace que no está dirigido a un átomo de carbono de anillo específico. En una realización de la invención, el grupo M-G-V-C(O)-C(R^4)(R^5)-O-CH₂- está unido en la posición 3 del anillo de pirazol y el compuesto de la fórmula I es así un compuesto de la fórmula Ia, en otra realización dicho grupo está unido en la posición 4 del anillo de pirazol y el
60 compuesto de la fórmula I es así un compuesto de la fórmula Ib, y en otra realización dicho grupo está unido en la posición 5 del anillo de pirazol y el compuesto de la fórmula I es así un compuesto de la fórmula Ic, en otra realización dicho grupo está unido en la posición 3 o la posición 4, en otra realización dicho grupo está unido en la posición 3 o la posición 5, y en otra realización dicho grupo está unido en la posición 4 o la posición 5.



- 5 Asimismo, los grupos R^2 y R^3 en los compuestos de la fórmula I así como en los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y Ic pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono de anillo del anillo de pirazol representado en la fórmula I que no esté ocupado por el grupo $M-G-V-C(O)-C(R^4)(R^5)-O-CH_2-$, es decir en las posiciones 3 y 4, en las posiciones 3 y 5 o en las posiciones 4 y 5 del anillo de pirazol. Los grupos R^1 a R^5 , V, G y M en los compuestos de la fórmula Ia, Ib y Ic se definen como en los compuestos de la fórmula I.

- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se selecciona de la serie que consiste en
- ácido 4-({2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico,
- 15 ácido 4-({2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico,
- ácido 4-({2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico,
- ácido 4-2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,
- ácido 4-2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-3-metil-butirilamino}-benzoico,
- 20 ácido 4-2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,
- ácido 4-2-(3-naftalen-2-il-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico,
- ácido 4-2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,
- ácido 4-2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico,
- ácido 4-2-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico,
- 25 ácido 4-2-[1-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,
- ácido 4-2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,
- 4-2-[3-(4-ciclohexil-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,
- ácido 4-2-(1-fenil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico, y
- ácido 4-2-(1,5-difenil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico,

y todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Si elementos estructurales tales como grupos o sustituyentes, por ejemplo grupos alquilo, cicloalquilo o Ar, se pueden presentar varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes unos de otros y en cada caso pueden tener cualquiera de los significados indicados, y en cada caso pueden ser idénticos a o diferentes de cualquier otro de tales elementos.

10 Se debe entender que el término alquilo significa un residuo de un hidrocarburo acíclico saturado que puede ser lineal, es decir de cadena recta, o ramificado. Si no se define de otro modo, el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_4) son residuos alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, respectivamente, incluyendo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, los n-isómeros de estos residuos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo y terc-pentilo. Todos estos enunciadados también se aplican si un grupo alquilo está sustituido o se presenta como un sustituyente en otro residuo, por ejemplo en un residuo alquil-O- (residuo alquiloxi, residuo alcoxi), un residuo alquil-O-C(O)- (residuo alquiloxicarbonilo) o un residuo aril-alquil-.

20 En general, los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que soporte un grupo alquilo, pueden no estar sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes flúor, o con uno, dos o tres sustituyentes flúor. Tales grupos alquilo sustituidos con flúor también pueden ser grupos perfluoroalquilo, es decir grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y $-CF_2CF_3$, de los cuales $-CF_3$ y $-CF_2CF_3$ son ejemplos de grupos perfluoroalquilo. En una realización, un grupo alquilo en cualquier presencia, independientemente de otras presencias, e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que soporte el grupo alquilo, no está sustituido con flúor, en otra realización está sustituido con flúor.

30 Se debe entender que el término cicloalquilo (C_3-C_7) significa un residuo de un ciclo de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono de anillo en un anillo monocíclico. Ejemplos de cicloalquilo (C_3-C_7) son residuos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Todos los grupos cicloalquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo cicloalquilo no está sustituido con flúor y/o alquilo.

35 Se debe entender que el término cicloalcano (C_3-C_7), que se refiere al grupo que puede estar formado por R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta, significa un anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano un átomo de carbono de anillo del cual, que es el átomo de carbono representado en la fórmula I que soporta los grupos R^4 y R^5 , está unido al átomo de oxígeno adyacente y el grupo C(O) representado en la fórmula I.

40 Se debe entender que el término Ar significa fenilo, naftilo o un residuo de un anillo hidrocarbonado monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros, en donde en dicho anillo hidrocarbonado uno o dos átomos de carbono de anillo se reemplazan por heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, tales como residuos furanilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piracinilo, piridacinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo y tienilo, que pueden estar todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-. El naftilo puede ser 1-naftilo y 2-naftilo.

50 El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización, el halógeno, en cualquiera de sus presencias, independientemente de otras presencia, se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro y bromo, en otra realización de la serie que consiste en flúor y cloro.

55 Los átomos de carbono ópticamente activos presentes en los compuestos de la fórmula I pueden tener independientemente unos de otros la configuración R o la configuración S. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en la forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en la forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación, por ejemplo en la forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros así como a diastereoisómeros puros y mezclas de diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de la fórmula I, y comprende todas las relaciones de los estereoisómeros en las mezclas. En el caso de que los compuestos de la fórmula I puedan estar presentes como isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere tanto a isómeros E puros como isómeros Z puros como a mezclas E/Z en todas las relaciones. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

65 Los diastereoisómeros, incluyendo isómeros E/Z, se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, mediante cromatografía. Los racematos se pueden separar en los dos enantiómeros mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía sobre fases quirales o mediante resolución, por ejemplo mediante cristalización

de sales diastereoisómeras obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Compuestos de la fórmula I estereoquímicamente uniformes también se pueden obtener al emplear materias primas estereoquímicamente uniformes o al usar reacciones estereoselectivas.

5 Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son sales atóxicas que son sales fisiológicamente aceptables y farmacéuticamente utilizables. Tales sales de compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo un grupo carboxilo COOH, son, por ejemplo, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos tales como sales sódicas, sales potásicas, sales magnésicas y sales cálcicas, y también sales como iones amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales por adición de ácido con amoniaco y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxi)etil)amina. Los grupos básicos contenidos en los compuestos de la fórmula I forman sales por adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de la fórmula I que contienen simultáneamente un grupo básico y un grupo ácido también pueden estar presentes como iones híbridos (betainas), que asimismo se incluyen en la presente invención.

20 Las sales de compuestos de la fórmula I se pueden obtener mediante métodos habituales conocidos por los expertos en la especialidad, por ejemplo al combinar un compuesto de la fórmula I con un ácido o base inorgánico u orgánico en un disolvente o dispersante, o en otras sales mediante intercambio catiónico o intercambio aniónico. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para el uso en productos farmacéuticos pero son adecuadas, por ejemplo, como productos intermedios para llevar a cabo modificaciones químicas adicionales de los compuestos de la fórmula I o como materias primas para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Pueden ser útiles solvatos, derivados y modificaciones adicionales de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo profármacos, formas protegidas y otros derivados farmacéuticamente aceptables. En particular, son útiles los profármacos y las formas protegidas de los compuestos de la fórmula I, que se pueden convertir en los compuestos de la fórmula I bajo condiciones fisiológicas. Profármacos adecuados para los compuestos de la fórmula I, es decir derivados químicamente modificados de los compuestos de la fórmula I que tienen propiedades que se mejoran de un modo deseado, por ejemplo con respecto a la solubilidad, la biodisponibilidad o la duración de acción, son conocidos por los expertos en la especialidad. Información más detallada relativa a los profármacos se encuentra en bibliografía estándar como, por ejemplo, Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher y cols., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443; Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, B. Testa, J. M. Mayer, Wiley-VCH, 2003,.

40 Profármacos adecuados para los compuestos de la fórmula I son especialmente profármacos de acilo y profármacos de carbamato de grupos que contienen nitrógeno acilables tales como grupos amino y profármacos de éster y profármacos de amida de grupos ácido carboxílico que pueden estar presentes en los compuestos de la fórmula I. En los profármacos de acilo y profármacos de carbamato un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno en tales grupos se reemplaza por un grupo acilo o un grupo éster, por ejemplo un grupo alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-. Grupos acilo y grupos éster adecuados para profármacos de acilo y profármacos de carbamato son, por ejemplo, los grupos R^{P1}-CO- y R^{P2}O-CO-, en los que R^{P1} puede ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar, arilo (C₆-C₁₄), aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₄)- o Ar-alquil(C₁-C₄)-, por ejemplo, y en los que R^{P2} tiene los significados indicados para R^{P1} con la excepción de hidrógeno. Se entiende que el término arilo (C₆-C₁₄) significa un residuo de un hidrocarburo aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono de anillo, por ejemplo 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono de anillo. Ejemplos son fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, o bifenililo.

Además, con respecto a todas las realizaciones de la invención especificadas en la presente memoria, se aplica que los compuestos de la fórmula I comprendido son una materia de la invención en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

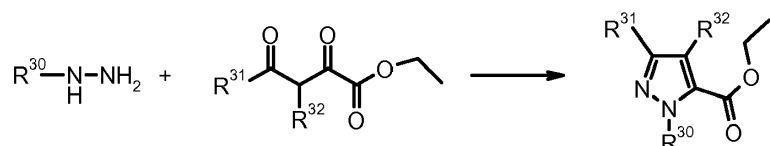
55 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar al utilizar procedimientos y técnicas que de por sí son muy conocidos y apreciados por un experto normal en la especialidad. Materias primas o unidades estructurales para el uso en los procedimientos sintéticos generales que se pueden aplicar en la preparación de los compuestos de fórmula I están fácilmente disponibles para un experto normal en la especialidad. En muchos casos, están disponibles comercialmente o se han descrito en la bibliografía. De otro modo, se pueden preparar a partir de compuestos precursores fácilmente disponibles análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, o mediante procedimientos o análogamente a procedimientos descritos en la presente memoria.

65 En general, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar, por ejemplo en el transcurso de una síntesis convergente, al conectar dos o más fragmentos que se pueden derivar retrosintéticamente de la fórmula I. Más específicamente, se emplean derivados de pirazol de partida adecuadamente sustituidos como unidades

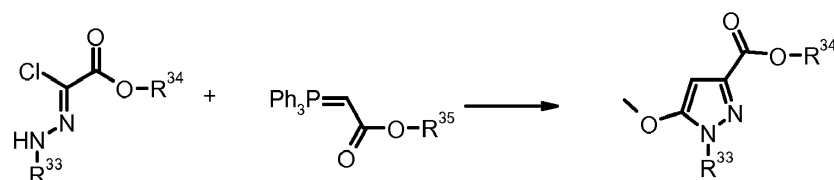
estructurales en la preparación de los compuestos of fórmula I. Si no están disponibles comercialmente, tales derivados de pirazol se pueden preparar según los procedimientos estándar bien conocidos para la formación del sistema anular de pirazol. Al elegir moléculas precursoras adecuadas, estas síntesis de pirazoles permiten la introducción de una variedad de sustituyentes en las diversas posiciones del sistema de pirazol, que se pueden modificar químicamente a fin de llegar finalmente a la molécula de la fórmula I que tiene el patrón de sustituyentes deseado. Como una de las revisiones exhaustivas en las que se pueden encontrar numerosos detalles y referencias bibliográficas sobre la química del pirazol y sobre procedimientos sintéticos para su preparación, se puede encontrar J. Eiguero en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds. A. Katritzky, Ch. Rees, E. Scriven, Elsevier 1996, Vol. 3; K. Kirschke en *Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 1994, Vol. E8b Heterarene; T. Nagai y cols. *Org. Prep. Proced. Int.* (1993), 25, 403; M. Elnagdi y cols. *Heterocycles* (1985) 23, 3121; K. Makino y cols. *J. Heterocycl. Chem.* (1998) 35, 489; K. Makino y cols. *J. Heterocycl. Chem.* (1999) 36, 321. Si los derivados de pirazol de partida no están disponibles comercialmente y tienen que ser sintetizados, esto se puede hacer, por ejemplo, según la síntesis de pirazoles muy conocida mencionada anteriormente. Dependiendo de los sustituyentes en las materias primas, en ciertas síntesis de pirazoles se pueden obtener mezclas de isómeros posicionales, que, sin embargo, también se pueden separar mediante técnicas de separación modernas tales como, por ejemplo, HPLC preparativa.

