

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 257**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 249/08** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2010 PCT/EP2010/002786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10127856**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2010 E 10720271 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2427435**

54 Título: **Fenilureas y fenilamidas sustituidas como ligandos del receptor vanilloide**

30 Prioridad:

**07.05.2009 EP 09006237**

**07.05.2009 US 176284 P**

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

**02.11.2017**

73 Titular/es:

**MEDIFRON DBT INC. (100.0%)**

**A 1401, Woolim Blue 9 building, 583 Yangcheon-ro, Gangseo-gu  
Seoul, 157-779, KR**

72 Inventor/es:

**FRANK, ROBERT;  
BAHRENBERG, GREGOR;  
CHRISTOPH, THOMAS;  
SCHIENE, KLAUS;  
DE VRY, JEAN;  
DAMANN, NILS;  
FROMMANN, SVEN;  
LESCH, BERNHARD;  
LEE, JEEWOO;  
KIM, YONG-SOO;  
KIM, MYEON-SEOP;  
SAUNDERS, DEREK JOHN y  
STOCKHAUSEN, HANNELORE**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 640 257 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

**Fenilureas y fenilamidas sustituidas como ligandos del receptor vanilloide**

5 La invención se refiere a fenilureas y fenilamidas sustituidas, a procedimientos para su obtención, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de estos compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

10 El tratamiento del dolor, en especial del dolor neuropático, tiene gran importancia en medicina. Existe una demanda en todo el mundo de terapias eficaces contra el dolor. La demanda urgente de un tratamiento acorde con las necesidades del paciente y los objetivos a alcanzar para afrontar estados de dolor crónicos y no crónicos, entendiendo con ello el éxito y la satisfacción del paciente tratado, se pone de manifiesto también en el gran número de trabajos científicos que han aparecido en los últimos años en el ámbito de la analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción.

15 Un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular de dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, con preferencia especial del dolor neuropático, es el receptor vanilloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), que a menudo se denomina también receptor de capsaicina. Este receptor se estimula, entre otros, con vanilloides, por ejemplo capsaicina, calor y protones y desempeña un papel fundamental en la aparición del dolor. Además es importante en un gran número de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos y constituye una diana apropiada para la terapia de un gran número de trastornos, por ejemplo migraña, depresión, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, estados de ansiedad, epilepsia, tos, diarrea, prurito, inflamaciones, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos de la ingesta, dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos y en particular incontinencia urinaria.

20 Existe demanda de más compuestos que tengan propiedades similares o mejores no solo en cuanto a la afinidad por los receptores vanilloide 1 (receptores VR1/TRPV1) *per se* (potencia, eficacia).

Por tanto, podría ser ventajoso mejorar estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden incidir favorablemente en la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil PH/PD (farmacocinético/farmacodinámico), lo cual puede traducirse por ejemplo en una duración de la efectividad más favorable.

30 Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras, que están implicadas en la asimilación y excreción de composiciones farmacéuticas también deberá considerarse como indicio de una mejor biodisponibilidad y en cualquier caso de menores interacciones de las composiciones farmacéuticas. Además, las interacciones con las enzimas implicadas en la descomposición y la excreción de las composiciones farmacéuticas deberían ser también lo más reducidas posibles, ya que los resultados de los ensayos también sugieren que en cualquier caso serían de esperar pocas o ninguna interacción con las composiciones farmacéuticas.

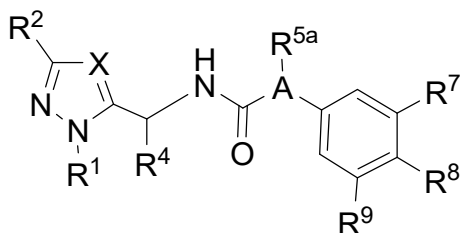
40 La WO2008/137102 describe compuestos útiles en la modulación de los niveles de beta-amiloide y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. La WO2008/075064 se refiere al uso de derivados de piperidina y a su uso como inhibidores de la ácido graso-sintasa. En la WO2008/011557 se describen compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de la Rho-quinasa. La US2009/018134 se refiere a compuestos de morfolinpirimidina y a su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y, en particular, en enfermedades mediadas por una mTOR-quinasa y/o uno o más enzimas PI3K. La WO2005/004810 describe derivados de N-arilsulfonamida y su uso como antagonistas de la bradiquinina B1 o como agonistas inversos útiles en el tratamiento y la prevención de síntomas tales como dolor e inflamación asociados con la ruta de la bradiquinina B1. La EP 1 020 447 se refiere a nuevos compuestos pirazol y sus sales, así como a agentes de control de enfermedades en las plantas que los contienen.

45 Por tanto, un objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos que tengan ventajas frente a los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos deberían ser idóneos en particular como principios activos farmacológicos en composiciones farmacéuticas, preferentemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos o enfermedades mediadas por, al menos en algunos casos, por los receptores vanilloide 1 (receptores VR1/TRPV1).

50 Este objetivo se alcanza con el objeto de las reivindicaciones.

Ahora, sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos sustituidos de la fórmula general (If) mostrada a continuación muestran una excelente afinidad por el receptor vanilloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y, por ello, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas, al menos en algunos casos, por los receptores vanilloide 1 (VR1/TRPV1). Los compuestos sustituidos de la fórmula general (If) tal como se muestra posteriormente también tienen actividad antiinflamatoria.

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos sustituidos de fórmula general (If),



(If),

10 donde

X representa CR<sup>3</sup> o N, representando R<sup>3</sup> H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, o CF<sub>3</sub>,

A representa N o CR<sup>5b</sup>,

R<sup>1</sup> representa la subestructura (T1)



15

(T1)

donde

Y representa C(=O), O, S, S(=O)<sub>2</sub>, NH-C(=O) o NR<sup>12</sup>, siendo R<sup>12</sup> H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, S(=O)<sub>2</sub>-metilo,

o representa 0 ó 1,

20

R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> significan, en cada caso con independencia entre sí, H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo,

m representa 0, 1 ó 2,

25

Z representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o lineal, no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o más sustituyentes seleccionados en cada caso con independencia entre sí de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo<sup>1</sup>(C<sub>3-10</sub>) saturado o insaturado, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo, piperazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso con independencia entre sí entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y alquilo(C<sub>1-4</sub>); fenilo o piridilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso con independencia entre sí entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), OCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-4</sub>), SCF<sub>3</sub>,

30

R<sup>2</sup> representa H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>,

35

R<sup>4</sup> representa H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,

R<sup>5a</sup> representa H o CH<sub>3</sub>, si A significa N, o H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo si A representa CR<sup>5b</sup>,

R<sup>5b</sup> representa H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo; o fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>,

5 o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) saturado o insaturado, no sustituido,

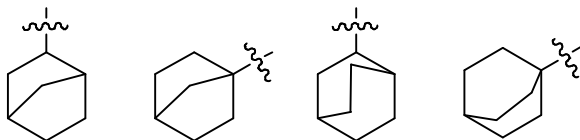
R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> en cada caso con independencia entre sí representan H, F, Cl, Br, I, alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), F, Cl, Br, I,

R<sup>8</sup> representa H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, SH, SCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, C(=O)-NH<sub>2</sub>, C(=O)-NH(metilo), C(=O)-NH(etilo), C(=O)-N(metilo)<sub>2</sub>, C(=O)-N(etilo)<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o dos veces con OH; NH-C(=O)-metilo, NH-C(=O)-etilo, CH<sub>2</sub>-NH-S(=O)<sub>2</sub>-metilo, CH<sub>2</sub>-NH-S(=O)<sub>2</sub>-etilo, NH-S(=O)<sub>2</sub>-metilo, NH-S(=O)<sub>2</sub>-etilo, S-metilo, S-etilo, S(=O)<sub>2</sub>-metilo, S(=O)<sub>2</sub>-etilo, S(=O)<sub>2</sub>-NH-metilo, S(=O)<sub>2</sub>-NH-etilo, S(=O)<sub>2</sub>-N(metilo)<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>-N(etilo)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-metilo, CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-etilo; O-alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o lineal, no sustituido; alquil(C<sub>1-4</sub>)-O-alquil(C<sub>1-4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) unido mediante un alquilo(C<sub>1-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido, y cuando es apropiado dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, no sustituida; piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, dioxidoisotiazolidinilo; fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo), donde los fenilo, piridilo, tienilo o furilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), OCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y SCF<sub>3</sub>

en forma de compuestos libres, tautómeros, N-óxidos, racematos, enantiómeros, diastereómeros, en forma de mezclas de enantiómeros o diastereómeros o como un enantiómero o diastereómero individual; o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles; o, en su caso, en forma de solvatos.

Los términos "alquilo" o "alquilo(C<sub>1-10</sub>)", "alquilo(C<sub>1-8</sub>)", "alquilo(C<sub>1-6</sub>)", "alquilo(C<sub>1-4</sub>)" comprenden en el sentido de esta invención a grupos hidrocarburo alifáticos saturados o insaturados acíclicos, es decir, grupos alifáticos C<sub>1-10</sub>, grupos alifáticos C<sub>1-8</sub>, grupos alifáticos C<sub>1-6</sub> y grupos alifáticos C<sub>1-4</sub>, que en cada caso pueden ser ramificados o lineales o estar sustituidos una o varias veces, y tener de 1 a 10 o de 1 a 8 o de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, alcanilos C<sub>1-10</sub>, alquénilos C<sub>2-10</sub> y alquínilos C<sub>2-10</sub> o alcanilos C<sub>1-8</sub>, alquénilos C<sub>2-8</sub> y alquínilos C<sub>2-8</sub> o alcanilos C<sub>1-6</sub>, alquénilos C<sub>2-6</sub> y alquínilos C<sub>2-6</sub> o alcanilos C<sub>1-4</sub>, alquénilos C<sub>2-4</sub> y alquínilos C<sub>2-4</sub>. Los alquénilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquínilos al menos un triple enlace C-C. Preferentemente, el alquilo se selecciona entre el grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

Los términos "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>)" y "cicloalquilo<sup>1</sup>" o "cicloalquilo<sup>1</sup>(C<sub>3-10</sub>)" significan para los fines de esta invención hidrocarburos alifáticos cíclicos (cicloalifáticos) de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, es decir, grupos cicloalifáticos C<sub>3-10</sub>, estos hidrocarburos pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos) y estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. La unión del cicloalquilo con la correspondiente estructura general de mayor rango puede hacerse a través de cualquier eslabón posible del anillo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo pueden además estar condensados con otros sistemas de anillo (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, saturados o (parcialmente) insaturados, es decir, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Los grupos cicloalquilo pueden tener además uno o varios engarces, por ejemplo en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Preferentemente, el cicloalquilo se elige entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo,



ciclooctenilo, , , , , ciclohexenilo, cicloheptenilo y

Los términos "cicloalquilo o cicloalquilo<sup>1</sup> unido mediante un engarce alquilo(C<sub>1-4</sub>) o alquilo(C<sub>1-8</sub>)" en el sentido de la invención significan que el alquilo(C<sub>1-4</sub>) o alquilo(C<sub>1-8</sub>) y el cicloalquilo o cicloalquilo<sup>1</sup> tienen los significados definidos anteriormente y el resto cicloalquilo o cicloalquilo<sup>1</sup> está unido mediante un grupo alquilo(C<sub>1-4</sub>) o alquilo(C<sub>1-8</sub>) con la correspondiente estructura general de rango superior. La cadena alquilo puede ser en todos los casos ramificada o lineal, sin sustituir o sustituida una o varias veces. La cadena alquilo puede además en

5 todos los casos ser saturada o insaturada, es decir, puede ser un grupo alquileo, es decir un grupo alquileo(C<sub>1-4</sub>) o un grupo alquileo(C<sub>1-8</sub>), un grupo alquilenilo, es decir, un grupo alquilenilo(C<sub>2-4</sub>), un grupo alquilenilo(C<sub>2-8</sub>), o un grupo alquilenilo, es decir, un grupo alquilenilo(C<sub>2-4</sub>) o un grupo alquilenilo(C<sub>2-8</sub>). Preferentemente, el alquilo(C<sub>1-4</sub>) se selecciona entre el grupo formado por -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH-, -C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>- y -C≡C-C≡C- y el alquilo(C<sub>1-8</sub>) se del grupo formado por -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH<sub>2</sub>-CH-CH=CH<sub>2</sub>-, -C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-C≡C-CH<sub>2</sub>- y -C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡C-.


En relación al "alquilo" y "cicloalquilo" se entiende por la expresión "sustituido una o varias veces" en el sentido de esta invención la sustitución única o múltiple, por ejemplo la sustitución doble, triple, cuádruple, de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por F; Cl; Br; I; NO<sub>2</sub>; CN; =O; =NH; =N(OH); =C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; CF<sub>2</sub>H; CFH<sub>2</sub>; CF<sub>2</sub>Cl; CFCI<sub>2</sub>; R<sup>0</sup>; C(=O)H; C(=O)R<sup>0</sup>; CO<sub>2</sub>H; C(=O)OR<sup>0</sup>; CONH<sub>2</sub>; C(=O)NHR<sup>0</sup>; C(=O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; OH; OCF<sub>3</sub>; OCF<sub>2</sub>H; OCFH<sub>2</sub>; OCF<sub>2</sub>Cl; OCFCI<sub>2</sub>; OR<sup>0</sup>; O-C(=O)-R<sup>0</sup>; O-C(=O)-O-R<sup>0</sup>; O-(C=O)-NH-R<sup>0</sup>; O-C(=O)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; O-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>; O-S(=O)<sub>2</sub>OH; O-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>0</sup>; O-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; O-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>0</sup>; O-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; NH-R<sup>0</sup>; N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; NH-C(=O)-R<sup>0</sup>; NH-C(=O)-O-R<sup>0</sup>; NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>; NH-C(=O)-NH-R<sup>0</sup>; NH-C(=O)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; NR<sup>0</sup>-C(=O)-R<sup>0</sup>; NR<sup>0</sup>-C(=O)-O-R<sup>0</sup>; NR<sup>0</sup>-C(=O)-NH<sub>2</sub>; NR<sup>0</sup>-C(=O)-NH-R<sup>0</sup>; NR<sup>0</sup>-C(=O)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; NH-S(=O)<sub>2</sub>OH; NH-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>; NH-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>0</sup>; NH-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; NH-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>0</sup>; NH-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; NR<sup>0</sup>-S(=O)<sub>2</sub>OH; NR<sup>0</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>; NR<sup>0</sup>-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>0</sup>; NR<sup>0</sup>-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; NR<sup>0</sup>-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>0</sup>; NR<sup>0</sup>-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; SH; SCF<sub>3</sub>; SCF<sub>2</sub>H; SCFH<sub>2</sub>; SCF<sub>2</sub>Cl; SCFCI<sub>2</sub>; SR<sup>0</sup>; S(=O)R<sup>0</sup>; S(=O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>; S(=O)<sub>2</sub>OH; S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>0</sup>; S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>0</sup>; y S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; donde por grupos sustituidos varias veces se entienden aquellos que están sustituidos varias veces sobre diversos átomos o sobre el mismo átomo, por ejemplo sustituidos dos, tres o cuatro veces, por ejemplo tres veces, sobre el mismo átomo de C, como es el caso del CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o sobre diversos átomos, como es el caso del CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Eventualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituido una o varias veces. En el caso de sustitución múltiple, los sustituyentes presentes pueden ser iguales o distintos.