En lo siguiente, se listan y se refieren brevemente algunos procedimientos de interés para la síntesis de los compuestos de la invención. Ilustran algunos de los posibles modos para acceder a derivados de pirazol adecuados, y son procedimientos estándar analizados exhaustivamente en la bibliografía y muy conocidos para el experto en la especialidad.

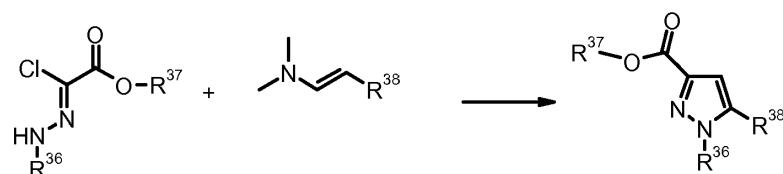
1) N. Kudo y cols. *Chem. Pharm. Bull.* (1999) 47, 857.



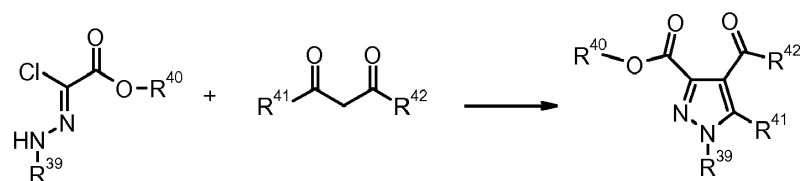
2) A. Padwa, *J. Heterocycl. Chem.* (1987) 24, 1225.



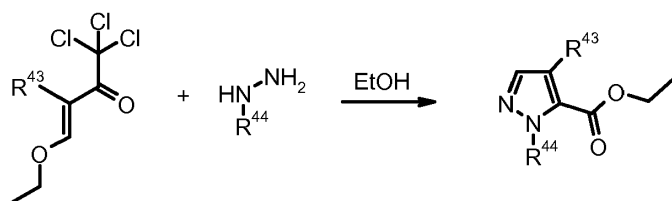
3) N. K. Markova y cols., *Zh. Org. Khim.* (1983) 19, 2281.



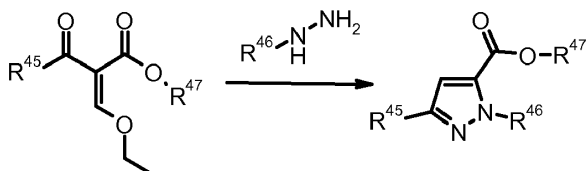
4) P. Bravo y cols., *Tetrahedron* (1994) 50, 8827.



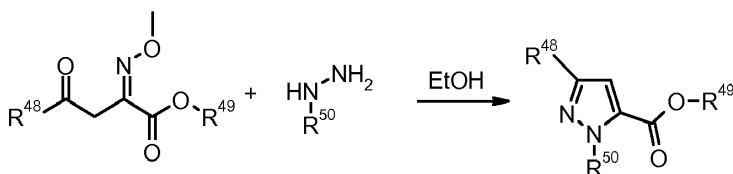
5) M. A. Martins y cols., *Synthesis* (1995), 1491.



6) R. G. Jones y cols., J. Org. Chem. (1955) 20, 1342.

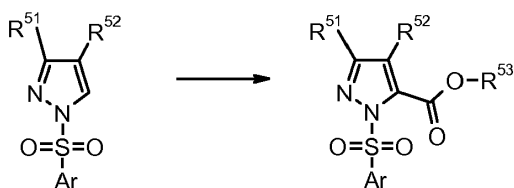


7) W. T. Ashton y cols., J. Heterocycl. Chem. (1993) 30, 307.

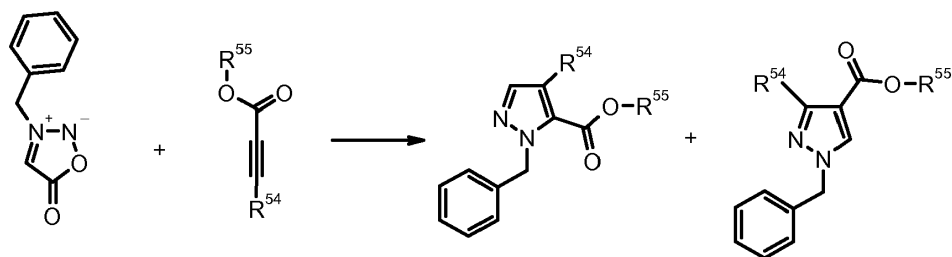


5

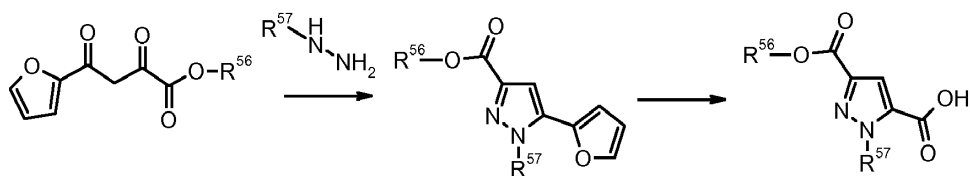
8) K. I. Bookermilburn, Synlett (1992) 327.



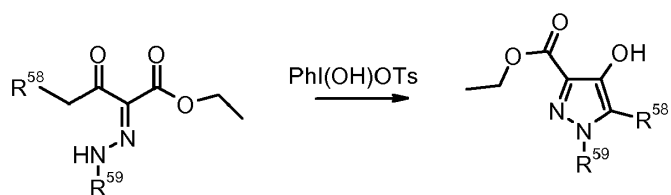
9) F. Farina y cols., Heterocycles (1989) 29, 967.



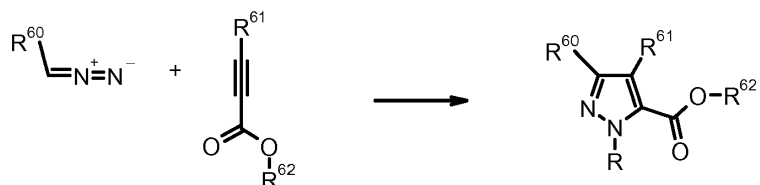
10) T. Haque y cols., J. Med. Chem. (2002) 4669.



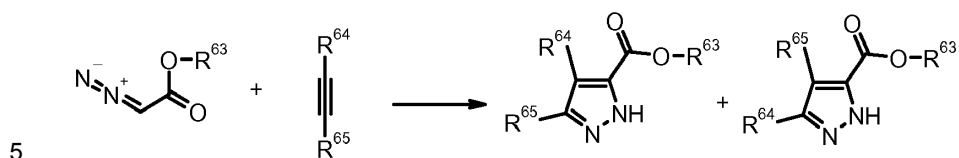
11) H. V. Patel, Synth. Commun. (1991) 21, 1583.



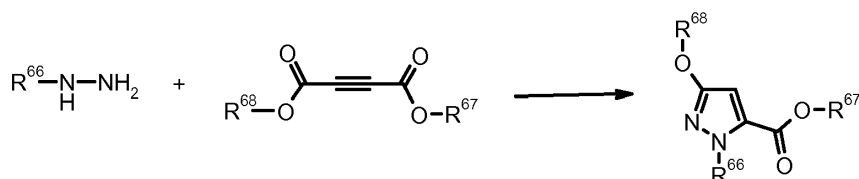
12) F. Farina y cols., *Heterocycles* (1989) 29, 967.



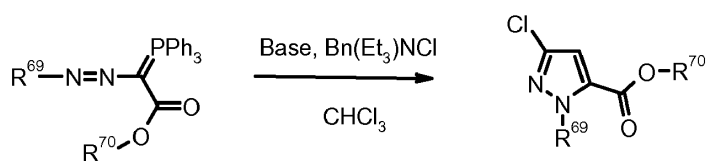
13) R. Huisgen y cols., *J. Am. Chem. Soc.* (1979) 101, 3647.



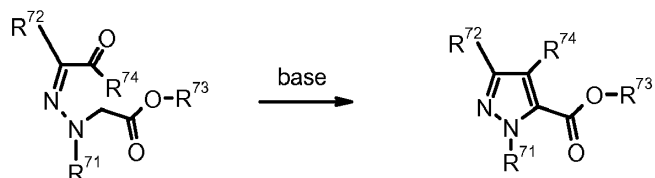
14) W. Sucrow y cols., *Angew. Chem., Int. Ed.* (1975) 14, 560.



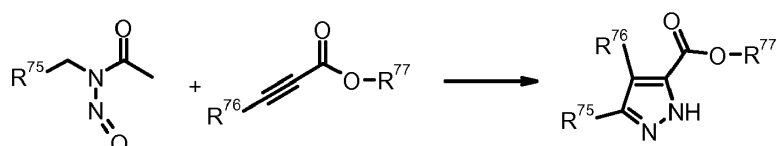
15) C. Baldoli y cols., *J. Heterocycl. Chem.* (1989) 26, 241.



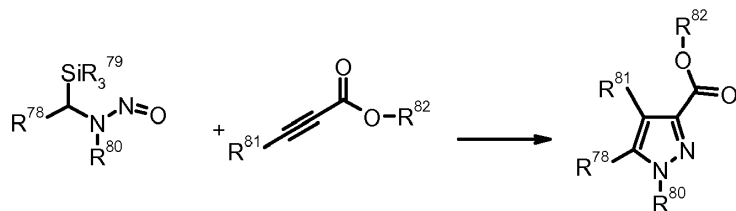
10 16) G. M. Pilling y cols., *Tetrahedron Lett.* (1988) 29, 1341.



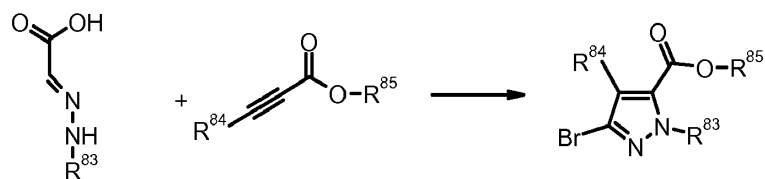
17) D. Sauer y cols., *J. Org. Chem.* (1990) 55, 5535.



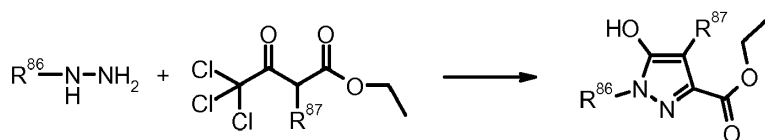
18) K. Washizuka y cols., *Tetrahedron Lett.* (1999) 40, 8849.



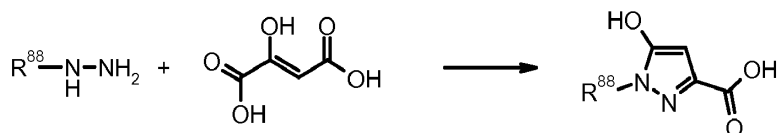
19) F. Foti y cols., *Tetrahedron Lett.* (1999) 40, 2605.