En relación con "cicloalquilo<sup>1</sup>", se entiende por la expresión "sustituido una o varias veces" en el sentido de esta invención la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o de varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por F; Cl; Br; I; NO<sub>2</sub>; CN; =O; =C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; CF<sub>2</sub>H; CFH<sub>2</sub>; CF<sub>2</sub>Cl; CFCI<sub>2</sub>; R<sup>0</sup>; C(=O)H; C(=O)R<sup>0</sup>; CO<sub>2</sub>H; C(=O)OR<sup>0</sup>; CONH<sub>2</sub>; C(=O)NHR<sup>0</sup>; C(=O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; OH; OCF<sub>3</sub>; OCF<sub>2</sub>H; OCFH<sub>2</sub>; OCF<sub>2</sub>Cl; OCFCI<sub>2</sub>; OR<sup>0</sup>; O-C(=O)-R<sup>0</sup>; O-C(=O)-O-R<sup>0</sup>; O-(C=O)-NH-R<sup>0</sup>; O-C(=O)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; O-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>; O-S(=O)<sub>2</sub>OH; O-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>0</sup>; O-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; O-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>0</sup>; O-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; SH; SCF<sub>3</sub>; SCF<sub>2</sub>H; SCFH<sub>2</sub>; SCF<sub>2</sub>Cl; SCFCI<sub>2</sub>; SR<sup>0</sup>; S(=O)R<sup>0</sup>; S(=O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>; S(=O)<sub>2</sub>OH; S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>0</sup>; S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>0</sup>; y S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; entendiéndose por grupos sustituidos varias veces aquellos sustituidos varias veces, por ejemplo dos, tres o más veces, en diversos átomos o el mismo átomo, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, como es el caso del 1,1-difluorociclohexilo o sobre diversos átomos, como es el caso del 1,2-difluorociclohexilo. Eventualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituido una o varias veces. La sustitución múltiple puede tener lugar con el mismo sustituyente o con diversos sustituyentes.

Los compuestos de la invención se definen por los sustituyentes, por ejemplo por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> (sustituyentes de 1<sup>a</sup> generación), que eventualmente están sustituidos (sustituyentes de 2<sup>a</sup> generación). Según su definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos (sustituyentes de 3<sup>a</sup> generación). Por ejemplo si R<sup>1</sup> = arilo (sustituyente de 1<sup>a</sup> generación), entonces este arilo puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con alquilo(C<sub>1-8</sub>) (sustituyente de 2<sup>a</sup> generación). De ello resulta el grupo funcional arilalquilo(C<sub>1-8</sub>). Después, el alquilo(C<sub>1-8</sub>) puede estar a su vez sustituido de nuevo, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3<sup>a</sup> generación). De ello resulta en total un grupo funcional arilalquilo(C<sub>1-8</sub>)-Cl.

Sin embargo, en una realización preferente, los sustituyentes de 3<sup>a</sup> generación ya no pueden sustituirse de nuevo, es decir, no existen sustituyentes de 4<sup>a</sup> generación.

En otra realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden sustituirse de nuevo, es decir, en este caso no existen sustituyentes de 3ª generación. En otras palabras, en esta realización, en el caso de la fórmula general (If), por ejemplo, los grupos funcionales R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> pueden en cada caso estar eventualmente sustituidos, pero los sustituyentes en cuestión no pueden estar sustituidos de nuevo.

- 5 En el marco de la presente invención, el símbolo  empleado en las fórmulas indica la unión de un grupo en cuestión con la correspondiente estructura general de rango superior.

10 El término "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se refiere en el sentido de esta invención a sales del correspondiente principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, en especial cuando se usan en humanos y/u otros mamíferos. Es especialmente preferido el clorhidrato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido aspártico. Son especialmente preferentes los ácidos cítrico y clorhídrico.

15 Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente que actúa como anión con un catión, con preferencia inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en especial cuando se usan en humanos y/u otros mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales de amoníaco [NH<sub>x</sub>R<sub>4-x</sub>]<sup>+</sup>, donde x = 0, 1, 2, 3 ó 4 y R es un grupo alquilo(C<sub>1-4</sub>) ramificado o lineal, en especial sales (mono-) o (di-)sódicas, (mono-) o (di-)potásicas, sales magnésicas o sales cálcicas.

20 Si m ≠ 0, entonces los grupos R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup>, ambos sobre el mismo átomo de carbono y sobre átomos de carbono diferentes, pueden representar, independientemente entre sí, H; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo.

25 Con particular preferencia, R<sup>2</sup> representa tert-butilo o CF<sub>3</sub>.

Con muy particular preferencia, X representa CR<sup>3</sup> o N, preferentemente CR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> representa H o CH<sub>3</sub>, en especial H.

Son especialmente preferidos los compuestos de la invención del grupo:

- 30 1. N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
2. (S)-N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
3. N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
4. (S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
5. N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
6. (S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
35 7. N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
8. (S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
9. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-propanoamida,  
10. N-((3-cloro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
11. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
40 12. N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
13. N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
14. N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
15. (S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
16. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
45 17. (S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
18. N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
19. (E)-N-((3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
20. N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
50 21. N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
22. (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
23. (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
55 24. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,

25. (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 26. (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 5 27. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 28. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 29. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 30. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluorofenil)-propanoamida,  
 10 31. 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 32. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-isobutilfenil)-propanoamida,  
 33. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 34. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanoamida,  
 35. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(2-fluorobifenil-4-il)-propanoamida,  
 15 36. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxi)etil)-3-fluorofenil)propanoamida,  
 37. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorobenzamida,  
 38. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida,  
 39. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenilbenzamida,  
 20 40. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida,  
 41. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida,  
 25 42. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)benzamida,  
 43. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)-fenil)propanoamida,  
 44. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida,  
 45. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanoamida,  
 30 46. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)-propanoamida,  
 47. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanoamida,  
 48. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-acetamida,  
 49. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorofenil)propanoamida,  
 50. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanoamida,  
 35 51. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanoamida,  
 52. 2-(4-amino-3,5-difluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 53. 2-(4-acetamida-3-fluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 54. N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorofenil)benzamida,  
 40 55. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorofenil]propanoamida,  
 56. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorofenil)propanoamida,  
 57. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluorofenil)urea,  
 58. 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea,  
 45 59. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea,  
 60. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)-urea,  
 61. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-urea,  
 62. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-urea,  
 63. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-(metilsulfonil)-fenil)urea,  
 50 64. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)urea,  
 65. 4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-N-(4-fluorofenil)-benzamida,  
 66. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
 67. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida,  
 55 68. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolilacetamida,  
 69. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)-propanoamida,  
 70. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)-fenil)propanoamida,  
 71. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metiltio)fenil)-propanoamida,  
 60 72. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonil)-fenil)propanoamida,  
 73. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
 74. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
 75. N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,

76. N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
77. N-[[5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
5 78. N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
79. N-[[5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
80. 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]propionamida,  
81. N-[[5-tert-butil-2-(6-cloropiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
10 82. N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarboxil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
83. N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
15 84. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,  
85. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida,  
86. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
20 87. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
88. 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobenzamida,  
89. 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobenzamida,  
90. 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,  
91. 2-[3-fluor-4-(2-hidroxietil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,  
25 92. 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,  
93. 2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,  
94. 2-[4-(1,2-dihidroxietil)-3-fluorofenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,  
30 95. 2-(3-fluorofenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-acetamida,  
96. 2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobenzamida,  
97. 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-[(4-fluorofenil)metil]-metilamino]-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,  
98. N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
35 99. N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-propionamida,  
100. N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
101. N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,  
102. N-[[2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
40 103. N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
104. N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,  
105. 2-(3-fluorofenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]acetamida,  
45 106. N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluorfenoxi)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
107. N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
108. N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
109. N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,  
50 110. N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
111. 4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-fluorobenzamida,  
112. 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]propionamida,  
113. 4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-fluorobenzamida,  
55 114. N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluorociclobutanocarboxil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,  
115. N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluorfenoxi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
116. N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
117. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoamida,  
60 118. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclopropano-carboxamida,  
119. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclobutanocarboxamida,  
120. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexanocarboxamida,  
121. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexanocarboxamida,  
122. 1-(3-tert-butil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-3-(3-fluorofenil)urea,



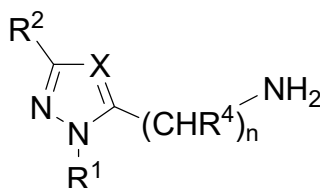
123. 3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-1-metilurea,  
 124. N-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanoamida,  
 125. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)propanoamida,  
 5 126. 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)urea,  
 127. N-((3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 128. N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanoamida,  
 129. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-N-((1-(piridin-2-il)metilamino)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 10 130. N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
 131. 2-(3-fluorofenil)-N-((1-pentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida,  
 132. 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida,  
 133. N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
 134. N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 15 135. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
 136. 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida,  
 137. N-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 20 138. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 139. 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)urea,  
 140. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)acetamida,  
 141. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanoamida,  
 25 142. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)propanoamida,  
 143. 4-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida,  
 144. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinfenil)-urea,  
 145. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-3-fenilpropanoamida,  
 30 146. N-(5-((2-(3-fluorofenil)acetamida)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzamida,  
 147. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida,

en cada caso en forma de compuestos libres, de racemato, de enantiómeros, de diastereómeros, de mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos.

- 35 Además, se pueda dar preferencia a los compuestos según la invención de fórmula general (If) que, en un ensayo FLIPR con células K1 de CHO transfectadas con el gen VR1 humano, empleados a una concentración inferior a 2.000 nM, con preferencia inferior a 1.000 nM, con preferencia especial inferior a 300 nM, con preferencia muy especial inferior a 100 nM, todavía con mayor preferencia inferior a 75 nM, también con preferencia inferior a 50 nM, con preferencia especial inferior a 10 nM, producen un 50 por ciento desplazamiento de la capsaicina cuando está presente en una concentración de 100 nM.

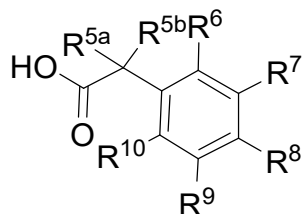
En el proceso, en el ensayo FLIPR se cuantifica el caudal fluyente de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante un colorante sensible al  $\text{Ca}^{2+}$  (de tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector de placas de imágenes fluorescentes (Fluorescent Imaging Plate Reader, FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.) del modo descrito a continuación.

- 45 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos arriba indicados de fórmula general (If), esto es de fórmula general (I), según el cual se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (II)

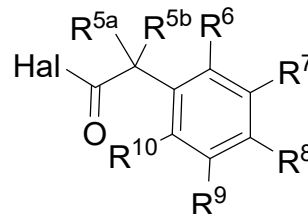


(II)

donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen uno de los significados definidos anteriormente y n representa 1, en un medio de reacción, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado, en su caso en presencia de al menos base, con un compuesto de fórmula general (III) o (IV),



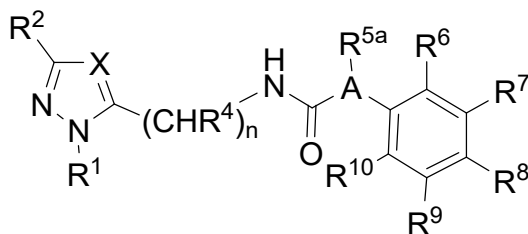
(III)



(IV)

5

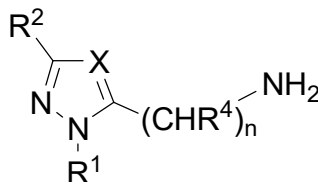
donde Hal significa halógeno, con preferencia Br o Cl, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> en cada caso representan hidrógeno y R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tienen uno de los significados definidos anteriormente, en un medio de reacción, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento apropiado, eventualmente en presencia de al menos una base, para formar un compuesto de fórmula general (I),



(I)

10

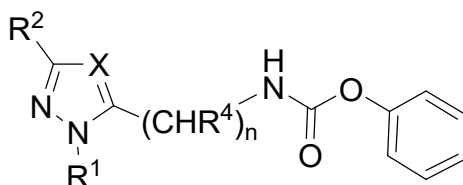
donde A representa CR<sup>5b</sup>, n representa 1, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> en cada caso representan hidrógeno y X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tienen uno de los significados definidos anteriormente, o según el cual se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

15

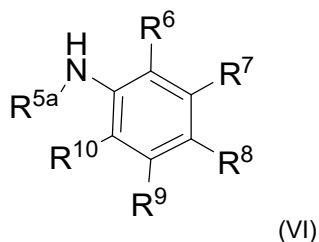
donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen uno de los significados definidos anteriormente y n representa 1, para obtener un compuesto de fórmula general (V)



(V),

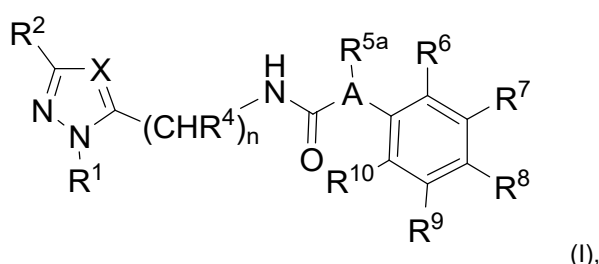
donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen uno de los significados definidos anteriormente y n representa 1, en un medio de reacción, en presencia de cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia de al menos una base y/o de un reactivo de acoplamiento, y dicho compuesto eventualmente se purifica y/o se aísla, y se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VI),

20



donde  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  tienen uno de los significados definidos anteriormente y  $R^6$  y  $R^{10}$  en cada caso representan hidrógeno, en un medio de reacción, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento apropiado, eventualmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general (I)

5



donde A representa N, n representa 1,  $R^6$  y  $R^{10}$  en cada caso representan hidrógeno y X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  tienen uno de los significados definidos anteriormente.

La reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) o (VI) recién descritas con los ácidos carboxílicos de la fórmula general (III) recién descrita para formar los compuestos de fórmula general (I) antes descrita se lleva a cabo preferentemente en un medio de reacción seleccionado entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida, diclorometano y las mezclas correspondientes, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento, preferentemente elegido entre el grupo formado por hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), diciclohexilcarbodiimida (DCC), N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(di-metilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), eventualmente en presencia de al menos una base orgánica, preferentemente seleccionada de entre el grupo formado por trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina y diisopropiletilamina, con preferencia a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Alternativamente, la reacción de los compuestos de las fórmulas generales (II) o (VI) antes indicadas con los haluros de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (IV) antes indicada, donde Hal significa un halógeno que actúa como grupo saliente, preferentemente un átomo de cloro o de bromo, para generar los compuestos de la fórmula general (I) antes indicada se lleva a cabo en un medio de reacción elegido preferentemente entre el grupo formado por dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y las mezclas correspondientes, eventualmente en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo formado por trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina y diisopropilamina, a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos las anteriores fórmulas (II), (III), (IV), (V) y (VI) son en cada caso productos comerciales y/o compuestos que pueden obtenerse por procedimientos bien conocidos por los expertos.

Las reacciones antes descritas pueden llevarse a cabo en cada caso en las condiciones habituales conocidas de los expertos, por ejemplo en lo que respecta a la presión o al orden de la adición de los componentes. Eventualmente, los expertos podrán determinar las condiciones óptimas para la realización del procedimiento mediante simples ensayos previos. Los productos intermedios y finales que se obtienen después de las reacciones recién descritas pueden en cada caso, si se desea y/o si fuera necesario, purificarse y/o aislarse por métodos habituales conocidos por los expertos. Son procedimientos idóneos de purificación por ejemplo la extracción y la cromatografía, así como la cromatografía de columna y la cromatografía preparativa. Todos los pasos de proceso descritos anteriormente, así como en cada caso la purificación y/o el aislamiento de los productos intermedios o finales, pueden realizarse total o parcialmente bajo atmósfera de gas inerte, con preferencia bajo atmósfera de nitrógeno.

35

40

Los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (If) antes mencionada y sus estereoisómeros correspondientes pueden aislarse en forma de sus bases libres, de sus ácidos libres y en forma de sales correspondientes, en especial de sales fisiológicamente compatibles.

5 Las bases libres de los correspondientes compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (If) antes mencionada y los estereoisómeros correspondientes pueden convertirse en las sales correspondientes, con preferencia en sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, modélico, numérico, maléico, láctico, cítrico, glutámico, sacárido, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3-  
10 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipídico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Las bases libres de los correspondientes compuestos sustituidos de la fórmula general (If) antes mencionada y de los estereoisómeros correspondientes pueden convertirse también en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes por reacción con el ácido libre o una sal de un sucedáneo de azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfame.

15 Por consiguiente, los ácidos libres de los compuestos sustituidos de la fórmula general (If) antes mencionada y de los estereoisómeros pueden convertirse en las correspondientes sales fisiológicamente compatibles por reacción con una base apropiada. A título de ejemplo cabe mencionar las sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos y las sales amónicas  $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ , en las que  $x = 0, 1, 2, 3$  ó  $4$  y R es un grupo alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) ramificado o lineal.

20 Los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (If) mencionada y los estereoisómeros correspondientes pueden eventualmente obtenerse también, al igual que los ácidos correspondientes, las bases o sales correspondientes de estos compuestos, en forma de solvatos, con preferencia en forma de hidratos, por métodos habituales conocidos por los expertos.

25 Si los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (If) antes mencionada se obtienen después de su síntesis en forma de mezcla de estereoisómeros, con preferencia en forma de racematos o de otras mezclas de diversos enantiómeros y/o diastereómeros, podrán separarse y eventualmente aislarse por procedimientos conocidos por los expertos. Cabe mencionar a título ilustrativo los procedimientos separativos cromatográficos, en especial cromatografía líquida a presión normal o a presión elevada, con preferencia métodos MPLC y HPLC, así como procedimientos de cristalización fraccionada. Así pueden separarse en  
30 especial los distintos enantiómeros de las sales diastereoméricas formadas, por ejemplo por HPLC a través de una fase estacionaria quiral o por cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (If) mencionada y los estereoisómeros correspondientes así como en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes son  
35 toxicológicamente inocuos y, por ello, son apropiados como principios activos farmacéuticos para composiciones farmacéuticas.

Por tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención de la fórmula general (If) antes indicada, en cada caso eventualmente en forma de  
40 uno de sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereoisómeros, racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en especial de enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de la sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, así como eventualmente junto con uno o varios auxiliares farmacéuticamente compatibles.

Estas composiciones farmacéuticas de la invención son especialmente idóneas para la regulación del receptor vanilloide 1-(VR1/TRPV1), con preferencia para la inhibición del receptor vanilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la  
45 estimulación del receptor vanilloide 1(VR1/TRPV1), es decir, ejercen un efecto agonista o antagonista.

De igual modo, las composiciones farmacéuticas de la invención son especialmente adecuadas para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en algunos casos, los receptores vanilloides 1.

La composición farmacéutica de la invención es también adecuada para la administración a adultos y niños,  
50 incluidos niños pequeños y bebés.

La composición farmacéutica de la invención puede presentarse en una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, gotas, zumos, jarabes, nebulizadores, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o granulados, si es apropiado prensadas  
55 en comprimidos, decantadas en cápsulas o suspendidas en un líquido y administrarse como tal.

Además de al menos un compuesto sustituido de la fórmula general (If) antes indicada, eventualmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, de racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de

mezcla, o eventualmente en forma de una sal correspondiente o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, la composición farmacéutica de la invención contiene normalmente otros auxiliares farmacéuticos fisiológicamente compatibles, por ejemplo seleccionados de entre el grupo formado por excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de los materiales auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a emplear de los mismos dependerá de si el medicamento se administra vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo en el caso de infecciones de la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son apropiadas con preferencia las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, pastillas, gotas, zumos y jarabes, para las administraciones parenteral, tópica e inhalativa son apropiadas las soluciones, suspensiones, los preparados secos de fácil reconstitución y los pulverizadores. Son preparaciones apropiadas para la administración percutánea los compuestos sustituidos de la invención utilizados en las composiciones farmacéuticas de la invención en forma disuelta en un "depot" o en un emplasto, eventualmente con adición de agentes de faciliten la penetración en la piel. En las formas de administración oral o percutánea, los correspondientes compuestos sustituidos de la invención pueden liberarse también de forma retardada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan con arreglo a los métodos, procedimientos, dispositivos y materiales habituales, ya conocidos en el estado de la técnica y que se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", coordinador A.R. Gennaro, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, en especial parte 8, capítulos 76 a 93. La descripción en cuestión se incorpora a la presente como referencia y se considera parte de la descripción. La cantidad de los correspondientes compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general If antes indicada a administrar a un paciente puede variar y dependerá por ejemplo del peso y la edad del paciente, así como del modo de administración, de la indicación y del grado de severidad de la dolencia. Normalmente se administran de 0,001 a 100 mg/kg, con preferencia de 0,05 a 75 mg/kg, con preferencia especial de 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal del paciente de al menos un compuesto de la invención.

La composición farmacéutica de la invención es preferentemente apropiada para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo formado por dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, dolor articular, hiperalgesia, alodinia, causalgia, migraña, depresión, dolor nervioso, lesiones nerviosas, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, epilepsia, enfermedades de las vías respiratorias, elegidas preferentemente entre el grupo formado por asma, bronquitis e inflamación pulmonar, tos, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal, úlceras de duodeno, úlceras de estómago, síndrome del intestino irritable, apoplejía cerebral, irritaciones oculares, irritaciones de la piel, enfermedades neuróticas de la piel, enfermedades alérgicas de la piel, psoriasis, vitíligo, herpes simple, inflamaciones, con preferencia inflamaciones del intestino, ojos, vejiga, piel o mucosa nasal, diarrea, prurito, osteoporosis, artritis, osteoartritis, enfermedades reumáticas, trastornos de la ingesta, elegidos con preferencia entre el grupo formado por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad, dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, con preferencia frente a opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol, síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol, para la diuresis, para la antinatriuresis, para influir en el sistema cardiovascular, para incrementar la vigilia, para el tratamiento de heridas y/o quemaduras, para el tratamiento de nervios seccionados, para el aumento de la libido, para la modulación de la actividad locomotora, para la ansiolisis, para la anestesia local y/o para la inhibición de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la hipertermia, presión sanguínea elevada y estrechamiento bronquial provocado por la administración de agonistas del receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.

La composición farmacéutica de la invención es especialmente preferente para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por dolor, con preferencia dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, crónico, neuropático y visceral, dolor articular, migraña, depresiones, enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, inflamaciones, con preferencia inflamaciones del intestino, ojos, vejiga, piel o mucosa nasal, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a los medicamentos, con preferencia desarrollo de tolerancia a los opioides naturales o sintéticos, adicción a las

drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol.

5 De modo muy especialmente preferido, La composición farmacéutica de la invención es idónea para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, con preferencia del dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral y/o la incontinencia urinaria.

La presente invención además se refiere al uso de al menos un compuesto de la invención y eventualmente uno o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para la fabricación de una composición farmacéutica destinada a la regulación del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1), con preferencia a la inhibición del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1) y/o a la estimulación del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1).

10 Es preferente el uso de al menos un compuesto sustituido de la invención y eventualmente uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para la fabricación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas, al menos en parte, por el receptor vanilloide 1.

15 Es especialmente preferente el uso de al menos de un compuesto de la invención y eventualmente uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por dolor, con preferencia dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral y dolor articular.

20 Es especialmente preferente el uso de al menos un compuesto de la invención y eventualmente uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por hiperalgesia, alodinia, causalgia, migraña, depresiones, dolor neuropático, lesiones nerviosas, enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, epilepsia, enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por asma, bronquitis e inflamación pulmonar, tos, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal, úlceras de duodeno, úlceras de estómago, síndrome del intestino irritable, apoplejía cerebral, irritaciones oculares, cutáneas, enfermedades neuróticas de la piel, enfermedades alérgicas de la piel, psoriasis, vitiligo, herpes simple, inflamaciones, con preferencia inflamaciones del intestino, ojos, vejiga, piel o mucosa nasal, diarrea, prurito, osteoporosis, artritis, osteoartritis, enfermedades reumáticas, trastornos de la ingesta, elegidos con preferencia entre el grupo formado por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad, dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia a los opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol, para la diuresis, para la antinatriuresis, para influir en el sistema cardiovascular, para aumentar la vigilia, para el tratamiento de heridas y/o quemaduras, para el tratamiento de nervios seccionados, para potenciar la libido, para modular la actividad locomotora, para la ansiolisis, para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por hipertermia, presión sanguínea elevada y estrechamiento bronquial provocados por la administración de agonistas del receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.

45 Es muy especialmente preferido el uso de al menos un compuesto sustituido de la invención y también, en su caso, de uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más trastornos seleccionados entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, dolor articular, migraña, depresiones, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, en especial trastornos de la memoria, inflamaciones, con preferencia inflamaciones intestinales, oculares, de vejiga, de piel o de la mucosa nasal, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia desarrollo de tolerancia a opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol.

60 Es especialmente preferente el uso de al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, preferentemente seleccionado entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o la incontinencia urinaria. Se da particular preferencia a al

menos un compuesto sustituido de la invención y también, en su caso, a unos o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la regulación del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1).

- 5 Se da preferencia a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos que son mediados, al menos en algunos casos, por los receptores vanilloides 1.

10 Se da particular preferencia a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral y dolor articular.

15 Se da particular preferencia a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en hiperalgesia, alodinia, causalgia, migraña, depresiones, dolor neuropático, lesiones nerviosas, enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, epilepsia, enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por asma, bronquitis e inflamación pulmonar, tos, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal, úlceras de duodeno, úlceras de estómago, síndrome del intestino irritable, apoplejía cerebral, irritaciones oculares, cutáneas, enfermedades neuróticas de la piel, enfermedades alérgicas de la piel, psoriasis, vitíligo, herpes simple, inflamaciones, con preferencia inflamaciones del intestino, ojos, vejiga, piel o mucosa nasal, diarrea, prurito, osteoporosis, artritis, osteoartritis, enfermedades reumáticas, trastornos de la ingesta, elegidos con preferencia entre el grupo formado por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad, dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia a los opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol, para la diuresis, para la antinatriuresis, para influir en el sistema cardiovascular, para aumentar la vigilia, para el tratamiento de heridas y/o quemaduras, para el tratamiento de nervios seccionados, para potenciar la libido, para modular la actividad locomotora, para la ansiolisis, para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por hipertermia, presión sanguínea elevada y estrechamiento bronquial provocados por la administración de agonistas del receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.