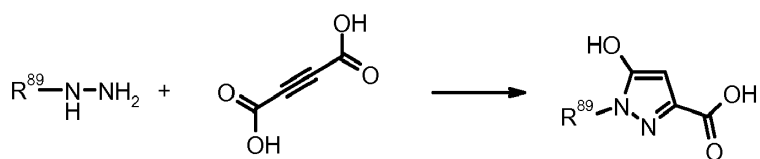
5 20) M. Martins y cols., *Synthesis* (2003) 15, 2353.



21) J. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* (1893) 276, 231.

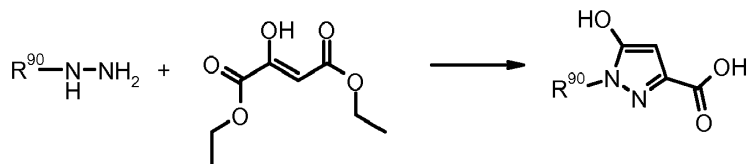


22) Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* (1898) 20, 677.



10

23) H. Ochi y cols., *Chem. Pharm. Bull.* (1983) 31, 1228.



15

Aunque no se muestran siempre explícitamente, en ciertos casos también se presentarán isómeros posicionales durante la síntesis mediante las reacciones mencionadas. Tales mezclas de isómeros posicionales se pueden separar mediante técnicas de separación modernas como, por ejemplo, HPLC preparativa.

20

Además, a fin de obtener los sustituyentes deseados en el sistema anular de pirazol en la fórmula I, los grupos funcionales introducidos en el sistema anular durante la síntesis del pirazol se pueden modificar químicamente. Especialmente, los sustituyentes presentes en el sistema anular de pirazol se pueden modificar mediante una variedad de reacciones y así se pueden obtener los residuos deseados. Por ejemplo, un pirazol que soporta un átomo de hidrógeno en una cierta posición tal como la posición 4 también se puede obtener mediante saponificación

y descarboxilación posterior de pirazol que soporta un grupo éster en la posición pertinente. Se pueden introducir átomos de halógeno, por ejemplo según procedimientos como los siguientes descritos en la bibliografía. Para la fluoración de pirazoles, se puede usar triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* (1990) 112, 8563; véase también K. Manko y cols., *J. Fluorine Chem.* (1988) 39, 435; R. Storer y cols. *Nucleosides Nucleotides* (1999) 18; 203). También se pueden emplear otros reactivos de fluoración adecuados cuando sea apropiado. La cloración, la bromación o la yodación de pirazoles se puede efectuar mediante la reacción con halógenos elementales o mediante el uso de N-halosuccinimidas como NCS, NBS o NIS y muchos otros reactivos muy conocidos por los expertos en la especialidad. Además, procedimientos adecuados son descritos, por ejemplo, por M. Rodríguez-Franco y cols., *Tetrahedron Lett.* (2001) 42, 863; J. Pawlas y cols., *J. Org. Chem.* (2000) 65, 9001; Y. Huang y cols., *Org Lett* (2000) 2, 2833; W. Holzer y cols., *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32, 1351; N. Kudo y cols., *Chem. Pharm. Bull.* (1999) 47, 857; G. Auzzi y cols., *Farmaco, Ed Sci.* (1979) 34, 743; K. Morimoto y cols., *J. Heterocycl. Chem.* (1997) 34, 537; D. Jeon y cols., *Synth. Commun.* (1998) 28, 2159. Dependiendo de las condiciones de reacción, el reactivo, la estequiometría y el patrón de sustitución, el halógeno se introduce en la posición 3 y/o la posición 4 y/o la posición 5. Mediante intercambio selectivo halógeno/metal o metalación mediante intercambio selectivo hidrógeno/metal y posterior reacción con una amplia gama de electrófilos, se pueden introducir diversos sustituyentes en el núcleo heterocíclico (M. R. Grimmett, *Heterocycles* (1994) 37, 2087; V. D. Gardner y cols., *J. Heterocycl. Chem.* (1984), 21, 121; D. Butler y cols., *J. Org. Chem.* (1971) 36, 2542). Entre otros, las pirazolonas correspondientes pueden ser precursores útiles para la introducción de átomos de halógeno. Por ejemplo, un 1H-pirazol-3-ol se puede convertir en un 5-cloro-1H-pirazol al usar oxiclورو de fósforo, por ejemplo. El 5-bromo-1H-pirazol se puede obtener a partir de 1H-pirazol-3-ol mediante procedimientos estándar similares usando oxibromuro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentabromuro de fósforo.

Los halógenos, los grupos hidroxilo (a través de triflato o nonaflato) o las aminas primarias (a través de la sal de diazonio), o después de la interconversión en los estannanos y ácidos bóricos correspondientes, presentes en la estructura del pirazol se pueden convertir en una variedad de otros grupos funcionales como, por ejemplo, -CN, -CF₃, -C₂F₅, éteres, ácidos, amidas, aminas, grupos alquilo o arilo mediados por medio de metales de transición, tales como catalizadores de paladio o níquel o sales y reactivos de cobre, por ejemplo mencionados posteriormente (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurti, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing y cols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1997, 3053; S. Buchwald y cols. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang y cols. *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald y cols. *Organic Lett.* 2002, 4, 581; T. Fuchikami y cols. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91; Q. Chen y cols. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7689; M. R. Netherton, G. C. Fu, *Topics in Organometallic Chemistry* 2005, 14, 85-108; A. F. Littke, G. F. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211; A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Topics in Current Chemistry* 2002, 219, 131-209).

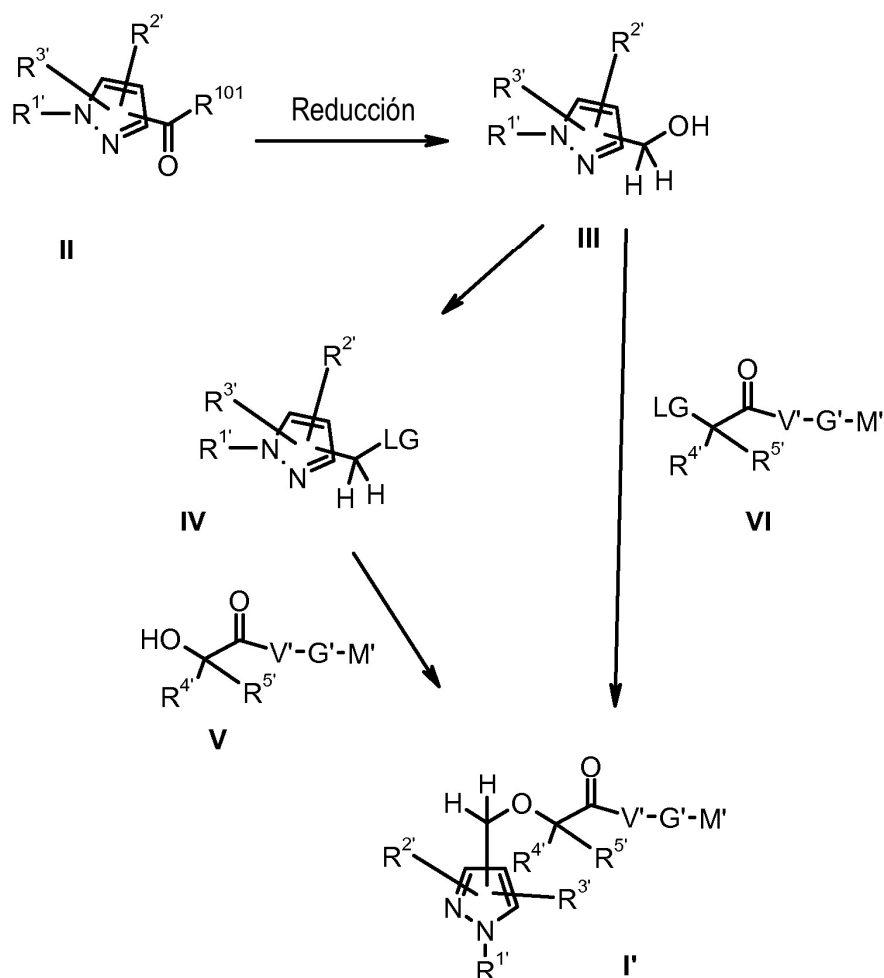
Los grupos éster presentes en el núcleo de pirazol se pueden hidrolizar hasta los ácidos carboxílicos correspondientes, que después de la activación se pueden hacer reaccionar a continuación con aminas o alcoholes bajo condiciones estándar. Por otra parte, estos grupos éster o ácido se pueden reducir hasta los alcoholes correspondientes mediante muchos procedimientos estándar. Los grupos éter presentes en el pirazol, por ejemplo grupos benciloxi u otros grupos éter fácilmente escindibles, se pueden escindir para dar grupos hidroxilo que se pueden hacer reaccionar a continuación con una variedad de agentes, por ejemplo agentes de eterificación o agentes activadores que permiten la sustitución del grupo hidroxilo por otros grupos. Los grupos que contienen azufre se pueden hacer reaccionar análogamente.

Durante el transcurso de la síntesis a fin de modificar los grupos ligados al sistema anular de pirazol mediante la aplicación de una metodología de síntesis paralela, además de una variedad de reacciones, pueden ser extremadamente útiles los catalizadores de paladio, níquel o cobre. Tales reacciones se describen, por ejemplo, en F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1158; V. Farina, V. Krishnamurti, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; S. Buchwald y cols., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang y cols., *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald y cols., *Org. Lett.* 2002, 4, 581.

Por otra parte, en general, las susodichas reacciones para la conversión de grupos funcionales se describen a fondo en libros de texto de la química orgánica como M. Smith, *J. March, March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 y en tratados como Houben-Weil, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania; u *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Nueva York; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, 2ª ed., 1999; B. Trost, I. Fleming (eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon,

1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996, en los que se pueden encontrar detalles sobre las reacciones y las principales fuentes bibliográficas. Debido al hecho de que en el presente caso los grupos funcionales están ligados a un anillo de pirazol, en ciertos casos se puede hacer necesario adaptar específicamente las condiciones de reacción o elegir reactivos específicos de una variedad de reactivos que en principio se pueden emplear en una reacción de conversión, o de otro modo tomar medidas específicas para alcanzar una conversión deseada, por ejemplo usar técnicas con grupos de protección. Sin embargo, encontrar variantes de reacción y condiciones de reacción adecuadas en tales casos no causa problemas a un experto en la especialidad. Los elementos estructurales ligados al anillo de pirazol en los compuestos de la fórmula I también se pueden introducir en el derivado de pirazol de partida usando los métodos esbozados en la presente memoria mediante etapas de reacción consecutivas que usan metodologías de síntesis paralelas usando procedimientos que son conocidos de por sí para un experto en la especialidad.

Una materia de la presente invención también es un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, que se esboza en el siguiente esquema,



15 y que comprende

A) reducir el correspondiente ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico de un derivado de pirazol de la fórmula II hasta un derivado de pirazol de la fórmula III que soporta un grupo hidroximetileno,

20 B1) activar el grupo hidroximetileno en el derivado de pirazol de la fórmula III obtenido mediante la transformación en un grupo de salida LG para dar un derivado de pirazol de la fórmula IV, y posteriormente eterificar el último compuesto con un compuesto hidroxilado de la fórmula V para obtener un derivado de pirazol de la fórmula I', que puede ser ya el compuesto final de la fórmula I,

o

B2) hacer reaccionar el derivado de pirazol de la fórmula III obtenido con un compuesto alquilante de la fórmula VI, en donde LG es un grupo de salida, para obtener un derivado de pirazol de la fórmula I', que puede ser ya el compuesto final de la fórmula I,

5 C) opcionalmente modificar el compuesto de la fórmula I' obtenido mediante conversión y/o introducción de cualesquiera grupos para dar el compuesto final de la fórmula I, y/o convertir el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

D) aislar el compuesto final de la fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde

10 en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y I' los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V', G' y M' se definen como en el compuesto de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos finales presentes en el compuesto de la fórmula I;

LG es un grupo de salida tal como halógeno como cloro o bromo, un grupo sulfoniloxi como metanosulfoniloxi o 4-metilbencenosulfoniloxi, un grupo azida o un grupo diazonio, por ejemplo; y

15 R¹⁰¹ es alquil(C₁-C₆)-O- o HO-, por ejemplo.

Los compuestos de la fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, mediante la reducción de un ácido carboxílico o éster carboxílico correspondiente de la fórmula II usando procedimientos y reactivos muy conocidos como, por ejemplo, BH₃, NaBH₄ o LiAlH₄.

20 Si no se han introducido todavía características estructurales presentes en los derivados de pirazol de la fórmula I, que están contenidas en los compuestos de la fórmula V o la fórmula VI, durante una etapa precedente, por ejemplo durante una síntesis del núcleo de pirazol, los grupos respectivos, por ejemplo, se pueden introducir en el sistema de pirazol mediante procedimientos de alquilación estándar muy conocidos por el experto en la especialidad. El derivado de pirazol III de partida que se va a emplear en tal reacción soporta un grupo hidroximetileno. La alquilación del susodicho grupo, por ejemplo, se puede realizar bajo condiciones estándar, preferiblemente en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH o KOtBu, usando un compuesto alquilante de la fórmula VI en la que LG es un grupo de salida, tal como, por ejemplo, halógeno como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi como tosiloxi, mesiloxi o trifluorometilsulfoniloxi. Alternativamente, el grupo hidroximetileno de un derivado de pirazol de la fórmula III se puede activar mediante la transformación en un grupo de salida LG mediante conversión en un grupo halometileno o un grupo sulfoniloximetileno como tosiloximetileno, mesiloximetileno o trifluorometilsulfoniloximetileno para dar derivados de pirazol de la fórmula IV. A continuación, estos derivados de pirazol de la fórmula IV se pueden eterificar, por ejemplo, bajo condiciones estándar, preferiblemente en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH o KOtBu, usando un derivado hidroxilado de la fórmula V. Estos procedimientos estándar se describen, por ejemplo, en tratados como M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001; Houben-Weil, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Nueva York; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, 2ª ed., 1999; B. Trost, I. Fleming (eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991.

40 El grupo LG también puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo que, a fin de alcanzar la reacción de alquilación, se puede activar bajo las condiciones bien conocidas del procedimiento de Mitsunobu (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1) o mediante procedimientos modificados adicionales (A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 797; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1998) 6487; D. J. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3045; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 257).

45 Los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y I' obtenidos según las reacciones descritas en la presente memoria pueden contener ya los grupos finales deseados, es decir R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V', G' y M' pueden ser los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V, G y M que se definen en la fórmula I, u opcionalmente en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y I' los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V', G' y M' se convierten posteriormente en los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V, G y M para dar el compuesto de la fórmula I deseado. Así, los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V', G' y M' contenidos en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y I' pueden tener los sentidos de los residuos de los compuestos de la fórmula I, o además también pueden estar presentes en la forma de grupos que posteriormente se pueden transformar en los grupos finales de la fórmula I y, por ejemplo, los grupos funcionales pueden estar presentes en la forma de grupos precursores o de derivados o en forma protegida. En el transcurso de la preparación de los compuestos de la fórmula I, generalmente puede ser ventajoso o necesario introducir grupos funcionales que reduzcan o eviten reacciones no deseadas o reacciones secundarios en las respectivas etapas de síntesis, en la

forma de grupos precursores que más tarde se convierten en los grupos funcionales deseados, o bloquear temporalmente los grupos funcionales mediante una estrategia de grupos protectores adecuada para el problema sintético. Tales estrategias son muy conocidas por los expertos en la especialidad (véanse, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991; o P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994).

5 Ejemplos de grupos precursores son grupos ciano y grupos nitro. El grupo ciano, en una última etapa, se puede transformar en derivados de ácido carboxílico o mediante reducción hasta grupos aminometilo. Los grupos nitro también se pueden transformar mediante reducción como hidrogenación catalítica hasta grupos amino. Los grupos protectores también pueden tener el significado de una fase sólida, y la escisión de la fase sólida representa la retirada del grupo protector. El uso de tales técnicas es conocidos por los expertos en la especialidad (Burgess K (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, Nueva York, Wiley, 2000). Por ejemplo, un grupo hidroxifenólico se puede ligar a una resina de tritil-poliestireno, que sirve como un grupo protector, y la molécula se escinde de esta resina mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) u otros ácidos en un paso posterior de la síntesis.

15 El residuo -V'-G'-M' en los compuestos de las fórmulas V, VI y I', que puede ser idéntico o diferente, puede ser, por ejemplo, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), es decir, los grupos -C(O)-V'-G'-M' presentes en los compuestos de las fórmulas V, VI y I' pueden ser, por ejemplo, los ácidos carboxílicos libres o ésteres de los mismos como ésteres alquílicos. Los grupos también pueden ser cualquier otro derivado activado de un ácido carboxílico que permita la formación de amidas o ésteres con un compuesto de la fórmula H-V'-G'-M'. El derivado activado puede ser, por ejemplo, un cloruro de ácido, un éster activado como un éster fenílico sustituido o tioéster, una azolida como una imidazolida, una azida o un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido mixto con un éster de ácido carbónico o con un ácido sulfónico. Estos derivados se pueden preparar todas a partir del ácido carboxílico mediante procedimientos estándar y se pueden hacer reaccionar con una amina o un alcohol de la fórmula H-V'-G'-M' bajo condiciones estándar. Un grupo ácido carboxílico -COOH que representa -C(O)-V'-G'-M' en un compuesto de las fórmulas V y VI se puede obtener, por ejemplo, mediante procedimientos de hidrólisis estándar, a partir de un grupo éster introducido en el sistema de pirazol durante una síntesis de pirazol.

20 Los compuestos de la fórmula I en los que un grupo -C(O)-V'-G'-M' es un grupo amida se pueden preparar a partir de aminas y un grupo ácido carboxílico o un éster o tioéster del mismo mediante reacciones de amidación comunes. Especialmente para la preparación de amidas los compuestos que contienen un grupo ácido carboxílico se pueden condensar bajo condiciones estándar con compuestos de la fórmula H-V'-G'-M' que son aminas por medio de reactivos de acoplamiento comunes usados en la síntesis de péptidos. Tales reactivos de acoplamiento son, por ejemplo, carbodiimidas como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida, carbonildiazoles como carbonildimidazol (CDI) y reactivos similares, anhídrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de O-((ciano-(etoxicarbonil)-metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), cianuro de dietilfosforilo (DEPC), cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOP-Cl), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio (Pybrop) y muchos otros.

30 La activación de la función ácido carboxílico también se puede llevar a cabo favorablemente, por ejemplo, mediante la conversión del grupo ácido carboxílico en el éster pentafluorofenílico usando dicitclohexilcarbodiimida y pentafluorofenol o al usar reactivos como trifluoroacetato de pentafluorofenilo, pentafluorofenilcarbonato de terc-butilo, carbonato de bis(pentafluorofenilo), 4-metilbencenosulfonato de pentafluorofenilo, hexafluorofosfato de pentafluorofenil-tetrametiluronio, octafluoroacetofenona. La activación de la función carboxílica mediante la conversión en otros ésteres fenílicos como, por ejemplo, ésteres 4-nitro-fenílicos o ésteres 2-nitro-fenílicos también puede ser eficaz. La activación y la posterior reacción con un grupo de la fórmula H-V'-G'-M' se llevan a cabo habitualmente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, n-heptano, n-hexano, n-pentano, ciclohexano, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), dimetilsulfóxido, dioxano, tolueno, benceno, acetato de etilo o una mezcla de estos disolventes, si es apropiado con la adición de una base tal como, por ejemplo, terc-butóxido potásico o tributilamina o trietilamina o diisopropilamina o N-etilmorfolina.

40 Los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ presentes en un pirazol de las fórmulas II, III, IV, V, VI y I', o un residuo en el que grupos funcionales dentro del residuo están presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor, por ejemplo, se pueden introducir en el sistema de pirazol mediante procedimientos bibliográficos convencionales para la alquilación, la arilación, la aminación, la eterificación o la tioeterificación de pirazoles muy conocidos por los expertos en la especialidad. El pirazol apropiadamente sustituido útil para estas reacciones soporta un grupo de salida como por ejemplo halógeno, triflato, nonaflato, tosilato, azida o una sal de diazonio. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH o KOtBu. La transformación deseada también se puede efectuar con halógenos, grupos hidroxilo (a través de triflato o nonaflato) o aminas primarias (a través de la sal de diazonio) o después de la interconversión en el estannano correspondiente, o ácido borónico – presente en la estructura de pirazol – se puede convertir en una variedad de otros grupos funcionales como por ejemplo -CN, -CF₃, -C₂F₅, éteres, ácidos, amidas, aminas, grupos alquilo o arilo mediados por medio de metales de transición, tales como catalizadores de paladio o níquel o sales y reactivos de cobre, por ejemplo mencionados posteriormente (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley,

1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurti, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing y cols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1997, 3053; S. Buchwald y cols. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang y cols. *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald y cols. *Organic Lett.* 2002, 4, 581; T. Fuchikami y cols. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91; Q. Chen y cols. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7689; M. R. Netherton, G. C. Fu, *Topics in Organometallic Chemistry* 2005, 14, 85-108; A. F. Littke, G. F. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211; A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Topics in Current Chemistry* 2002, 219, 131-209.

Los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 son antagonistas de LPAR5 eficaces que antagonizan el efecto de LPA endógeno sobre su receptor LPAR5. En particular, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 son antagonistas eficaces del receptor de LPA plaquetario, mastocítico y microglucítico LPAR5. Los compuestos de la invención antagonizan el efecto agregador de plaquetas de la activación del receptor de LPA plaquetario LPAR5, la activación mediada por LPA de mastocitos humanos y la activación mediada por LPA de microglucitos. Además, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 de la invención también tienen propiedades ventajosas adicionales, por poner un ejemplo estabilidad en plasma e hígado y selectividad frente a otros receptores cuyo agonismo o antagonismo no se pretende. Esta buena selectividad, por ejemplo, hace posible reducir efectos secundarios potenciales que existen con respecto a moléculas que tienen una selectividad inadecuada.

Una materia de la presente invención también son los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso como un medicamento o como un producto farmacéutico, y composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, es decir uno o más sustancias portadoras o excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias adyuvantes o aditivos, y se pueden emplear en el uso humano, veterinario o fitoprotector.

La actividad de los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 se puede determinar, por ejemplo, en los ensayos descritos posteriormente u otros ensayos *in vitro* o *ex vivo* conocidos por los expertos en la especialidad. La capacidad de los compuestos para inhibir la agregación de plaquetas inducida por LPA se puede medir mediante métodos similares a los descritos en la bibliografía (por ejemplo, Holub y Waston in *Platelets: A Practical Approach*, pp 236-239, Oxford University Press 1996) y mediante los métodos descritos posteriormente. Los resultados de estos ensayos demuestran claramente que los compuestos de la invención son antagonistas funcionales del receptor de LPA plaquetario LPAR5 y por lo tanto son útiles para inhibir la agregación de plaquetas y la formación de trombos. La capacidad de los compuestos para inhibir la activación de mastocitos o microglucitos inducida por LPA también se puede medir usando el sistema FLIPR.