40 Se da particular preferencia a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en dolor, preferentemente dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, dolor articular, migraña, depresiones, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, en especial trastornos de la memoria, inflamaciones, con preferencia inflamaciones intestinales, oculares, de vejiga, de piel o de la mucosa nasal, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia desarrollo de tolerancia a opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol.

- 50 Se da particular preferencia a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente seleccionado entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o la incontinencia urinaria.

55 La presente invención también se refiere a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, también uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el uso en la regulación del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1), con preferencia para la inhibición del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1).

60 Se da preferencia a al menos un compuesto sustituido de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que son mediados, al menos en algunos casos, por el receptor vanilloide 1.

Se da particular preferencia a al menos un compuesto de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una o más trastornos seleccionados entre el grupo formado por dolor, con preferencia dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular.

- 5 Se da particular preferencia a al menos un compuesto de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos elegidos entre el grupo consistente en hiperalgesia, alodinia, causalgia, migraña, depresiones, dolor neuropático, lesiones nerviosas, enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, epilepsia, enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por asma, bronquitis e inflamación pulmonar, tos, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal, úlceras de duodeno, úlceras de estómago, síndrome del intestino irritable, apoplejía cerebral, irritaciones oculares, irritaciones cutáneas, enfermedades neuróticas de la piel, enfermedades alérgicas de la piel, psoriasis, vitiligo, herpes simple, inflamaciones, con preferencia inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal, diarrea, prurito, osteoporosis, artritis, osteoartritis, enfermedades reumáticas, trastornos de la ingesta, elegidas con preferencia entre el grupo formado por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad y dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia a opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol, para la diuresis, para la antinatriuresis, para influir en el sistema cardiovascular, para aumentar la vigilia, para el tratamiento de heridas y/o quemaduras, para el tratamiento de nervios seccionados, para potenciar la libido, para modular la actividad locomotora, para la ansiolisis, para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por hipertermia, presión sanguínea elevada y estrechamiento bronquial provocados por la administración de agonistas del receptor vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), elegido con preferencia entre el grupo formado por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 Se da muy particular preferencia a al menos un compuesto de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más trastornos seleccionados entre el grupo formado por dolor, con preferencia dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, dolor articular, migraña, depresiones, enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, inflamaciones, con preferencia inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a los medicamentos, con preferencia desarrollo de tolerancia a opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol.
- 35
- 40

Se da particular preferencia a al menos un compuesto de la invención y, en su caso, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, elegido con preferencia entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o la incontinencia urinaria.

45

### **Métodos farmacológicos**

#### *I. Estudio funcional sobre el receptor vanilloide 1 (receptor VRI/TRPV1)*

- 50 El efecto agonista o antagonista de las sustancias a estudiar sobre el receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie rata puede determinarse con el ensayo siguiente. En este ensayo se cuantifica el caudal afluente de  $Ca^{2+}$  mediante un colorante sensible al  $Ca^{2+}$  (del tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector de placas de imágenes fluorescentes (Fluorescent Imaging Plate Reader, FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.),

#### Método

- 55 Medio completo: 50 ml de mezcla nutriente HAMS F12 (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FCS (suero fetal bovino, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, inactivado por calor); 2 mM L-glutamina (Sigma, Munich, Alemania); 1% en peso de solución AA (solución de antibióticos/antimicóticos, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/ml de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania)



5 Placa de cultivo celular: placas de 96 pocillos, negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina (96 well black/clear plate, BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) se recubren además con laminaina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania), para ello se diluye la laminaina hasta una concentración de 100 µg/ml con PBS (PBS exento de Ca y Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman partes alícuotas de una concentración de 100 µg/ml de laminaina y se guardan a -20°C. Se diluyen las partes alícuotas con PBS en proporción 1:10 hasta obtener 10 µg/ml de laminaina y en cada caso se pipetea 50 µl de solución a cada pocillo de la placa de cultivo celular. Se incuban las placas de cultivo celular a 37°C al menos durante dos horas, se extrae por succión la solución sobrenadante y se lavan los pocillos en cada caso dos veces con PBS. Se guardan las placas de cultivo celular recubiertas con el PBS sobrenadante y este se vacía inmediatamente antes de la introducción de las células.

#### Preparación de las células

15 A las ratas decapitadas se les extrae la columna vertebral y esta se deposita directamente en tampón HBSS frío (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania), es decir, colocado en un baño de hielo, al que se ha añadido un 1% en volumen de una solución AA (solución de antibióticos/antimicóticos, PAA, Pasching, Austria). Se secciona la columna vertebral en sentido longitudinal y se le extrae el conducto vertebral junto con las fascias. A continuación se extraen los ganglios de las raíces dorsales (DRG, dorsal root ganglia) y se guardan de nuevo en tampón HBSS frío, al que se ha añadido un 1% en volumen de una solución AA. Los DRG completamente limpios de restos de sangre y de nervios espinales se depositan en cada caso en 500 µl de colagenasa de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) fría y se incuban a 37°C durante 35 minutos. Se añade un 2,5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria) y se incuban a 37°C durante 10 minutos más. Una vez finalizada la incubación se extrae cuidadosamente la solución enzimática con la pipeta y los DRG restantes se tratan en cada caso con 500 µl de medio completo. Los DRG se suspenden en cada caso varias veces, se extraen con una jeringuilla a través de cánulas del nº 1, nº 12 y nº 16, se trasladan a un tubo Falcon de 50 ml y este se rellena con medio completo hasta 15 ml. El contenido de cada tubo Falcon se filtra en cada caso a través de un filtro Falcon de 70 µm y se centrifuga a temperatura ambiente a 1.200 revoluciones durante 10 minutos. Se recoge en cada caso el culote resultante en 250 µl de medio completo y se determina el número de células.

20 El número de células de la suspensión se ajusta a  $3 \cdot 10^5$  por ml y en cada caso se depositan 150 µl de esta suspensión en un pocillo de la placa de cultivo celular recubierta del modo antes descrito. En el incubador se dejan en reposo las placas a 37°C, con un 5% en volumen de CO<sub>2</sub> y una humedad relativa del 95%, durante un tiempo de dos a tres días. A continuación se introducen las células con 2 µM Fluo-4 y un 0,01% en vol. de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 37°C durante 30 min, se lavan 3 x con tampón HBSS y después de otra incubación a temperatura ambiente. Durante 15 minutos se utilizan para la medición del Ca<sup>2+</sup> en un ensayo FLIPR. Se mide la fluorescencia dependiente del Ca<sup>2+</sup> antes y después de la adición de las sustancias ( $\lambda_{ex} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 540 \text{ nm}$ ). La cuantificación se realiza midiendo la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) en función del tiempo.

#### Ensayo FLIPR

40 El método FLIPR contempla la adición de 2 sustancias. En primer lugar se pipetea los compuestos a ensayar (10 µM) sobre las células y se compara el caudal afluente de Ca<sup>2+</sup> con el control (capsaicina 10 µM). De aquí se obtiene el dato del % de activación referido a la señal del Ca<sup>2+</sup> después de la adición de la capsaicina 10 µM (CP). Después de 5 minutos de incubación se aplica la capsaicina 100 nM y se determina de nuevo el caudal a fluente de Ca<sup>2+</sup>.

45 Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una supresión del caudal afluente de Ca<sup>2+</sup>. Se calcula el % de inhibición por comparación con la inhibición máxima alcanzable con la capsaicina 10 µM.

Se realizan determinaciones por triplicado (n = 3) y estas se repiten por lo menos en 3 ensayos independientes (N = 4).

50 A partir de la supresión porcentual causada por las diferentes concentraciones de los compuestos de fórmula general I a ensayar se calculan las concentraciones inhibitorias IC<sub>50</sub>, que producen una supresión del 50 por ciento de la capsaicina. Con la conversión con la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K<sub>i</sub> de las sustancias ensayadas (Cheng, Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

#### II. Estudios funcionales del receptor vanilloide (VR1)

55 El efecto agonista o antagonista de las sustancias a ensayar sobre el receptor vanilloide (VR1) puede determinar con el ensayo siguiente. En este ensayo se cuantifica el caudal afluente de Ca<sup>2+</sup> a través del canal mediante un colorante sensible al Ca<sup>2+</sup> (del tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector de placas de imágenes fluorescentes (Fluorescent Imaging Plate Reader, FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

#### Método

Se transfectaron de modo estable células de ovarios de hámster quino (células K1 de CHO, European Collection of Cell Cultures (ECACC), Gran Bretaña) con el gen VR1. Para los estudios funcionales se depositan estas células en placas negras, de fondo transparente, de 96 pocillos, recubierta con poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) en una densidad de 25.000 células/pocillo. Se incuban las células a 37°C y un 5% de CO<sub>2</sub> en un medio de cultivo (mezcla nutriente 'am's F12, 10% en vol. de FCS (suero fetal bovino), 18 µg/ml de L-prolina) durante una noche. Al día siguiente se incuban las células con Fluo-4 (Fluo-4 2 µM, Pluronic F127 0,01% en volumen, Molecular Probes en HBSS (Hank's buffered saline solution), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 37°C durante 30 minutos. A continuación se lavan las placas 3 veces con tampón HBSS y después de otra incubación de 15 minutos a temperatura ambiente. Se emplean para la medición del Ca<sup>2+</sup> en el FLIPR. La fluorescencia dependiente del Ca<sup>2+</sup> se mide antes y después de la adición de las sustancias a ensayar (longitud de onda λ<sub>ex</sub> = 488 nm, λ<sub>em</sub> = 540 nm). La cuantificación se realiza por medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) en función del tiempo.

#### Ensayo FLIPR

El método FLIPR contempla la adición de 2 sustancias. En primer lugar se pipetea los compuestos a ensayar (10 µM) sobre las células y se compara el caudal afluente de Ca<sup>2+</sup> con el control (capsaicina 10 µM) (% de activación referida a la señal de Ca<sup>2+</sup> después de la adición de capsaicina 10 µM). Después de 5 minutos de incubación se aplica capsaicina 100 nM y se determina de nuevo el caudal afluente de Ca<sup>2+</sup>.

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una supresión del caudal afluente de Ca<sup>2+</sup>. Se calcula el % de inhibición por comparación con la inhibición máxima alcanzable con la capsaicina 10 µM.

A partir de la represión porcentual causada por las diferentes concentraciones de los compuestos de la fórmula general I a ensayar se calculan las concentraciones inhibitoras IC<sub>50</sub>, que producen una supresión del 50 por ciento de la capsaicina. Con la conversión con la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K<sub>i</sub> de las sustancias ensayadas (Cheng, Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

#### *III. Ensayo de formalina en el ratón*

Se realiza el estudio para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos de la invención mediante en ensayo de formalina en ratones machos (NMRI, de 20 a 30 g de peso corporal, Iffa, Credo, Bélgica).

Con arreglo a D. Dubuisson y col., Pain 4, 161-174, 1977, en el ensayo de la formalina cabe distinguir entre la primera fase (temprana) (de 0 a 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (de 15 a 60 minutos después de la inyección de formalina). La fase temprana, como reacción inmediata a la inyección de formalina, constituye un modelo de dolor agudo, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico) (T.J. Coderre y col., Pain 52, 259-285, 1993). Las correspondientes descripciones de la bibliografía técnica se incorporan a la presente como referencia y se consideran parte de esta descripción.

Los compuestos de la invención se estudian en la segunda fase del ensayo de la formalina, para obtener indicaciones de los efectos de las sustancias sobre el dolor crónico/inflamatorio.

En función del modo de aplicación de los compuestos de la invención se elige el momento para la aplicación de los compuestos de la invención antes de la inyección de formalina. La aplicación intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal de las sustancias a ensayar se realiza 5 minutos antes de la inyección de formalina. Esta se efectúa mediante una inyección subcutánea de formalina (20 µl, solución acuosa al 1%) en la cara dorsal de la pata trasera derecha, de modo que se induce una reacción nociceptiva en los animales del ensayo que pueden moverse libremente, en dicha reacción se pone de manifiesto que los animales se lamen y muerden claramente la pata en cuestión.

A continuación, durante un período de tiempo de tres minutos de la segunda fase (tardía) del ensayo de la formalina (del minuto 21 al 24 después de la inyección de formalina) se registra el comportamiento nociceptivo por observación continua de los animales. La cuantificación del comportamiento durante el dolor se realiza por suma de los segundos en que los animales durante el período de estudio realizan una lamida y una mordedura de la pata en cuestión.

La comparación se efectúa en cada caso con animales de control, que en lugar de los compuestos de la invención han recibido solamente vehículo (solución acuosa de cloruro sódico al 0.9%) antes de la aplicación de la formalina. En base a la cuantificación del comportamiento durante el dolor, se determina el efecto de la sustancia en el ensayo de la formalina como variación frente al control correspondiente y se expresa en porcentaje.

Después de la inyección de las sustancias que en el ensayo de la formalina tienen un efecto antinociceptivo, se reducen o se suprimen los comportamientos descritos de los animales, es decir, las lamidas y las mordeduras.

#### *IV. Estudio del efecto analgésico en el ensayo writhing*

El estudio del efecto analgésico de los compuestos de la invención de la fórmula general I se realiza en el retorcimiento inducido con fenilquinona en el ratón, modificado por I.C. Hendershot y J. Forsaith, ver J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240, 1959. La descripción de la bibliografía técnica correspondiente se incorpora a la presente como referencia y se considera una parte de esta descripción.

- 5 Para ello se emplean ratones NMRI macho de un peso entre 25 y 30 g. A los grupos de 10 animales por dosis de compuesto 10 minutos después de la administración intravenosa de los compuestos a estudiar se les administran vía intraperitoneal 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (fenilbenzoquinona, de la empresa Sigma, Deisenhofen, Alemania, se prepara la solución por adición de un 5% en peso de etanol y se guarda en baño de agua a 45°C). Se introducen los animales en jaulas individuales de observación. Con el contador de pulsaciones se cuenta el número de los movimientos de estiramiento inducidos por el dolor (reacciones de retorcimiento = compresión del cuerpo y estiramiento de las extremidades posteriores) de 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona. Para el control se emplean animales, que solamente reciben la solución salina fisiológica. Todos los compuestos se ensayan con una dosis estándar de 10 mg/kg.