Como antagonistas del receptor de LPA LPAR5, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente son adecuados para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de afecciones en las que la actividad del receptor LPAR5 representa un papel o tiene un grado no deseado, o que se pueden ver influidas favorablemente al inhibir receptores LPAR5 o disminuir la actividad, o para cuya prevención, alivio o curación se desea por parte del médico una inhibición del receptor de LPA LPAR5 o una disminución en la actividad.

Así, una materia de la invención también son los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de una enfermedad o un estado de enfermedad sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 y/o la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o la formación de trombos y/o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos y/o la reducción o inhibición de la activación de microglucitos.

Una materia de la invención también es el uso de un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de una enfermedad o un estado de enfermedad sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 y/o la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o la formación de trombos y/o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos y/o la reducción o inhibición de la activación de microglucitos.

Como la inhibición del receptor de LPA LPAR5 influye en la activación de plaquetas y la agregación de plaquetas, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente son adecuados para reducir la formación de trombos sanguíneos, o para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de afecciones y enfermedades en las que la actividad de la agregación de plaquetas representa un papel o tiene un grado no deseado, o que se pueden ver influidas favorablemente al reducir la formación de trombos, o para cuya prevención, alivio o curación se desea por parte del médico una disminución de la actividad del sistema de agregación de plaquetas. Una materia específica de la presente invención es así la reducción o inhibición de la formación no deseada de trombos, en particular en un individuo, al administrar una

cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptable, así como composiciones farmacéuticas para el mismo.

5 Como la inhibición del receptor de LPA LPAR5 influye en la activación de mastocitos, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente son adecuados para reducir la activación de mastocitos, o para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de afecciones y enfermedades en las que la actividad de los mastocitos representa un papel o tiene un grado no deseado, o que se pueden ver influidas favorablemente al reducir la activación de mastocitos, o para cuya prevención, alivio o curación se desea por parte del médico una disminución de la actividad del sistema mastocítico. Una materia específica de la
10 presente invención es así la reducción o inhibición de la activación no deseada de mastocitos, en particular en un individuo, al administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptable, así como composiciones farmacéuticas para el mismo.

15 Como la inhibición del receptor de LPA LPAR5 influye en la activación de microglucocitos, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente son adecuados para reducir la activación de microglucocitos, o para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de afecciones en las que la actividad de los microglucocitos representa un papel o tiene un grado no deseado, o que se pueden ver influidas favorablemente al reducir la activación de microglucocitos, o para cuya prevención, alivio o curación se desea por parte del médico una disminución de la actividad del sistema microglucocítico. Una materia específica de la
20 presente invención es así la reducción o inhibición de la activación no deseada de microglucocitos, en particular en un individuo, al administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptable, así como composiciones farmacéuticas para el mismo.

25 La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de enfermedades tromboembólicas, tales como trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, trastornos cardiovasculares, tales como ataques isquémicos transitorios, apoplejías, infarto de miocardio agudo, angina inestable, angina estable crónica, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia y púrpura citopénica trombótica y desarrollo y avance de trastornos inflamatorios, tales como hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, dolor inflamatorio, angiogénesis, aterotrombosis o respuestas alérgicas, o reestenosis.
30

35 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de composiciones farmacéuticas o medicamentos para la inhibición del receptor de LPA LPAR5 o para influir en la activación de plaquetas, la agregación de plaquetas y la desgranulación de plaquetas y promover la desagregación de plaquetas, respuesta inflamatoria y/o para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, por ejemplo para la producción de medicamentos para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de
40 trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o reestenosis, para el tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, infarto de miocardio agudo, angina inestable, angina estable crónica, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, y púrpura citopénica trombótica y desarrollo y avance de trastornos inflamatorios, tales como hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, angiogénesis, respuestas alérgicas y otros.
45

50 La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, por ejemplo para el uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas, aterotrombosis o reestenosis, y a métodos de tratamiento que se dirigen a tales propósitos incluyendo métodos para dichas terapias y profilaxis.

Debido al papel fundamental de los receptores de LPA LPAR5 en la activación de plaquetas mediada por LPA, la invención también se refiere a compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de
55 estados de enfermedad tales como formación anormal de trombos, infarto de miocardio agudo, angina inestable, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, apoplejía, claudicación intermitente o injerto de derivación de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento luminal de los vasos, reestenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la permeabilidad de acceso vascular en pacientes de hemodiálisis a largo
60 plazo, formación patológica de trombos que se presenta en las venas de las extremidades inferiores después de cirugía abdominal, de rodilla o cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar, o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se presenta en los sistemas vasculares durante el choque séptico, el choque, ciertas infecciones virales o el cáncer. La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I que se define en la
65 reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de dichos estados de enfermedad.

Debido al papel fundamental del receptor de LPA LPAR5 es la activación mediada por LPA de mastocitos y/o microglíocitos, la invención también se refiere a compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de estados de enfermedad tales como dolor inflamatorio, asma, angiogénesis, enfermedades desmielinizantes de (a) el sistema nervioso central tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa, neuritis óptica, enfermedad de Devic y (b) el sistema nervioso periférico tales como síndrome de Guillain-Barre o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, así como el uso de un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, incluyendo la terapia y la profilaxis, de dichos estados de enfermedad.

Los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos como productos farmacéuticos para terapia o profilaxis. Se pueden administrar solos o en mezclas entre sí o en la forma de composiciones farmacéuticas, que permiten la administración enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo en la forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. La administración también se pueden llevar a cabo rectalmente, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente, en la forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o percutáneamente o tópicamente, por ejemplo en la forma de pomadas, soluciones o tinturas, o de otros modos, por ejemplo en la forma de aerosoles o pulverizaciones nasales.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan de un modo conocido de por sí y familiar para un experto en la técnica, sustancias portadoras inorgánicas y/u orgánicas inertes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias adyuvantes que se usan además de uno o más compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos y cápsulas de gelatina dura, es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Sustancias portadoras para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Sustancias portadoras adecuadas para la producción de soluciones, por ejemplo soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Sustancias portadoras adecuadas para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Las composiciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

Además de los ingredientes activos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de las sustancias portadoras o excipientes, las composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias adyuvantes o aditivos tales como, por ejemplo, cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponadoras, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En el caso de que una composición farmacéutica contenga dos o más compuestos de la fórmula I, la selección de los compuestos individuales puede apuntar a un perfil farmacológico global de la composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 permite mucho control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos y así permite la selección de tales compuestos deseados. Por otra parte, además de al menos un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas también pueden contener uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente, terapéuticamente y/o profilácticamente activos.

Cuando se usan los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7, la dosis puede variar dentro de amplios límites, como es común y es conocido por los médicos, y se ha de adaptar a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del modo y el esquema de administración, o de si se trata una afección aguda o crónica o si se lleva a cabo profilaxis. Una dosificación apropiada se puede establecer usando enfoques clínicos muy conocidos en la especialidad médica. En general, la dosis diaria para conseguir los resultados deseados en un adulto que pese aproximadamente 75 kg es de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg,

en particular de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4, administraciones parciales. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse ascendentemente o descendentemente de la dosis diaria indicada.

5 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo como un estándar o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican la inhibición del receptor de LPA LPAR5. Tales compuestos se pueden proporcionar en un estuche comercial, por ejemplo, para el uso en una investigación farmacéutica que implique al receptor de LPA LPAR5. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención también se puede usar como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se estuviera realizando apropiadamente y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de prueba fuera un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos según la presente invención se pueden usar para probar sus eficacias.

15 Un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 también se puede usar ventajosamente como un antiagregante fuera de un individuo. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se puede poner en contacto con una muestra de sangre recientemente extraída para evitar la agregación de la muestra de sangre. Además, un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 o sus sales se pueden usar con propósitos de diagnóstico, por ejemplo en diagnósticos in vitro, y como un adyuvante en investigaciones bioquímicas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 se puede usar en un ensayo para identificar la presencia del receptor de LPA LPAR5 o para aislar el tejido que contiene receptor de LPA LPAR5 en una forma sustancialmente purificada. Un compuesto de la invención se puede marcar, por ejemplo, con un radioisótopo, y el compuesto marcado unido al receptor de LPA LPAR5 se detecta a continuación usando un método común útil para detectar el marcador particular. Así, un compuesto de la fórmula I que se define en la reivindicación 7 o una sal del mismo se puede usar como una sonda para detectar la localización o la cantidad de actividad de LPAR5 in vivo, in vitro o ex vivo.

30 Por otra parte, los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7 se pueden usar como productos intermedios sintéticos para la preparación de otros compuestos, en particular de otros ingredientes activos farmacéuticos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula I que se definen en la reivindicación 7, por ejemplo mediante la introducción de sustituyentes o la modificación de grupos funcionales.

35 Las secuencias sintéticas generales para preparar los compuestos útiles en la presente invención se esbozan con detalle en los ejemplos dados posteriormente que están destinados a ser meramente ilustrativos de presente invención. Los expertos en la especialidad entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procedimientos descritos en los ejemplos para sintetizar los compuestos de la presente invención.

Ejemplos

40 Cuando en la etapa final de la síntesis de un compuesto se usaba un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, por ejemplo cuando se empleaba ácido trifluoroacético para un grupo protector, por ejemplo un grupo tBu, o cuando se purificaba un compuesto mediante cromatografía usando un eluyente que contenía tal ácido, en algunos casos, dependiendo del procedimiento de elaboración, por ejemplo los detalles de un procedimiento de liofilización, el compuesto se obtenía parcialmente o completamente en la forma de una sal del ácido usado, por ejemplo en la forma de la sal de ácido acético, la sal de ácido fórmico o la sal de ácido trifluoroacético o la sal de ácido clorhídrico.

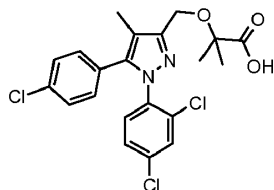
45 Asimismo, las materias primas o los productos intermedios que tenían un centro básico como por ejemplo un nitrógeno básico se obtenían y se usaban bien como base libre o bien en forma de sal como, por ejemplo, una sal de ácido trifluoroacético, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido sulfúrico o una sal de ácido clorhídrico. Temperatura ambiente significa una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C

Abreviaturas

Acetonitrilo	MeCN
terc-Butilo	tBu
N,N-dimetilformamida	DMF
N-Etilmorfolina	NEM
Tetrahidrofurano	THF
Ácido trifluoroacético	TFA

50

Ejemplo 1: Ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico



(i) [5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol

5 Se añadieron gota a gota 40 ml de una solución 1 M de borano en THF a temperatura ambiente a una solución de 5 g de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 130 ml de THF. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente 20 ml de metanol. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de cloruro sódico y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 4.6 g.

(ii) Éster etílico de ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

15 Se añadieron 870 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) a temperatura ambiente a una solución de 1,6 g de [5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol en 15 ml de DMF. Después de 15 min. se añadieron 1,6 g de yoduro de tetrabutilamonio y 3,4 g de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la dilución con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 1,3 g.

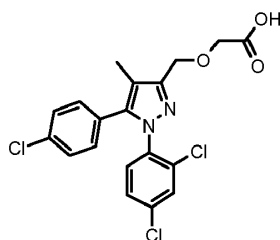
20

(iii) Ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

25 Se añadió una solución de 51 mg de LiOH en 1 ml de agua temperatura ambiente a una solución de 735 mg de éster etílico de ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico en 10 ml de THF. Después de 16 h, la mezcla se llevó hasta pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna en fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco.