#### 15 V. Ensayo de hipotermia en ratones

##### Descripción del método

- El ensayo de hipotermia se realiza en ratones NMRI machos (peso: 25-35 gramos, criador: IFFA CREDO, Bruselas, Bélgica). Se mantienen los animales en condiciones estándar: ritmo luz/oscuridad (luz de 6:00 a 18:00 horas, oscuridad: de 18:00 a 6:00 horas), a temperatura ambiente 19-22°C, humedad relativa del aire: 35-70%, renovación de aire del recinto: 15 veces por hora, movimiento del aire < 0,2 m/s. Los animales reciben pienso estándar (del tipo ssniff R/M-mantenimiento, empresa ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemania) y agua del grifo. Durante el ensayo no reciben agua ni pienso. Los animales se emplean una sola vez para este ensayo. Los animales disponen de un período de aclimatación de al menos 5 días.

- 25 La aplicación aguda de la capsaicina (agonista de VR-1) provoca una disminución de la temperatura corporal de ratas y ratones debida a la estimulación de los sensores de calor. Solamente los antagonistas específicos del receptor VR-1 consiguen antagonizar la hipotermia inducida por la capsaicina. Pero con los antagonistas de VR-1 no se antagoniza la hipotermia inducida con morfina. Este modelo es, pues, apropiado para identificar las sustancias que tienen propiedades antagonistas del VR-1 a través del efecto que tienen sobre la temperatura corporal.

- 30 Para medir la temperatura corporal se emplea un termómetro digital (Thermalert TH-5, physitemp, Clifton NJ, EE.UU.). El sensor del termómetro se introduce en el recto de los animales.

- Como valor base individual se mide la temperatura corporal de cada animal 2 veces dejando un intervalo de aproximadamente media hora. A continuación, el grupo de animales (n = de 6 a 10) recibe una administración intraperitoneal (i.p.) de 3 mg/kg de capsaicina y (el grupo de control) de vehículo. Otro grupo de animales recibe la sustancia a ensayar (vía i.v. o p.o.) y además capsaicina (3 mg/kg) i.p. La aplicación de la sustancia a ensayar se realiza vía i.v. 10 min o p.o. 15 minutos antes que la capsaicina. A continuación se mide la temperatura corporal 7,5 / 15 y 30 min después de la capsaicina (i.v. + i.p.) o 15 / 30 / 60 /90 /120 min (p.o. + i.p.) después de la capsaicina. Además, un grupo de animales se trata solamente con la sustancia a ensayar y un grupo solo con el vehículo. La evaluación o representación de los valores medidos se realiza como promedio  $\pm$ desviación estándar de los valores absolutos, en forma de gráfico. El efecto antagonista se calcula como porcentaje de la reducción de la hipotermia inducida por la capsaicina.

#### VI. Dolor neuropático en ratones

El estudio de la eficacia en el dolor neuropático se realiza con un modelo Bennett (chronic constriction injury, Bennett y Xie, Pain 33, 87-107, 1988).

- 45 Se someten los ratones NMRI de un peso de 16-18 g a una narcosis de Ketavet-Rompun y a tres ligaduras sueltas del nervio isquiático derecho. En la pata inervada del nervio dañado, los animales desarrollan hipersensibilidad, que después de una fase de recuperación de una semana se cuantifica a lo largo de tres semanas mediante una placa metálica enfriada a 4°C (alodinia al frío). Se observan los animales sobre esta placa durante un período de 2 min y se cuenta el número de reacciones de retracción de la pata dañada. Con respecto al valor anterior a la aplicación de la sustancia, se determina el efecto de la sustancia a lo largo de un período determinado durante diversos momentos (por ejemplo 15, 30, 45, 60 min después de la aplicación) y el área resultante bajo la curva (AUC) y/o la inhibición de la alodinia al frío en los diferentes puntos medidos se expresa en porcentaje (puntos de medición individuales). La magnitud del grupo es n = 10, la significancia del efecto anti-alodínico (\*=p<0,05) se determina mediante un análisis de varianza con medición repetida y un análisis posterior según Bonferroni.

A continuación se ilustra la invención mediante ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan la idea general de la invención.

### Ejemplos

5 El término "equivalente" ("eq.") significa un equivalente en cantidad, "t.amb." temperatura ambiente, "M" y "N" son expresiones de la concentración en moles/l, "aq." acuoso, "sat." saturado, "sol." solución, "conc." concentrado.

Otras abreviaturas:

	AcOH	ácido acético
	d	días
10	BOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
	salmuera	solución saturada de cloruro sódico (sol. NaCl)
	bipy	2,2'-bipiridin/2,2'-bipiridilo
	BOC/Boc	tert-butiloxycarbonilo
15	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
20	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDCI	clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EE	acetato de etilo
	Eter	dietil éter
	EtOH	etanol
	sat.	saturado
25	h	hora(s)
	H <sub>2</sub> O	agua
	HOBt	N-hidroxibenzotriazol
	LAH	hidruro de litio-aluminio
	LG	grupo saliente
30	m/z	relación entre masa y carga
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	EM	espectrometría de masas
35	N/A	no disponible
	NEt <sub>3</sub>	triethylamina
	R <sub>f</sub>	factor de retención
	CC	cromatografía de columna en gel de sílice
	THF	tetrahidrofurano
40	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía de capa fina
	v/v	relación en volumen

No se han optimizado los rendimientos de los compuestos obtenidos.

Todas las temperaturas están sin corregir.

45 Todos los materiales de partida no descritos explícitamente son productos comerciales (fabricantes, p.ej. Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood etc., que pueden encontrarse por ejemplo en la base de datos Symyx<sup>®</sup> Available Chemicals Database de la empresa MDL, San Ramon, EE.UU.) o compuestos cuya síntesis ya se ha descrito exactamente en la bibliografía química (sobre métodos experimentales se puede consultar por ejemplo la base de datos Reaxys<sup>®</sup> Datenbank de la empresa Elsevier, Amsterdam, Holanda) o compuestos que pueden obtenerse por métodos habituales conocidos de los expertos.

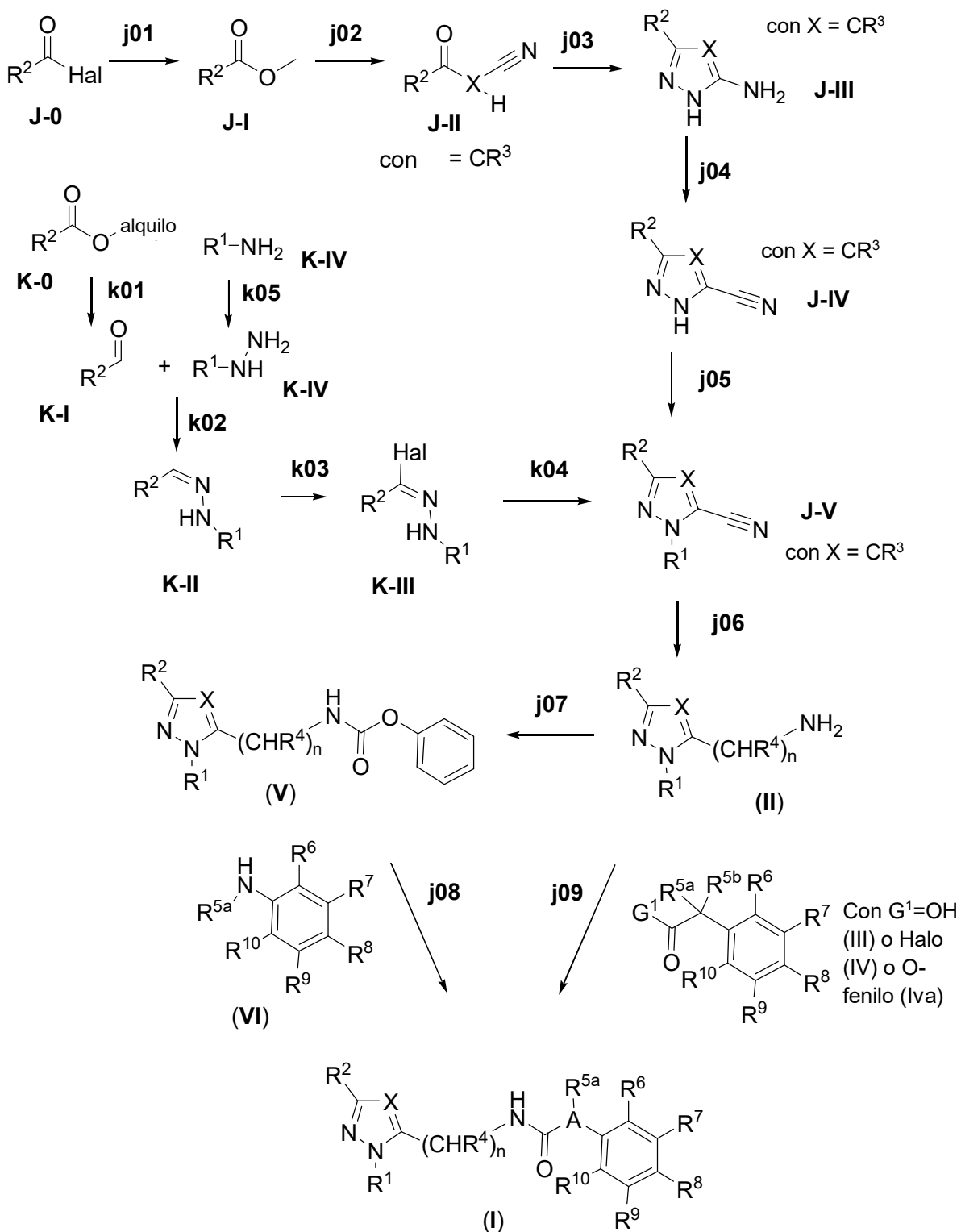
Como fase estacionaria para la cromatografía de columna se emplea el gel de sílice 60 (0,0-0 – 0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt.

55 Los análisis por cromatografía de capa fina se realizan en placas preparadas HPTLC, del tipo gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones en mezcla de los disolventes, eluyentes o de los análisis cromatográficos se indican siempre en volumen/volumen.

La caracterización analítica de todos los productos intermedios y compuestos de los ejemplos se realiza por espectroscopía RMN- $^1\text{H}$ . Se realizan además análisis por espectrometría de masas (EM, indicando la  $m/z$  para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) para todos los compuestos de los ejemplos y para una selección de los productos intermedios.

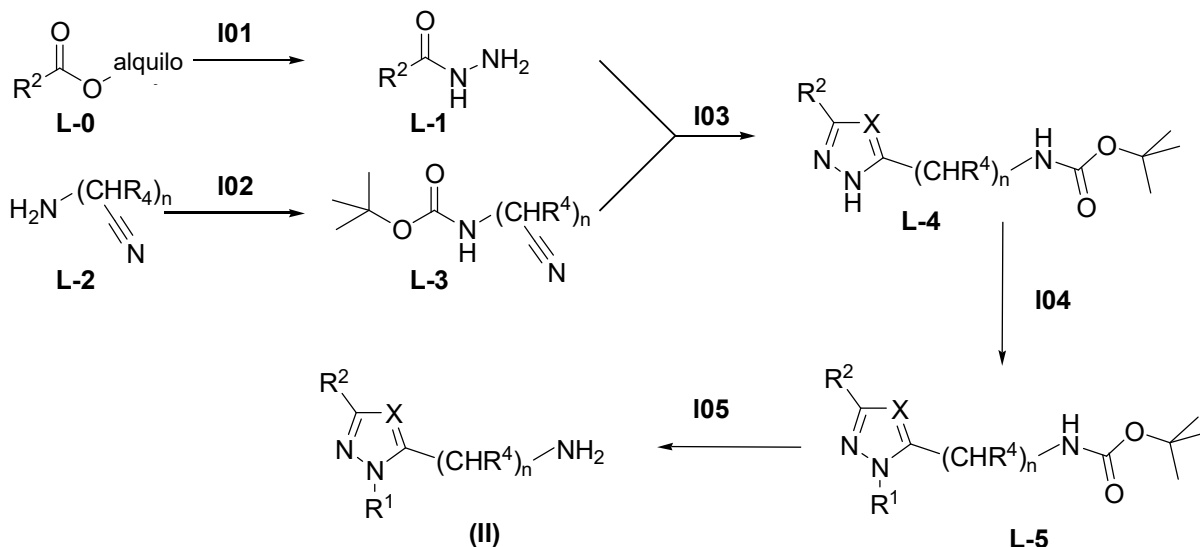
5 Esquema general de reacción (esquema 1a)