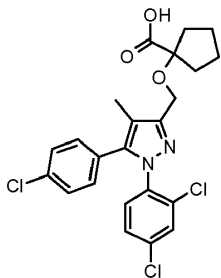
30 Rendimiento: 677 mg.
MS (ES⁻): m/e= 451, patrón de cloro.

Ejemplo 2: Ácido [5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-acético



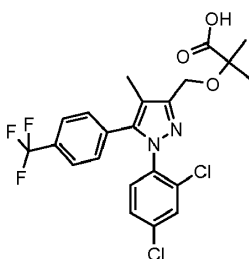
35 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 1. MS (ES⁻): m/e = 423, patrón de cloro.

Ejemplo 3: Ácido 1-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-ciclopentanocarboxílico



5 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 1. MS (ES-): m/e = 477, patrón de cloro.

Ejemplo 4: Ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico



(i) 3-Etoxicarbonil-2-metil-3-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-olato de litio

10 Se añadieron gota a gota a lo largo de 15 min. 20 g de 1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona en 51 ml de metilciclohexano a una solución de 118 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (hexametildisilazida de litio; 0,9 M en metilciclohexano) mientras se mantenía la mezcla de reacción a 15 - 25°C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron gota a gota a lo largo de 30 min. 15 ml de oxalato de dietilo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. A continuación, el producto precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con n-heptano. El producto en bruto aislado se usó en la siguiente etapa después de secar a vacío. Rendimiento: 19 g.

15 (ii) Ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

20 Una solución de 10 g de 3-etoxicarbonil-2-metil-3-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-olato de litio, 6,9 g de hidrocloreto de (2,4-dicloro-fenil)-hidracina y 74 ml de ácido sulfúrico (50%) en 184 ml de etanol se calentó hasta reflujo durante 7 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes orgánicos se retiraron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de THF y se añadió a temperatura ambiente una solución de 1,4 g de LiOH en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 7 h. A continuación, después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó hasta pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico semiconcentrado. El producto que precipitaba se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se codestiló dos veces con diclorometano y dos veces con tolueno. El producto en bruto aislado se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 13 g.

(iii) [1-(2,4-Dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol

30 Se añadieron gota a gota 43 ml de una solución 1 M de borano en THF a temperatura ambiente a una solución de 4,5 g de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 30 ml de THF. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente 20 ml de metanol. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de cloruro sódico y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 4,3 g.

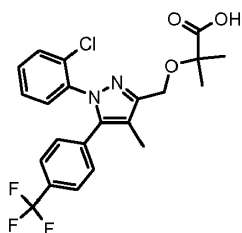
(iv) Éster etílico de ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

Se añadieron 997 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) a temperatura ambiente a una solución de 2 g de [1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en 15 ml de DMF. Después de 15 min., se añadieron 1,8 g de yoduro de tetrabutilamonio y 2,9 g de éster etílico de ácido of 2-bromo-2-metil-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la dilución con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 1,3 g.

(v) Ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

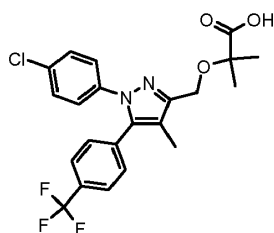
Se añadió una solución de 232 mg de LiOH en 1 de agua a temperatura ambiente a una solución de 1 g de éster etílico de ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico en 6 ml de THF. Después de 16 h, la mezcla se llevó hasta pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna en fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido amarillo. Rendimiento: 634 mg.
MS (ES-): m/e= 485, patrón de cloro.

Ejemplo 5: Ácido 2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico



El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 5. MS (ES-): m/e= 451, patrón de cloro.

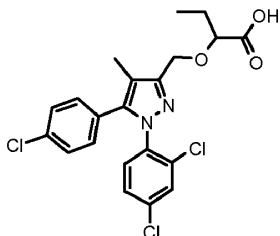
Ejemplo 6: Ácido 2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico



El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 5. MS (ES-): m/e= 451, patrón de cloro.

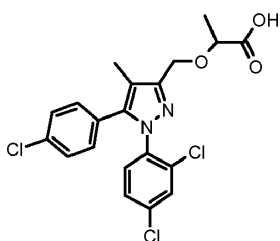
30

Ejemplo 7: Ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-butírico



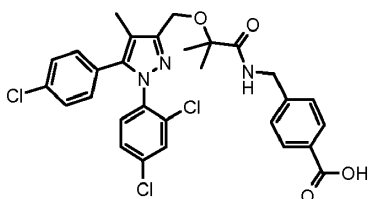
5 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 5. MS (ES-): m/e= 452, patrón de cloro.

Ejemplo 8: Ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propiónico



El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 5. MS (ES-): m/e= 439, patrón de cloro.

10 Ejemplo 9: Ácido 4-({2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico



(i) [5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol

15 Se añadieron gota a gota 40 ml de una solución 1 M de borano en THF a temperatura ambiente a una solución de 5 g de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 130 ml de THF. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente 20 ml de metanol. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de cloruro sódico y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 4,6 g.

20

(ii) Éster etílico de ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

25 Se añadieron 870 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) a temperatura ambiente a una solución de 1,6 g de [5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol en 15 ml de DMF. Después de 15 min, se añadieron 1,6 g de yoduro de tetrabutilamonio y 3,4 g de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la dilución con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 1,3 g.

(iii) Ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

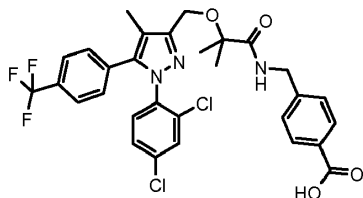
5 Se añadió una solución de 130 mg de LiOH en 3 ml de agua a temperatura ambiente a una solución de 1,3 g de 2 éster etílico de ácido [5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico en 10 ml de THF. Después de 5 h, la mezcla se llevó hasta pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto aislado se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 1,5 g.

10 (iv) Ácido 4-({2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino)-metil)-benzoico

15 Se añadieron 360 mg de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 345 mg de pentafluorofenol y 392 mg de NEM a una solución de 710 mg de ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico en 5 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 353 mg de ácido 4-aminometil-benzoico y 540 mg de NEM en 5 ml de DMF. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna en fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco. Rendimiento: 288 mg.

20 MS (ES-): m/e= 586, patrón de cloro.

Ejemplo 10: Ácido 4-({2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino)-metil)-benzoico



(i) 3-Etoxicarbonil-2-metil-3-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-olato de litio

25 Se añadieron gota a gota a lo largo de 15 min. 20 g de 1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona en 51 ml de metilciclohexano a una solución de 118 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (hexametildisilazida de litio; 0,9 M en metilciclohexano) mientras se mantenía la mezcla de reacción a 15 - 25°C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron gota a gota a lo largo de 30 min. 15 ml de oxalato de dietilo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. A continuación, el producto precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con n-heptano. El producto en bruto aislado se usó en la siguiente etapa de reacción después de secar a vacío. Rendimiento: 19 g.

30

(ii) Ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

35 Una solución de 10 g de 3-etoxicarbonil-2-metil-3-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-olato de litio, 6,9 g de hidrocloreuro de (2,4-dicloro-fenil)-hidracina y 74 ml de ácido sulfúrico (50%) en 184 ml de etanol se calentó hasta reflujo durante 7 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes orgánicos se retiraron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de THF y se añadió a temperatura ambiente una solución de 1,4 g de LiOH en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 7 h. A continuación, después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó hasta pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico semiconcentrado. El producto que precipitaba se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se codestiló con diclorometano y dos veces con tolueno. El producto en bruto aislado se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 13 g.

40

(iii) [1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol

Se añadieron gota a gota 43 ml de una solución 1 M de borano en THF a temperatura ambiente a una solución de 4,5 g de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 30 ml de THF. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente 20 ml de metanol. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de cloruro sódico y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 4,3 g.

(iv) Éster etílico de ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

Se añadieron 997 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) a temperatura ambiente a una solución de 2 g de [1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en 12 ml de DMF. Después de 15 min., se añadieron 1,8 g de yoduro de tetrabutilamonio y 2,9 g de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la dilución con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 735 mg.

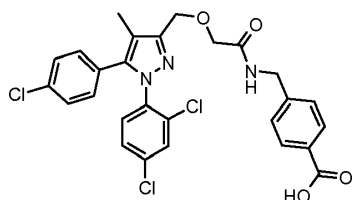
(v) Ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico

Se añadió una solución de 51 mg de LiOH en 1 ml de agua a temperatura ambiente a una solución de 735 mg de éster etílico de ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico en 5 ml de THF. Después de 5 h, la mezcla se llevó hasta pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto aislado se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 677 mg.

(vi) Ácido 4-({2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico

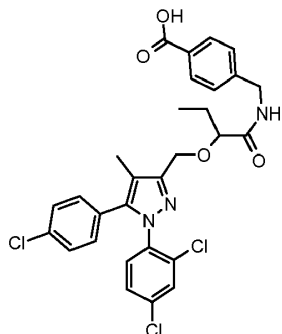
Se añadieron 283 mg de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 271 mg de pentafluorofenol y 300 mg de NEM a una solución de 600 mg de ácido 2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propiónico en 9 ml de DMF, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 278 mg de ácido 4-aminometil-benzoico y 424 mg de NEM en 10 ml de DMF. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna en fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco. Rendimiento: 204 mg.
MS (ES⁻): m/e = 618, patrón de cloro.

Ejemplo 11: Ácido 4-({2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-acetilamino}-metil)-benzoico



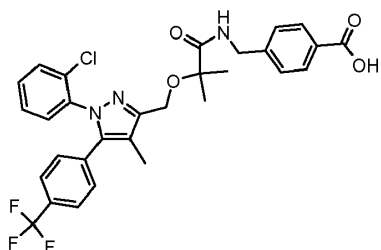
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 11. MS (ES⁻): m/e = 556, patrón de cloro.

Ejemplo 12: Ácido 4-({2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-butirilamino}-metil)-benzoico



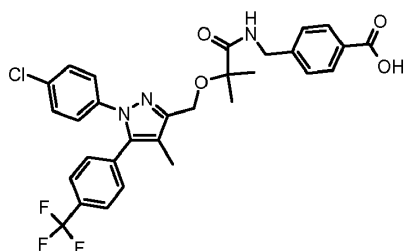
5 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 11. MS (ES-): m/e = 586, patrón de cloro.

Ejemplo 13: Ácido 4-({2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico



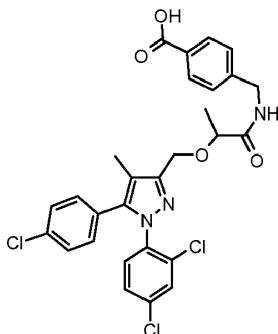
10 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 11. MS (ES-): m/e = 584, patrón de cloro.

Ejemplo 14: Ácido 4-({2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico



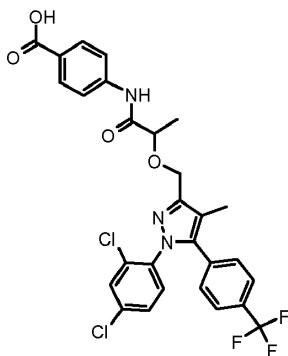
15 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 11. MS (ES-): m/e = 584, patrón de cloro.

Ejemplo 15: Ácido 4-({2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-metil)-benzoico



- 5 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 11. MS (ES-): m/e = 570, patrón de cloro.

Ejemplo 16: Ácido 4-{2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico



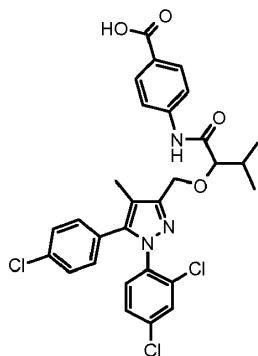
- 10 (i) Éster metílico de ácido 4-(2-bromo-propionilamino)-benzoico

Se añadieron 2,2 ml de piridina y 1,5 g de bromuro de 2-bromo-propionilo a temperatura ambiente a una solución de 1,1 g de éster metílico de ácido 4-amino-benzoico en 17 ml de tolueno. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 2 g.

- (ii) Ácido 4-{2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico

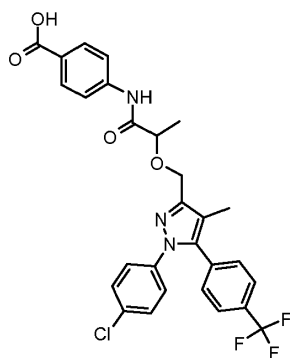
- 20 Se añadieron 54 mg de hidruro sódico (60% en aceite mineral) a temperatura ambiente a una solución de 100 mg de [1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en 3 ml de DMF. Después de 15 min., se añadieron 100 mg de yoduro de tetrabutilamonio y 117 mg de éster metílico de ácido 4-(2-bromo-propionilamino)-benzoico y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 8 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con ácido clorhídrico acuoso 1 M, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho chem elut® eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna en fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg.
- 25 MS (ES-): m/e= 590, patrón de cloro.

Ejemplo 17: Ácido 4-{2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-3-metil-butirilamino}-benzoico



5 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e= 584, patrón de cloro.

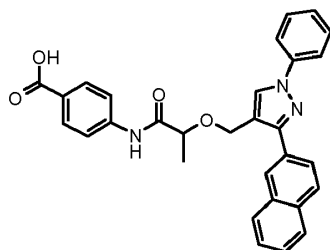
Ejemplo 18: Ácido 4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico



10 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e= 556, patrón de cloro.

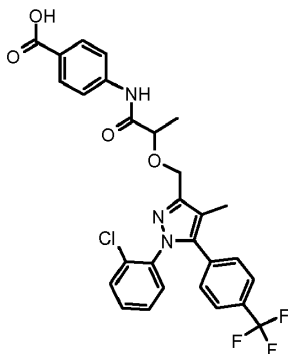
Ejemplo 19: Ácido 4-[2-(3-naftalen-2-il-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico

15



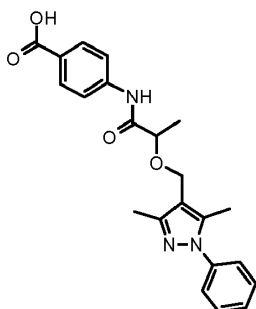
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e= 590.

Ejemplo 20: Ácido 4-{2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico



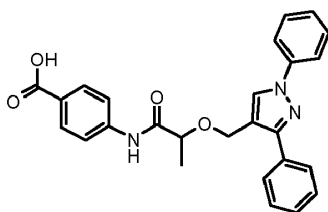
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 556, patrón de cloro.

Ejemplo 21: Ácido 4-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico



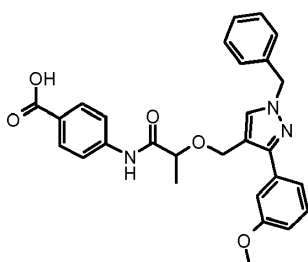
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 392.

- 10 Ejemplo 22: Ácido 4-[2-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico



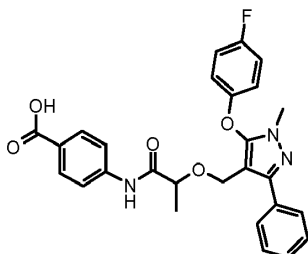
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 440.

Ejemplo 23: Ácido 4-[2-[1-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino]-benzoico



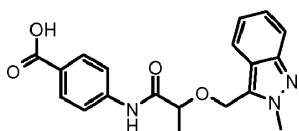
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 484.

Ejemplo 24: Ácido 4-[2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino]-benzoico



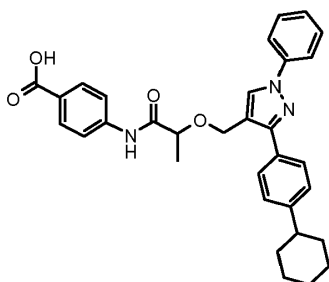
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 488.

5 Ejemplo 25: Ácido 4-[2-(2-metil-2H-indazol-3-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico



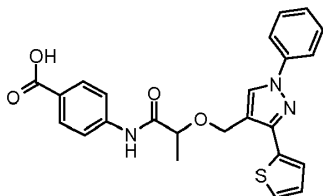
El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 352.

Ejemplo 26: Ácido 4-[2-[3-(4-ciclohexil-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino]-benzoico



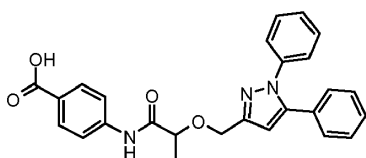
10 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 522.

Ejemplo 27: Ácido 4-[2-(1-fenil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico



El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 446.

Ejemplo 28: Ácido 4-[2-(1,5-difenil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-propionilamino]-benzoico



15

El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 16. MS (ES-): m/e = 440.

Prueba farmacológica

5 La capacidad de los compuestos de la fórmula I para inhibir o unirse al receptor de LPA LPAR5 se puede valorar al determinar el efecto sobre la función celular. Esta capacidad de tales compuestos se evaluó en un ensayo de agregación de plaquetas tal como el método de Born usando cubetas individuales para mastocitos y microglucitos con el ensayo del lector de placas con obtención fluorométrica de imágenes (FLIPR) de Molecular Devices Inc.

A) Ensayo de agregación para plaquetas (trombocitos) humanas

10 Se recogió sangre entera de voluntarios sanos usando 3 jeringas de 20 ml que contenían cada una 1/10 del volumen de citrato tamponado. La sangre entera anticoagulada se transfirió a tubos cónicos de polipropileno de 50 ml (30 ml por tubo). Los tubos se centrifugaron durante 10 minutos a 150 x g a temperatura ambiente sin usar el freno de la centrífuga. Este procedimiento da como resultado una fase inferior de componentes celulares y un sobrenadante (fase superior) de plasma rico en plaquetas (PRP). La fase de PRP se recogió de cada tubo y se reunió para cada donante. Para evitar el arrastre de componentes celulares después de la primera centrifugación, se dejaron en el tubo aproximadamente 5 ml de PRP. La concentración de plaquetas se determinó usando un contador ABX Micros 15 60. La fase de PRP se transfirió a un nuevo tubo de 50 ml. Después de 10 minutos de reposo a temperatura ambiente, se añadieron 1 μ l de PGI₂ (1 mM en Tris-HCl / pH 8,8) y 180 μ l de ACD/A por ml de PRP. El PRP se transfirió a continuación a un nuevo tubo de 10 ml y se centrifugó durante 10 minutos a 500 x g. Después de la centrifugación, es visible una pella celular en el fondo del tubo. El sobrenadante se descartó cuidadosamente y la pella celular, que consistía en plaquetas humanas, se disolvió a continuación en 10 ml de tampón T (composición del 20 tampón T: NaCl 145 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 0,1 mM x 6 H₂O, HEPES 15 mM, glucosa 5,5 mM, pH 7,4). Se determinó la concentración de plaquetas en esta solución y se añadió tampón T para obtener una concentración final de 3,5 X 10⁵ plaquetas por ml.

25 Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 1 μ l de PGI₂ por ml de solución de plaquetas y se distribuyó en nuevos tubos de 10 ml. Después de una etapa de centrifugación, 10 minutos a 500 x g, el sobrenadante se descartó y las plaquetas se resuspendieron en tampón T hasta una concentración final de 3,5 x 10⁵ plaquetas por ml de tampón T. Antes de uso, el tampón que contenía plaquetas se equilibró durante 30 minutos a temperatura ambiente. El ensayo de agregación de plaquetas humanas se realizó en cubetas de un solo uso usando el Platelet Aggregation Profiler[®] (PAP-4 o -8E, BIO/DATA Corporation). Para un experimento individual, 320 μ l de 30 solución de plaquetas se transfirieron a una cubeta de ensayo, se añadieron 20 μ l de solución de citrato cálcico (10 mM en H₂O) y 20 μ l de solución de fibrinógeno (20 mg/ml de H₂O). El ensayo de agregación se realizó en la cubeta de ensayo a 37°C y con agitación a 1.200 rpm. Para determinar la EC₅₀, ocho cubetas de ensayo se cargaron como se describe anteriormente con diferentes concentraciones de LPA. La agregación se midió a lo largo de 6 minutos a 37°C con agitación a 1.200 rpm (revoluciones por minuto). Los resultados del ensayo se expresan como % de 35 activación, y se calculan usando la agregación máxima (T_{máx}) o el área bajo la curva (AUC) de la absorbancia a lo largo de 6 minutos. El efecto inhibitorio (IC₅₀) de los compuestos de prueba se determinó como la reducción de la agregación máxima. Se añadió compuesto de prueba antes de empezar el experimento con un tiempo de incubación del compuesto de prueba de 5 minutos a 37°C con una agitación a 1.200 rpm. Los datos de IC₅₀ del ensayo de 40 agregación de plaquetas descrito anteriormente que usa plaquetas humanas lavadas para compuestos ejemplares de la presente invención se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
7	4,7	12	4,3
8	4,1	15	6,5
9	2,9	17	15,9

B) Uso del ensayo del lector de placas con obtención fluorométrica de imágenes (FLIPR) para la determinación de la liberación de Ca²⁺ intracelular en la línea de mastocitos humanos HMC-1 y la línea de microglucitos murinos BV-2

45 La capacidad de los compuestos de la fórmula I para inhibir o unirse al receptor de LPA LPAR5 se puede valorar al determinar la liberación de Ca²⁺ intracelular en células de ser humano o animal. Para el análisis del potencial de activación de LPA y los efectos inhibidores de compuestos de la fórmula I, se usaron dos líneas celulares con alta expresión de LPAR5, la línea de mastocitos humanos HMC-1 y la línea de microglucitos murinos BV-2 (Figura 1 y 2). Para el ensayo de FLIPR que usa mastocitos humanos en un formato de 96 pocillos, las células en suspensión 50 HMC-1 procedentes del matraz de cultivo se recogieron, se resuspendieron y se contaron. 14 x 10⁶ células HMC-1 se transfirieron a un nuevo tubo de 50 ml, se centrifugaron durante 3 minutos a 540 x g. La pella celular resultante en

el fondo del tubo se resuspendió con 15 ml de tampón de carga (el tampón de carga contenía tampón HBSS (pH 7,4), BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1%, colorante FLUO-4 2 μM ; el tampón HBSS (pH 7,4) contenía 1 x HBSS, HEPES 20 mM, Pluronic F-127 al 0,01%, probenidica 2,5 mM).