- En el paso j01 se puede esterificar un haluro de ácido J-0, en el que Hal significa con preferencia Cl o Br, empleando metanol con arreglo a métodos familiares para los expertos para obtener el compuesto J-I.
- 5 En el paso j02 puede convertirse el pivalato de metilo J-I con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando un alquilnitrilo  $R^3CH_2-CN$ , eventualmente en presencia de una base, en un oxoalquilnitrilo J-II, en el que  $X = CR^3$ .
- En el paso j03 puede convertirse el compuesto J-II con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando hidrazina hidratada y cerrando el anillo, en un derivado pirazolilo sustituido por amino J-III, en el que  $X = CR^3$ .
- 10 En el paso j04 puede convertirse el compuesto amino J-III con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando nitrito en primer lugar, en una sal de diazonio y convertir esta por eliminación del nitrógeno empleando un cianuro, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación, en un derivado pirazolilo sustituido con ciano J-IV, en el que  $X = CR^3$ .
- 15 En el paso j05 puede sustituirse el compuesto J-IV con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos sobre el átomo de N, por ejemplo empleando un haluro  $R^1-Hal$ , eventualmente en presencia de una base y/o de un reactivo de condensación, dicho Hal es con preferencia Cl, Br o I, o empleando un ácido borónico  $B(OH)_2R^1$  o el éster correspondiente de un ácido borónico, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación y/o de una base y así obtener el compuesto J-V, en el que  $X = CR^3$ . Si  $R^1$  está unido a través de un heteroátomo con el compuesto de fórmula general (I) ( $R^1$  significa por ejemplo la estructura parcial (T-1), en la que o es el número 1 e Y puede significar entre otros O, S,  $S(=O)_2$ ,  $NH-C(=O)$  o  $NR^{12}$ ), entonces la sustitución puede efectuarse por métodos que los expertos ya conocen, por ejemplo con ácido hidroxilamina-O-sulfónico y posterior conversión en aminas secundarias o terciarias, en las que  $Y = NR^{13}$ . En el caso de que  $Y = O$ , la sustitución puede realizarse por métodos que los expertos ya conocen, por ejemplo mediante reactivos peroxi y posterior conversión en éteres. En caso de que  $Y = S(=O)_2$ , la sustitución puede realizarse por ejemplo por sulfonación con cloruros de sulfonilo. En el caso de que  $Y = S$ , la síntesis puede efectuarse por ejemplo por reacción con disulfuros o incluso con cloruros de sulfenilo o sulfenoamidas o por conversión en mercaptano con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos y posterior conversión en tioéter.
- 20 25
- Alternativamente, para la obtención del compuesto J-V, en el que  $X = CR^3$ , puede ser apropiada una segunda vía de síntesis en la que en el paso k01 se reduce en primer lugar un éster K-0 con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos al aldehído K-I, por ejemplo empleando reactivos adecuados de hidrogenación, tales como hidruros metálicos.
- 30 En el paso k02 puede hacerse reaccionar el aldehído K-I con una hidrazina K-V, que puede obtenerse en el paso k05 a partir de la amina primaria K-IV con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, con desprendimiento de agua con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, para obtener la hidrazina K-II.
- 35 En el paso k03 puede halogenarse, con preferencia clorarse, la hidrazina K-II con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos conservando el doble enlace, por ejemplo empleando un reactivo clorante, por ejemplo NCS, y así obtener el compuesto K-III.
- En el paso k04 puede convertirse el haluro de hidrazonioíolo K-III con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando un nitrilo sustituido con halógeno y cerrando el anillo, en un compuesto sustituido por ciano J-V, en el que  $X = CR^3$ .
- 40 En el paso j06 puede hidrogenarse el compuesto J-V con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando un catalizador apropiado, por ejemplo paladio/carbono activo o empleando reactivos apropiados de hidrogenación y así obtener el compuesto (II).
- 45 En el paso j07 puede convertirse el compuesto (II) con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación y/o de una base, en el compuesto (V). Además del método aquí descrito para la obtención de ureas asimétricas empleando cloroformiato de fenilo, existen también otros procedimientos bien conocidos por los expertos que se basan en el uso de ácidos carboxílicos eventualmente activados o de isocianatos, si es apropiado.
- 50 En el paso j08 puede convertirse la amina (VI) en el compuesto urea (I) (en el que  $A = N$ ). Esto puede lograrse por reacción con el compuesto (V) con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base.
- 55 En el paso j09 puede convertirse la amina (II) en la amida (I) (en la que  $A = CR^{5b}$ ). Esto puede conseguirse por ejemplo por reacción con un haluro de ácido, con preferencia un cloruro de fórmula (IV), con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base o por reacción de un ácido de fórmula (III), eventualmente en presencia de un reactivo de condensación apropiado, por ejemplo HATU o CDI, añadiendo eventualmente una base. Además, puede convertirse la amina (II) en la amida (I) (en la que  $A = CR^{5b}$ ) por reacción con el compuesto (IVa) con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base.

Para la obtención de los compuestos (II), en los que X = N, es necesario seguir una tercera vía de síntesis con arreglo al esquema general de reacción 1b. Los compuestos (II) así obtenidos, en los que X = N, pueden someterse seguidamente a los pasos j07-j09 recién descritos.

Esquema general de reacción (esquema 1b)



5

En el paso I01 puede convertirse un carboxilato de alquilo L-0, con preferencia un carboxilato de metilo o de etilo, con hidrazina hidratada con arreglo a métodos familiares para los expertos en la hidrazida L-1.

En el paso I02 puede convertirse el nitrilo sustituido con amino L-2 o sus sales, con el anhídrido Boc con arreglo a métodos familiares para los expertos en el uretano L-3.

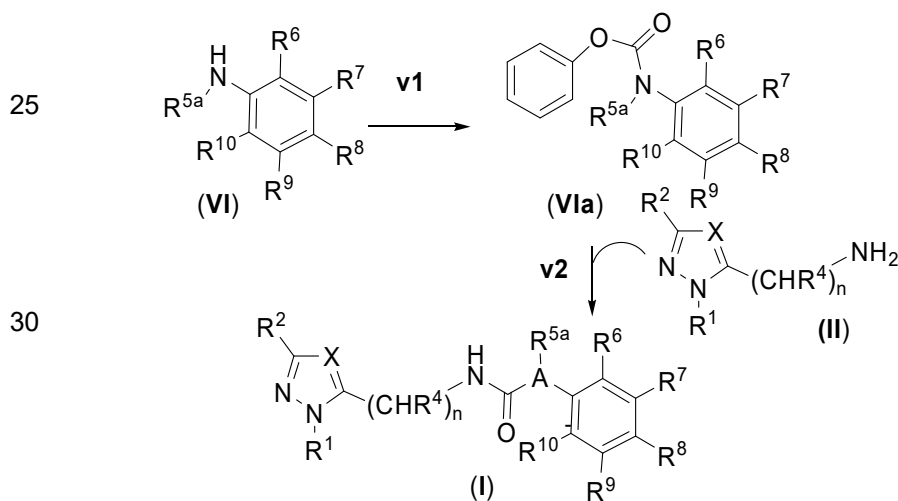
10 En el paso I03 pueden condensarse L-1 y L-3 en presencia de una base, con preferencia de un alcoholato alcalino, con preferencia especial etanolato sódico, con arreglo a métodos familiares para los expertos, para obtener el triazol L-4, en el que X = N.

15 En el paso I04 puede sustituirse el compuesto L-4, en el que X = N, con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, sobre el átomo de N de modo similar al paso j05 con arreglo al esquema general de reacción 1a y con arreglo a los métodos descritos anteriormente sustituido y de este modo obtenerse el compuesto L-5, en el que X = N.

En el paso I05 puede descomponerse el grupo éster del compuesto L-4 en presencia de un ácido, con preferencia ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos y así obtener la amina (II).

20 Los compuestos de (II) en la cual A = N además se obtienen por la secuencia de reacción según el esquema general de reacción 1c.

Esquema general de reacción (esquema 1c)



25

30

En el paso v1 puede convertirse el compuesto (VI) en el compuesto (VIa) con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo empleando cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación y/o de una base. Aparte del método aquí descrito para la obtención de ureas asimétricas empleando cloroformiato de fenilo, existen también otros procedimientos bien conocidos por los expertos que se basan en el uso de ácidos carboxílicos eventualmente activados o de isocianatos.

En el paso v2 puede convertirse el compuesto (II) en la urea (I) (en la cual A = N) por reacción con (VIa) con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base.

Los métodos ya conocidos por los expertos para efectuar los pasos de reacción de j01 a j09 y de k01 a k05 y de l01 a l05 y de v1 a v2 podrán encontrarse en los manuales de química orgánica, por ejemplo J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 6ª edición, 2007, F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, partes A y B, Springer, 5ª edición, 2007), colectivo de autores, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons. Puede recurrirse además a otros métodos y citas de la bibliografía química existentes en los bancos de datos habituales, por ejemplo el banco de datos Reaxys® de la empresa Elsevier, Amsterdam, Holanda o el banco de datos SciFinder® de la American Chemical Society, Washington, EE.UU.

## 15 Síntesis de productos intermedios

### 1. Síntesis de 3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il-metanoamina (pasos j01-j06)

Paso j01: en 30 min a una solución de MeOH (120 ml) se le añade por goteo a 0°C cloruro de pivaloilo (J-0) (1 eq., 60 g) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua (120 ml), se lava la fase orgánica separada con agua (120 ml), se seca con sulfato sódico y se destila junto con diclorometano (150 ml). Se obtiene el producto líquido J-I con una pureza del 98,6% (57 g).

Paso j02: se disuelve el NaH (al 50% en aceite de parafina) (1,2 eq., 4,6 g) en 1,4-dioxano (120 ml) y se agita durante unos minutos. En 15 min se añade por goteo acetonitrilo (1,2 eq., 4,2 g) y se agita durante 30 min más. En 15 min se añade por goteo pivalato de metilo (J-I) (1 eq., 10 g) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 3 h. Una vez finalizada la reacción se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (200 g), se acidifica a pH 4,5 y se extrae con diclorometano (12 x 250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se destilan y se recristalizan en hexano (100 ml), obteniéndose 5 g del producto (J-II) (rendimiento = 51%) en forma de sólido marrón.

Paso j03: A temperatura ambiente se recoge el 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (J-II) (1 eq., 5 g) en EtOH (100 ml), se trata con hidrazina hidratada (2 eq., 4,42 g) y se calienta a reflujo durante 3 h. Se elimina el EtOH por destilación, se recoge el residuo en agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (EE) (300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se elimina el disolvente en vacío y se recristaliza en hexano (200 ml), obteniéndose el producto (J-III) (5 g, rendimiento = 89%) en forma de sólido rojo claro.

Paso j04: se disuelve la 3-tert-butil-1H-pirazol-5-amina (J-III) (1 eq., 40 g) en HCl diluido (120 ml de HCl en 120 ml de agua) y se le añade por goteo a 0 – 5°C durante un período de 30 min el NaNO<sub>2</sub> (1,03 eq., 25 g en 100 ml). Después de agitar durante 30 minutos se neutraliza la mezcla reaccionante con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. En 30 min se añade por goteo a la mezcla reaccionante una sal de diazonio obtenida por reacción entre KCN (2,4 eq., 48 g), agua (120 ml) y CuCN (1,12 eq., 31 g) y se continúa la agitación a 75°C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción se extrae mezcla reaccionante con EE (3x 500 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, EE al 20% en hexano), obteniéndose un sólido blanco (J-IV) (6,5 g, rendimiento = 15,1%).

Paso j05 (método 1):

A una suspensión de NaH (al 60%) (12,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añade con agitación a temperatura ambiente 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (J-IV) (10 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añade por goteo a temperatura ambiente a esta mezcla reaccionante yoduro de metilo (37,5 mmol). Después de agitar durante 30 min a 100°C se añade agua (150 ml) a la mezcla reaccionante y se extrae con diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (100 ml) y una solución sat. de NaCl (100 ml) y se secan con sulfato magnésico. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, empleando como eluyente diversas mezclas de EE y ciclohexano), obteniéndose el producto J-V.

Paso j06:

#### Método 1

Se disuelve el compuesto J-V con paladio al 10% sobre carbono (500 mg) y HCl concentrado (3 ml) en MeOH (30 ml) y se somete a una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EE), obteniéndose el producto (II).



Método 2

Se disuelve el compuesto J-V en THF (10 ml) y se le añade el  $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  (2,0 M en THF, 3 ml, 3 equivalentes). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 8 horas, se le añade una solución acuosa 2N de HCl (2N) y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 minutos. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa (2N) de NaOH y se lava con EE. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa sat. de NaCl y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , empleando como eluyente diversas mezclas de diclorometano y metanol), obteniéndose así el producto (II) (3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanoamina).

2. Se efectúa la síntesis de los siguientes productos intermedios de manera similar con arreglo al procedimiento descrito en el anterior aparatado 1:

3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il-metanoamina
--

3. Alternativamente, el paso j05 puede efectuarse también del modo siguiente (método 2):

Paso j05 (método 2):

Se introduce una mezcla de 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (J-IV) (10 mmol), un ácido borónico  $\text{B}(\text{OH})_2\text{R}^1$  o el éster correspondiente del ácido borónico (20 mmol) y acetato de cobre (II) (15 mmol) sobre diclorometano (200 ml), se le añade con agitación a temperatura ambiente piridina (20 mmol) y se agita durante 16 h. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , empleando como eluyente diversas mezclas de EE y ciclohexano) y de este modo se obtiene el producto J-V.

Los siguientes productos intermedios se obtienen también de este modo (pasos j01-j06):

(3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(E)-(3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metanoamina

4. Síntesis de 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il-metanoamina (pasos k01-k05 y j06)

Paso k01: En atmósfera de gas inerte se disuelve LAIH (hidruro de litio-aluminio) (0,25 eq., 0,7 g) en dietil éter seco (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se recoge la suspensión resultante en dietil éter (20 ml). Se recoge el 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (K-0) (1 eq., 10 g) en dietil éter seco (20 ml) y se añade por goteo a  $-78^\circ\text{C}$  durante un periodo de 1 h a la suspensión. Después se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h más. Se añade por goteo EtOH (al 95%) (2,5 ml), se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo (30 ml) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (7,5 ml). Se separa la fase orgánica, se concentra con vacío y se emplea el producto de la reacción K-I directamente para el siguiente paso k02.

Paso k05: se disuelve 3-cloroanilina (K-IV) (1 eq., 50 g) entre  $-5$  y  $0^\circ\text{C}$  en HCl concentrado (300 ml) y se agita durante 10 min. Se le añade por goteo durante un periodo de 3 h una mezcla de  $\text{NaNO}_2$  (1,2 eq., 32,4 g), agua (30 ml),  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2,2 eq., 70,6 g) y HCl concentrado (100 ml) manteniendo la misma temperatura. Después de agitar entre  $-5$  y  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h más se ajusta la mezcla reaccionante a pH 9 con una disolución de NaOH y se extrae con EE (250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , EE al 8% en hexano) se obtienen 40 g (rendimiento = 72%) de (3-clorofenil)hidrazina (K-IV) en forma de aceite marrón.

Paso k02: se añaden el aldehído obtenido en k01 (K-I) (2 eq., 300 ml) y (3-clorofenil)-hidrazina (K-IV) (1 eq., 20 g) a EtOH (200 ml) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano), obteniéndose el producto (25 g, rendimiento = 72%) K-II en forma de aceite marrón.

Paso k03: se disuelve la hidrazina K-II (1 eq., 25 g) en DMF (125 ml). Se le añade en porciones a temperatura ambiente durante 15 min N-clorosuccinimida (1,3 eq., 19,5 g) y se agita durante 3 h. Se destila la DMF y se recoge el residuo en EE. Se elimina el EE con vacío y se purifica el residuo resultante por cromatografía de

columna (SiO<sub>2</sub>, hexano), obteniéndose el producto K-III (26.5 g, rendimiento = 92%) en forma de aceite de color rosa.

5 Paso k04: A temperatura ambiente se recoge el cloruro de hidrazonoilo K-III (1 eq., 10 g) en tolueno (150 ml) y se le añaden 2-cloroacrilonitrilo (2 eq., 6,1 ml) y TEA (2 eq., 10,7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 h. Se diluye con agua (200 ml) y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, EE al 5% en hexano), obteniéndose el producto J-V (5,5 g, rendimiento = 52%) en forma de sólido blanco.

Paso j06 (método 3):

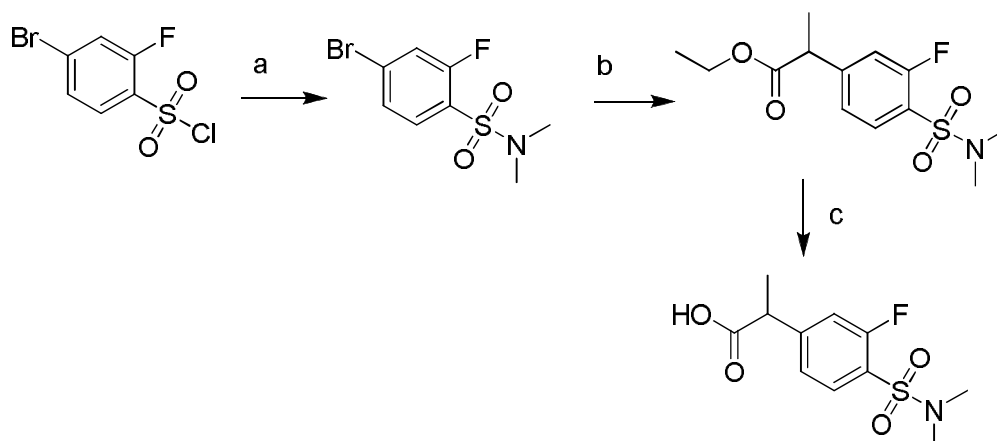
10 Se disuelve el carbonitrilo J-V (1 eq., 1 g) en una solución metanólica de amoníaco (150 ml, 1:1) y se hidrogena en un aparato H-Cube (10 bares, 80°C, 1 ml/min, 0.25 moles/l). Después de eliminar el disolvente con vacío se obtiene (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (II) en forma de sólido blanco (0,92 g, rendimiento = 91%).

5. Se efectúa la síntesis de los siguientes productos intermedios de manera similar con arreglo al procedimiento descrito en el anterior apartado 4:

(1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina
(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina

15 6. Obtención de ácidos seleccionados de fórmula general (III)

#### 6.1 Síntesis del ácido 2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorofenil)propanoico



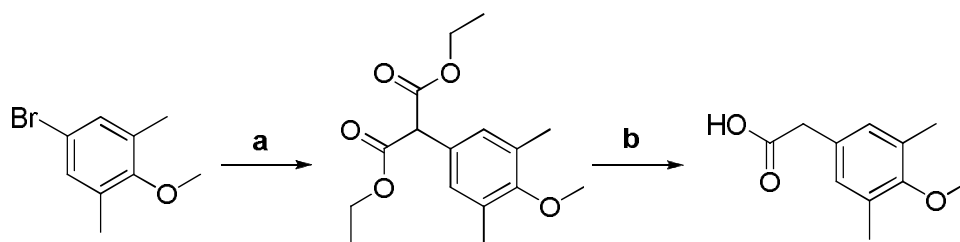
20 Paso a: se disuelve cloruro de 4-bromo-2-fluorobencenosulfonilo (9,15 mmol, 2,5 g) a temperatura ambiente en diclorometano (75 ml), se le añade dimetilamina (2 mol/l en MeOH) (18,3 mmol, 9,15 ml), se le añade piridina (32 mmol, 2,58 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla reaccionante se le añade agua (75 ml) y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (EE) (2 x 75 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Después de eliminar el disolvente con vacío se obtienen 2,51 g (rendimiento = 97%) del compuesto deseado.

25 Paso b: en atmósfera de gas inerte y a temperatura ambiente se disuelven el producto del paso a (8,9 mmol, 2,5 g) y 2-cloropropionato de etilo (11,5 mmol, 1,57 g) en DMF (15 ml). A continuación se añaden manganeso (17,7 mmol, 0,974 g), dibromuro de (2,2'-bipiridina)-níquel (II) (0,62 mmol, 0,231 g) y TFA (0,23 mmol, 18 µl) y se agita a 50°C durante 48 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se hidroliza con HCl 1N (25 ml) y se extrae la mezcla con dietil éter (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (25 ml) y una solución acuosa sat. de NaCl (25 ml) y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/MeOH = 15:1), obteniéndose el compuesto deseado.

30 Paso c: se disuelve el producto del paso b (5,9 mmol, 1,8 g) en una mezcla de THF-agua (15 ml, 2:1), se añade LiOH (17,8 mmol, 0,414 g) y se calienta la mezcla a reflujo durante 10 h. Se extrae la mezcla reaccionante con dietil éter (25 ml), se acidifica la fase acuosa a pH 2 con HCl 1N y se extrae con EE (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío hasta sequedad. Se obtiene ácido 2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorofenil)propanoico (C) con un rendimiento del 48% (0,78 g).

35

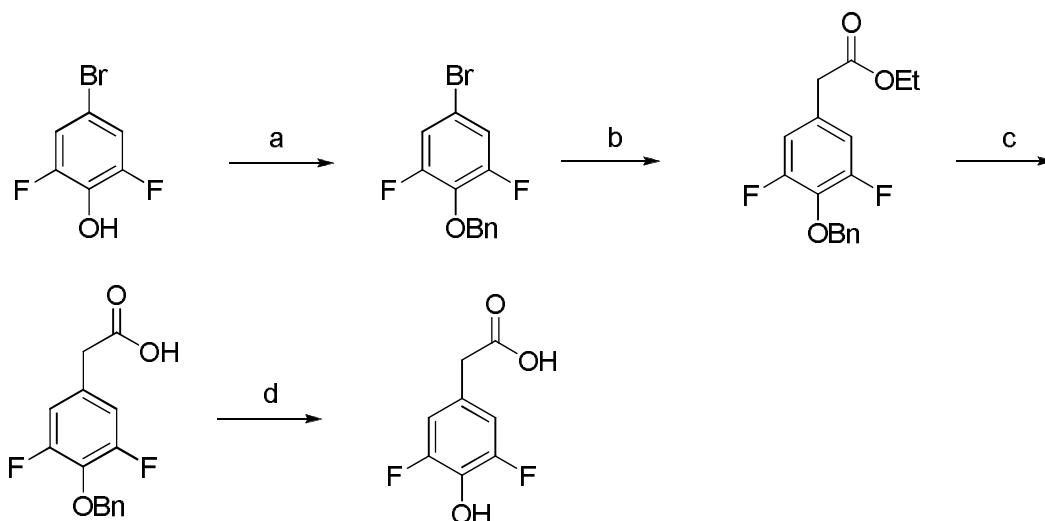
#### 6.2 Síntesis de ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acético



5 Paso a: se disuelven bromo-2,6-dimetilanisol (23,2 mmol, 5 g), CuBr (46,5 mmol, 6,67 g) y malonato de dietilo (46,5 mmol, 7,09 ml) en 1,4-dioxano (30 ml). Se añade lentamente a temperatura ambiente y con agitación NaH (al 60% en aceite mineral) (51,1 mmol, 1,225 g) y se agita a 100°C durante 10 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se separa por filtración un sólido marrón y se concentra con vacío el líquido filtrado. Por purificación mediante cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, EE/ciclohexano = 1:2) se obtienen 0,87 g (rendimiento = 13%) de malonato de dietilo.

10 Paso b: se disuelve el malonato de dietilo obtenido (0,34 mmol, 0,1 g) en NaOH 2N/THF:H<sub>2</sub>O (1:1) (350 µl) y se calienta a reflujo durante 3 h. Se acidifica la mezcla reaccionante a pH 1 con HCl conc. y se agita a temperatura ambiente durante una hora más. Se ajusta la solución a pH 13 con NaOH 1N y se extrae con dietil éter (20 ml). Se ajusta la fase acuosa a pH 5 con HCl 1N y se extrae con EE (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de NaCl, se secan con sulfato magnésico y filtran. Después de eliminar el disolvente con vacío se obtienen 0,021 g (rendimiento = 32%) del ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acético deseado.

15 6.3 Síntesis de ácido 2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acético (empleado para la síntesis del ejemplo 147)



20 Paso a: en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con entrada de gas argón, se disuelve 4-bromo-2,6-difluorofenol (5 g, 23,92 mmol) en dimetilformamida (50 ml). Se añade carbonato potásico (5 g, 35,55 mmol) y se agita durante 10 minutos, después se añade bromuro de bencilo (4,5 g, 26,31 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (hexano, R<sub>f</sub>: 0,8). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (500 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, formándose el material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 5% en hexano), obteniéndose el compuesto puro (7 g, 95,8%).

25 Paso b: en un matraz de fondo redondo y dos bocas, de 50 ml, se introducen el producto del paso a) (2 g, 6,68 mmol), cloroacetato de etilo (1,06 g, 8,69 mmol) y dimetilformamida (14 ml). Se desgasifica el sistema, se rellena con argón y después se añaden el Mn (735 mg, 13,36 mmol) y NiBr<sub>2</sub>.bipir (202 mg, 0,53 mmol). Finalmente se añade ácido trifluoroacético (14 µl) y se desgasifica la mezcla reaccionante y se rellena con argón. Se calienta a 65°C durante una hora y media. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (acetato de etilo al 10% en hexano, R<sub>f</sub>: 0.4). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml) y HCl (4N, 0,5 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose el material en bruto que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose 700 mg de producto.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7,54 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

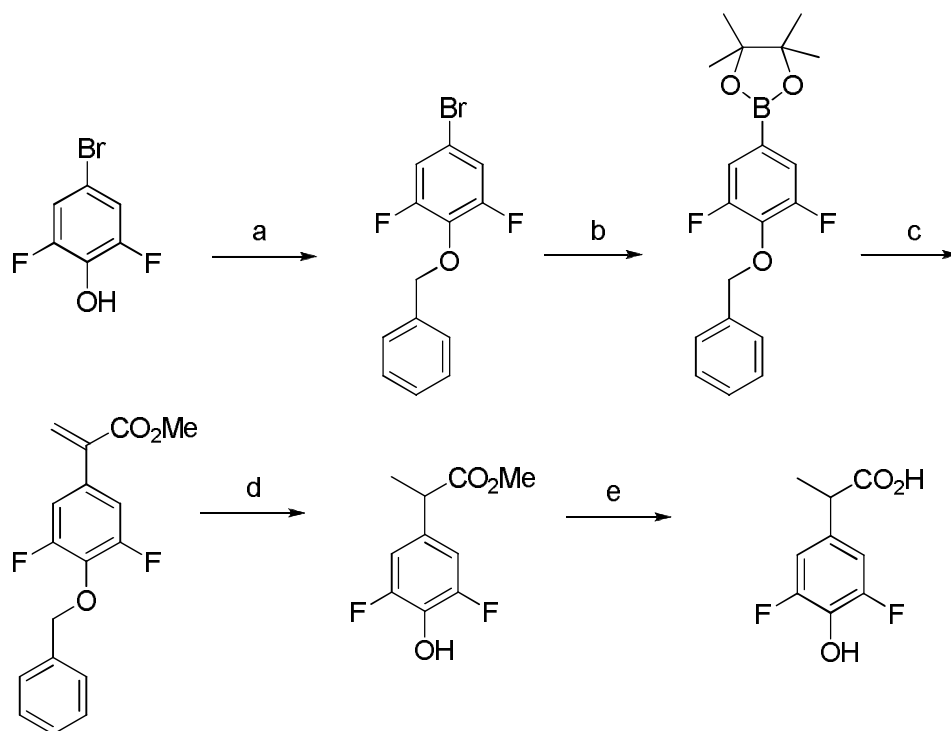
- 5 Paso c: se disuelve el producto del paso b) (700 mg, 2,6 mmol) en THF (4 ml). Se le añade LiOH (4 ml, 1M, 4 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (acetato de etilo al 60% en hexano, R<sub>f</sub>: 0,2). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (30 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 4N (pH ~ 2) y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose 500 mg de compuesto puro.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 12,45 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H).

- 10 Paso d: se disuelve el producto del paso c) (1,4 g, 5 mmol) en EtOH (14 ml). Se le añade paladio sobre carbono (140 mg, 10% de Pd) en atmósfera de argón. Se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 16 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,1). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con acetato de etilo y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado (800 mg, 84,5%).

- 15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 12,38 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H), 6,92 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), LC-EM [M-H]: 187.

#### 6.4 Síntesis de ácido 2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)propanoico (empleado para la síntesis del ejemplo 46)



- 20 Paso a: A una solución agitada de 4-bromo-2,6-difluorofenol (8 g, 38,27 mmol) en dimetilformamida (80 ml) se le añade carbonato potásico (7,9 g, 57,41 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade por goteo durante 10 minutos bromuro de bencilo (7,85 g, 45,93 mmol). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 10 h. Se le añade agua (800 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran, formándose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 5% en hexano), obteniéndose el compuesto (10,2 g, 87,8%).

- 25 Paso b: A una solución agitada del producto del paso a) (5 g, 16,72 mmol) en tolueno (120 ml) se le añade bis(pinacolato)diboro (5 g, 19,68 mmol) y se desoxigena dos veces. Se le añaden simultáneamente fenóxido potásico (3,3 g, 24,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,35 g, 0,49 mmol) y PPh<sub>3</sub> (0,26 g, 0,98 mmol) y se vuelve a desoxigenar con argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se mantiene la misma temperatura durante 12 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se recoge el líquido filtrado en acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica final con sulfato magnésico anhidro y se concentra, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 3% en hexano), obteniéndose el compuesto (3,0 g, 51,9%).