5 Las células en tampón de carga se incubaron durante 45-60 minutos a 37°C. Después de la incubación, las células se centrifugaron durante 3 minutos a 540 x g y se resuspendieron en 21 ml de tampón HBSS (pH 7,4). Cada pocillos de una placa de 96 pocillos revestida con poli-D-lisina se llenó con 150 μl de solución de células, una cantidad equivalente de 100.000 células/pocillo. La placa de 96 pocillos se centrifugó durante 2 minutos a 100 x g (sin freno) antes de un tiempo de recuperación de 30 minutos a 37°C. Después de este procedimiento, las células se estimularon con LPA (en HBSS pH 7,4 y BSA al 0,1%) para determinar la EC_{50} de LPA en células HMC-1. Para la determinación del efecto inhibitor de los compuestos de la fórmula I, se añadieron compuestos de prueba a las células en la placa de 96 pocillos 10 minutos antes de la adición de LPA. Los resultados del ensayo se expresan como % de activación, y se calculan usando el pico máximo de activación ($A_{\text{máx}}$). Los datos de IC_{50} del ensayo de FLIPR descrito anteriormente que usa la línea de mastocitos humanos HMC-1 para compuestos ejemplares de la presente invención se muestran en la Tabla 2. Células BV-2 adherentes se sembraron sobre placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (100.000 células / pocillo) el día antes de realizar el ensayo de FLIPR. La densidad de las células en la placa de 96 pocillos el día del ensayo de FLIPR debe ser 90%. Después de la aspiración del medio de cultivo, células BV-2 se incubaron durante 30 minutos a 37°C con tampón de carga y se recuperaron en 150 μl de tampón HBSS durante 30 minutos a 37°C. Después de este procedimiento, las células se estimularon con LPA (en HBSS pH 7,4 y BSA al 0,1%) para determinar la EC_{50} de LPA en células BV-2. Para la determinación del efecto inhibitor de los compuestos de la fórmula I, compuestos de prueba se añadieron a las células en la placa de 96 pocillos 10 minutos antes de la adición de LPA. Los datos de IC_{50} del ensayo de FLIPR descrito anteriormente que usa la línea de microglíocitos murinos BV-2 para compuestos ejemplares de la presente invención se muestran en la Tabla 3.

25

Tabla 2

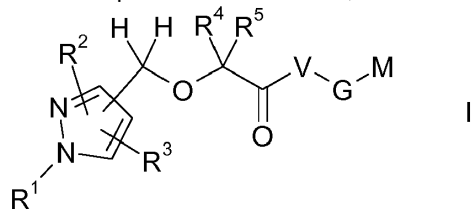
Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)
1	8,3	13	1,3
3	8,8	14	3,4
4	6,6	15	8,8
7	11,4	16	4,1
8	6,3	17	4,2
9	1,3	18	3,8
10	0,03	20	5,2
11	8,6	22	16
12	6,3		

Tabla 3

Ejemplo	IC_{50} (μM)
9	1,8
10	0,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



5 en el que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

10 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_6),

15 o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

20 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en R^{12} -N(R^{13})-, y en este caso G y M no están presentes, o

V se selecciona de la serie que consiste en -N(R^{14})-, -N(R^{14})-alquil(C_1-C_4)-, -O- y -O-alquil(C_1-C_4)-, y en este caso

25 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R^{14})- o -O-, y

M se selecciona de la serie que consiste en R^{11} -O-C(O)- y R^{12} -N(R^{13})-C(O)-;

30 en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que los compuestos seleccionados del grupo

35 ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxopropil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-1-oxobutil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]acetil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxipropil]amino]metil]benzoico,

ácido 4-[[[2-[[1,5-bis(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxipropil]amino]metil]benzoico,

5 ácido 4-[[[2-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]-1-oxopropil]amino]metil]benzoico,

ácido 2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanamida,

2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanamida,

ácido 4-[[[2-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-trifluorometoxi]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxopropil]amino]metil]benzoico, y

10 ácido 4-[[[2-[[5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1-[4-trifluorometil]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]-2-metil-1-oxopropil]amino]metil]benzoico

no estén dentro de la reivindicación.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

15 R^1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4);

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

20 o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

25 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-;

30 V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)- y $-O-$ alquil(C_1-C_4)-, y

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$, y

M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

35 en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

10 R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

15 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$ y $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, y

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$, y

20 M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

25 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, y Ar-O-,

30 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{11} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

35 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil(C_1-C_4)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$ y $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, y

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R¹⁴), y

M es R¹¹-O-C(O)-;

- 5 en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 5. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R¹ se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), Ar y Ar-alquil(C₁-C₄);

R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), Ar- y Ar-O-,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

- 15 o los grupos R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₇) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R¹¹ y R¹⁴ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 20 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y alquil(C₁-C₄)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en -N(R¹⁴)- y -N(R¹⁴)-alquil(C₁-C₄)-,

- 25 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R¹⁴), y

M es R¹¹-O-C(O)-;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 6. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona de la serie que consiste en

ácido 4-({2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico,

- 35 ácido 4-({2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico,

ácido 4-({2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metil-propionilamino}-metil)-benzoico,

ácido 4-{{2-[1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-3-metil-butirilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-(3-naftalen-2-il-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-[1-(2-cloro-fenil)-4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,

5 ácido 4-{2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-[1-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,

ácido 4-{2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,

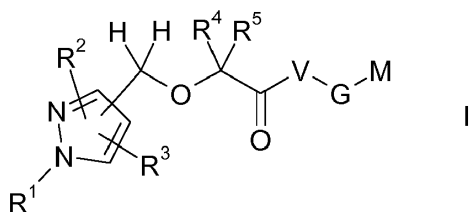
ácido 4-{2-[3-(4-ciclohexil-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-propionilamino}-benzoico,

10 ácido 4-{2-(1-fenil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-propionilamino}-benzoico, y

ácido 4-{2-(1,5-difenil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-propionilamino}-benzoico,

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como un medicamento



20 en el que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

25 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

30 R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

35 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en $R^{12}-N(R^{13})-$, y en este caso G y M no están presentes, o

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-$ alquil(C₁-C₄)-, -O- y -O-alquil(C₁-C₄)-, y en este caso

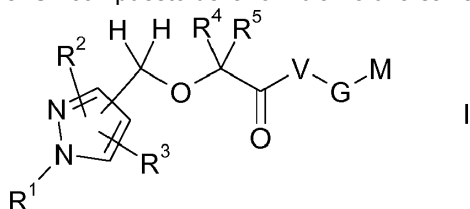
5 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$ o -O-, y

M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

10 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



15 en el que

R^1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar y Ar-alquil(C₁-C₄)-;

20 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar, Ar-alquil(C₁-C₄)-, alquil(C₁-C₄)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C₁-C₄)-O-,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₆),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₇) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

25 R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

30 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, ciano y alquil(C₁-C₄)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en $R^{12}-N(R^{13})-$, y en este caso G y M no están presentes, o

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-$ alquil(C₁-C₄)-, -O- y -O-alquil(C₁-C₄)-, y en este caso

35 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$ o -O-, y

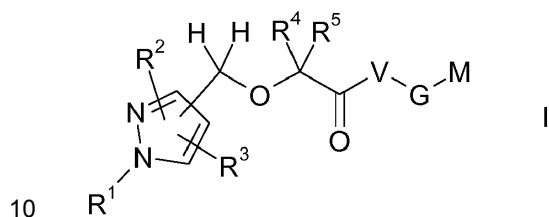
M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en cualquier de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación;

- 5 para el uso en el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 o la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o la formación de trombos o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos o la reducción o inhibición de la activación de microglucitos.

9. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en el que

R¹ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar y Ar-alquil(C₁-C₄)-;

- 15 R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar, Ar-alquil(C₁-C₄)-, alquil(C₁-C₄)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C₁-C₄)-O-,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₆),

- 20 o los grupos R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₇) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 25 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, ciano y alquil(C₁-C₄)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en R¹²-N(R¹³)-, y en este caso G y M no están presentes, o

- 30 V se selecciona de la serie que consiste en -N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)-alquil(C₁-C₄)-, -O- y -O-alquil(C₁-C₄)-, y en este caso

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R¹⁴)- o -O-, y

M se selecciona de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)- y R¹²-N(R¹³)-C(O)-;

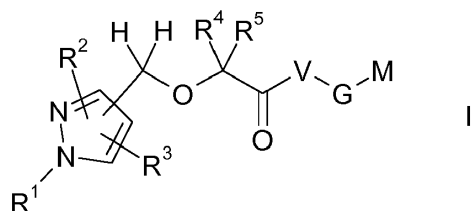
- 35 en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación;

para el uso en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, trastornos cardiovasculares, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, infarto de miocardio agudo, angina inestable, angina estable crónica, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, púrpura citopénica trombótica, trastornos inflamatorios, hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, dolor inflamatorio, angiogénesis, aterotrombosis, respuestas alérgicas o reestenosis.

5

10. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



10

en el que

R¹ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar y Ar-alquil(C₁-C₄)-;

15

R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, Ar, Ar-alquil(C₁-C₄)-, alquil(C₁-C₄)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C₁-C₄)-O-,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₆),

20

o los grupos R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₇) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

25

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquil(C₁-C₄)-, ciano y alquil(C₁-C₄)-O-;

V se selecciona de la serie que consiste en R¹²-N(R¹³)-, y en este caso G y M no están presentes, o

V se selecciona de la serie que consiste en -N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)-alquil(C₁-C₄)-, -O- y -O-alquil(C₁-C₄)-, y en este caso

30

G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano y alquil(C₁-C₄)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es -N(R¹⁴)- o -O-, y

M se selecciona de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)- y R¹²-N(R¹³)-C(O)-;

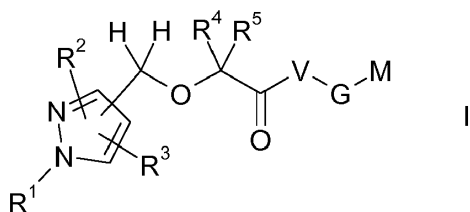
35

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación;

5 para el uso en el tratamiento de formación anormal de trombos, infarto de miocardio agudo, angina inestable, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, apoplejía, claudicación intermitente, injerto de derivación de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento luminal de los vasos, reestenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la permeabilidad de acceso vascular en pacientes de hemodiálisis a largo plazo, formación patológica de trombos que se presenta en las venas de las extremidades inferiores después de cirugía abdominal, de rodilla o cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar, o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se presenta en los sistemas vasculares durante el choque séptico, las infecciones virales o el cáncer

10 11. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en el que

15 R^1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-,

20 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

25 R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-;

30

V se selecciona de la serie que consiste en $R^{12}-N(R^{13})-$, y en este caso G y M no están presentes, o

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, -O- y -O-alquil(C_1-C_4)-, y en este caso

35 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$ o -O-, y

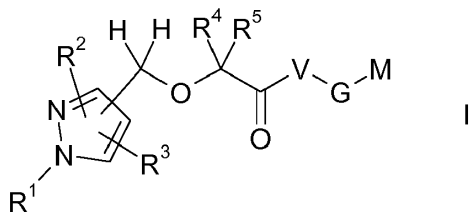
M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

40 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación;

para el uso en el tratamiento de dolor inflamatorio, asma, angiogénesis, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico, esclerosis múltiple, mielitis transversa, neuritis óptica, enfermedad de Devic, síndrome de Guillain-Barre o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que

- 10 R^1 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar y Ar-alquil(C_1-C_4)-;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, Ar, Ar-alquil(C_1-C_4)-, alquil(C_1-C_4)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-O-, Ar-O- y Ar-alquil(C_1-C_4)-O-,

- 15 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_6),

o los grupos R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_7) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

- 20 R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, naftilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquil(C_1-C_4)-, ciano y alquil(C_1-C_4)-O-;

- 25 V se selecciona de la serie que consiste en $R^{12}-N(R^{13})-$, y en este caso G y M no están presentes, o

V se selecciona de la serie que consiste en $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-$ alquil(C_1-C_4)-, -O- y -O-alquil(C_1-C_4)-, y en este caso

- 30 G se selecciona de la serie que consiste en un enlace directo y fenileno que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y alquil(C_1-C_4)-O-, con la condición de que G no sea un enlace directo si V es $-N(R^{14})-$ o -O-, y

M se selecciona de la serie que consiste en $R^{11}-O-C(O)-$ y $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

- 35 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación;

y un portador farmacéuticamente aceptable.