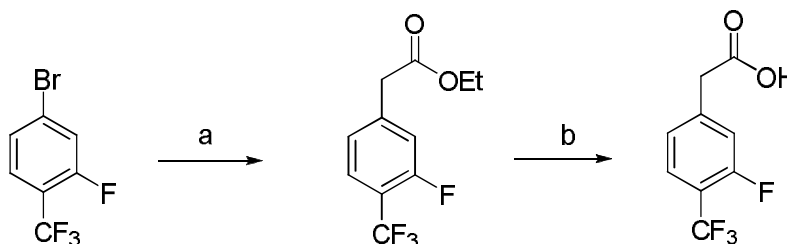
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7,35- 7,42 (m, 6H), 7,24 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 1,27 (s, 12H).

5 Paso c: a una solución agitada del producto del paso b) (2,5 g, 7,22 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno y EtOH (20 ml) se le añade el compuesto 4 (2,53 g, 10,83 mmol) y se desoxigena dos veces. Se añaden simultáneamente PdCl<sub>2</sub> (dppf) (264 mg, 0,36 mmol) y una solución 2M de carbonato sódico (7,2 ml) y finalmente se calienta a 90°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose el compuesto puro (1,2 g, 54,5%).  
RMN-H<sup>1</sup> (dmsó-d<sub>6</sub>, 400 mhz): δ = 7,35-7,44 (m, 5h), 7,27 (d, 2h), 6,2 (s, 1h), 6,14(s, 1h), 5,19 (s, 2h), 3,7 (s, 3h).

10 Paso d: se disuelve el producto del paso c) (2,5 g, 8,21 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y se introduce en un frasco de hidrogenación Parr, después se añade paladio sobre carbono (300 mg, 10% de Pd) y se hidrogena con una presión de 50 psi durante 10 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, formándose el compuesto en bruto (1,6 g, 90%).  
RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,08 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,70-3,76 (q, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

15 Paso e: A una solución agitada del producto del paso d) (2,0 g, 9,25 mmol) en THF (19 ml) se le añade una solución acuosa de LiOH (1M, 19 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se evapora el disolvente orgánico y se añade agua (50 ml) al residuo. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 1N hasta pH 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas,  
20 se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, obteniéndose el producto deseado (1,7 g, 91%).  
RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 12,3 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,58-3,61 (q, 1H), 1,30 (d, 3H), CG-EM (m/z) [M-H]: 201.

#### 6.5 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)acético (empleado para la síntesis del ejemplo 140)



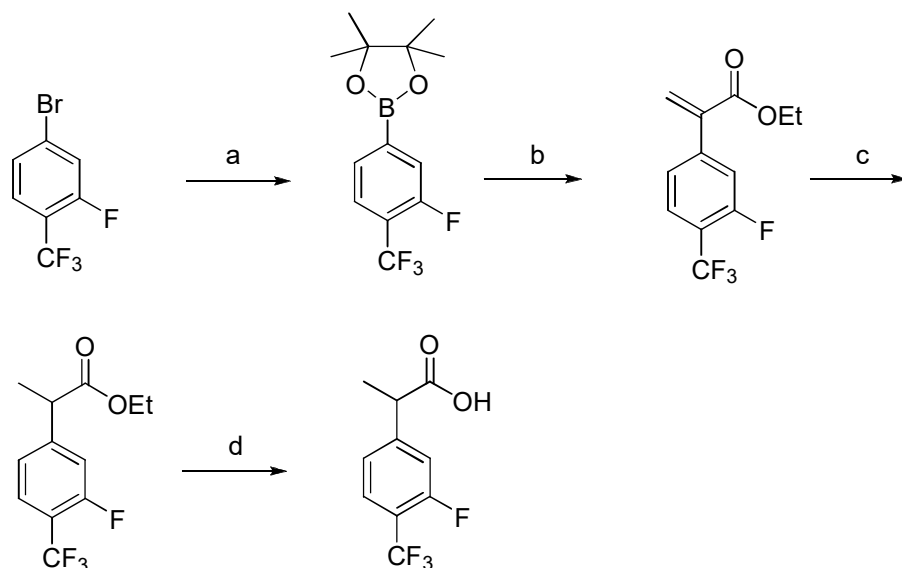
25 Paso a: en un matraz de fondo redondo y dos bocas de 50 ml, se introducen 4-bromo-2-fluor-1-(trifluorometil)benzeno (0,5 g, 2,05 mmol), cloroacetato de etilo (328 mg, 2,67 mmol) y dimetilformamida (4 ml). Se desgasifica el sistema y se rellena con argón. Después se añade Mn (225 mg, 4,1 mmol) y NiBr<sub>2</sub>.bipir (62 mg, 0,16 mmol). Finalmente se añade TFA (4,1 μl) y se desgasifica la mezcla reaccionante y se rellena con argón. Se calienta a 65°C durante una hora. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida  
30 es completa (acetato de etilo al 10% en hexano, Rf: 0,2). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml) y HCl (4N, 0,5 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose el material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el compuesto puro (490 mg, 27%).

35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 7,54 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

Paso b: se disuelve el producto del paso a) (1,48 g, 6 mmol) en THF (9 ml). Se le añade LiOH (9 ml, 1M, 9 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (acetato de etilo al 60% en hexano, Rf: 0,2). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl  
40 4N (pH ~ 2) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado (1,2 g, 94%).

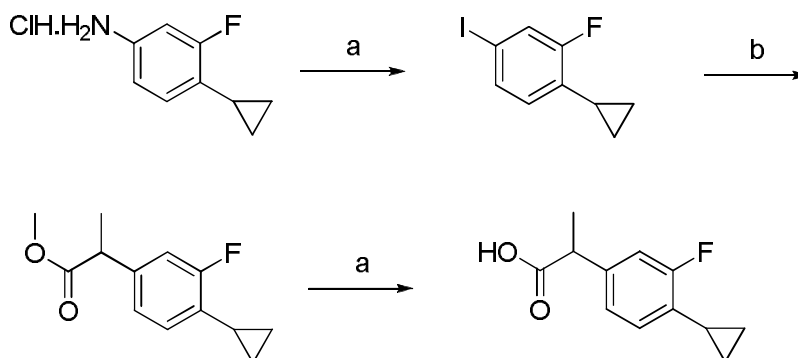
RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 12,58 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,74 (s, 2H), LC-EM [M-H-CO<sub>2</sub>]: 177.

45 6.6 Síntesis de ácido 2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanoico (empleado para la síntesis del ejemplo 141)



- 5 Paso a: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluor-1-(trifluorometil)benzeno (5 g, 20,57 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añade bis(pinacolato)diboro (5,2 g, 20,57 mmol) y se desoxigena dos veces. Se le añaden acetato potásico (6,05 g, 61,72 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,43 g, 0,61 mmol) y se desoxigenan otra vez. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 12 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica final con sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-20 mesh, eluyente: acetato de etilo al 5% en hexano), obteniéndose el compuesto (4 g, 67%).
- 10 Paso b: a una solución agitada del producto del paso a) (4 g, 13,78 mmol) en tolueno (50 ml) se le añade el 2-(tri-fluorometilsulfonyloxi)acrilato de etilo (4,1 g, 17,92 mmol) y se desoxigena dos veces. Se añade  $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$  (0,8 g, 0,68 mmol) y se desoxigena otra vez. se añade una solución 2M de carbonato sódico (16 ml) y se calienta a 60°C durante 10 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a sequedad, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose 1,8 g del compuesto puro. (52,6%).  
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7,78 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).
- 15 Paso c: se disuelve el producto del paso b) (1,8 g, 7,62 mmol) en (20 ml) en acetato de etilo, se introduce en un matraz de hidrogenación Parr, se añade el paladio sobre carbono (180 mg, 10% de Pd) y se hidrogena con una presión de 50 psi durante 10 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, obteniéndose 1,7 g del compuesto en bruto (94%).  
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7,73 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,99 (q, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).
- 20 Paso d: A una solución agitada del producto del paso c) (1,7 g, 6,79 mmol) en THF (12 ml) se le añade una solución 1M de LiOH (12 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se evapora el disolvente orgánico y se añade agua (50 ml) al residuo. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 1N hasta pH 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto (1,3 g, 81%).  
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 12,59 (bs, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,86 (q, 1H), 1,40 (d, 3H), CG-EM (m/z): 236.

6.7 Síntesis de ácido 2-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)propanoico (empleado para la síntesis del ejemplo 125)

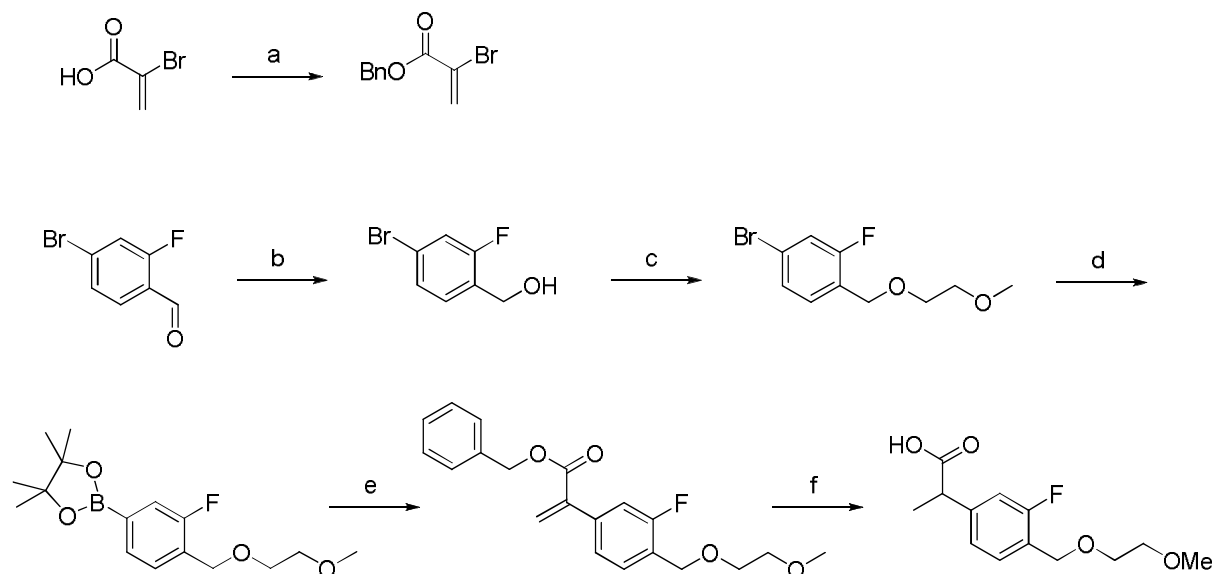


Paso a: a una suspensión de yoduro potásico (9 g, 94,42 mmol) y nitrito de isoamilo (4,89 ml, 36,34 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añade a 0°C una solución de clorhidrato de 4-ciclopropil-3-fluoranilina (3,4 g, 18,18 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 h. Se evapora el acetonitrilo, se diluye el residuo resultante con acetato de etilo (250 ml), se lava con agua (2 × 100 ml), una solución de salmuera (50 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente éter de petróleo, obteniéndose un líquido amarillo (4,1 g, 57,6%).

Paso b: se desgasifica con argón una solución del producto del paso a) (1,9 g, 7,25 mmol) y 2-bromopropanoato de metilo (2,22 ml, 18,12 mmol) en dimetilformamida (20 ml), se le añade a temperatura ambiente 2,2'-bipiridilo (0,113 g, 0,723 mmol), NiBr<sub>2</sub> (158 mg, 0,723 mmol), Mn en polvo (796 mg, 14,49 mmol), TFA (cantidad catalítica) y se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter (200 ml), se lava con agua (100 ml), una solución de salmuera (30 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, obteniéndose el producto en forma de líquido amarillo pálido (520 mg, 32%).

Paso c: a una solución del producto del paso b) (1,2 g, 5,4 mmol) en MeOH (3 ml) se le añaden a temperatura ambiente THF (6 ml), H<sub>2</sub>O (6 ml) y LiOH·H<sub>2</sub>O (900 mg, 21,61 mmol) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se diluye la fase acuosa residual con agua (75 ml) y se lava con acetato de etilo (50 ml) para eliminar las impurezas. Se acidifica la fase acuosa (pH=4) con HCl acuoso 1N (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 × 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de salmuera (15 ml), se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo pálido (650 mg, 58%).

#### 6.8 Síntesis de ácido 2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)propanoico (empleado para la síntesis del ejemplo 142)



5 Paso a: se agita a 80°C durante 3 h una suspensión de ácido 2-bromoacrílico (10 g, 66,66 mmol), BnBr (9 ml, 73,72 mmol) y carbonato potásico (18 g, 133,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) hasta que los reactivos se consumen por completo. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, obteniéndose un líquido amarillo (10 g, 62,8%).

10 Paso b: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (15 g, 79,36 mmol) en MeOH (100 ml) se le añade entre 0°C y -5°C NaBH<sub>4</sub> (6,0 g, 158,73 mmol) en porciones iguales y se agita a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con agua enfriada con hielo (100 ml) y se concentra a presión reducida. Se extrae el residuo acuoso resultante con acetato de etilo (2×200 ml), se lava la fase de acetato de etilo con una solución de salmuera (50 ml), se seca con NaSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro (15 g, 99%).

15 Paso c: a una solución agitada del producto del paso b) (10 g, 49,02 mmol) en THF (250 ml) se le añade lentamente, en porciones, a 0°C, NaH al 60% (2,93 g, 73,53 mmol). Después de la adición se calienta la suspensión a 50°C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente, se le añade 1-bromo-2-metoxietano (5 ml, 53,92 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua enfriada con hielo (100 ml) y se concentra a presión reducida. Se extrae el residuo acuoso resultante con acetato de etilo (2×150 ml), se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con una solución de salmuera (50 ml), se secan con NaSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, obteniéndose el producto en forma de líquido amarillo (6 g, 47%).

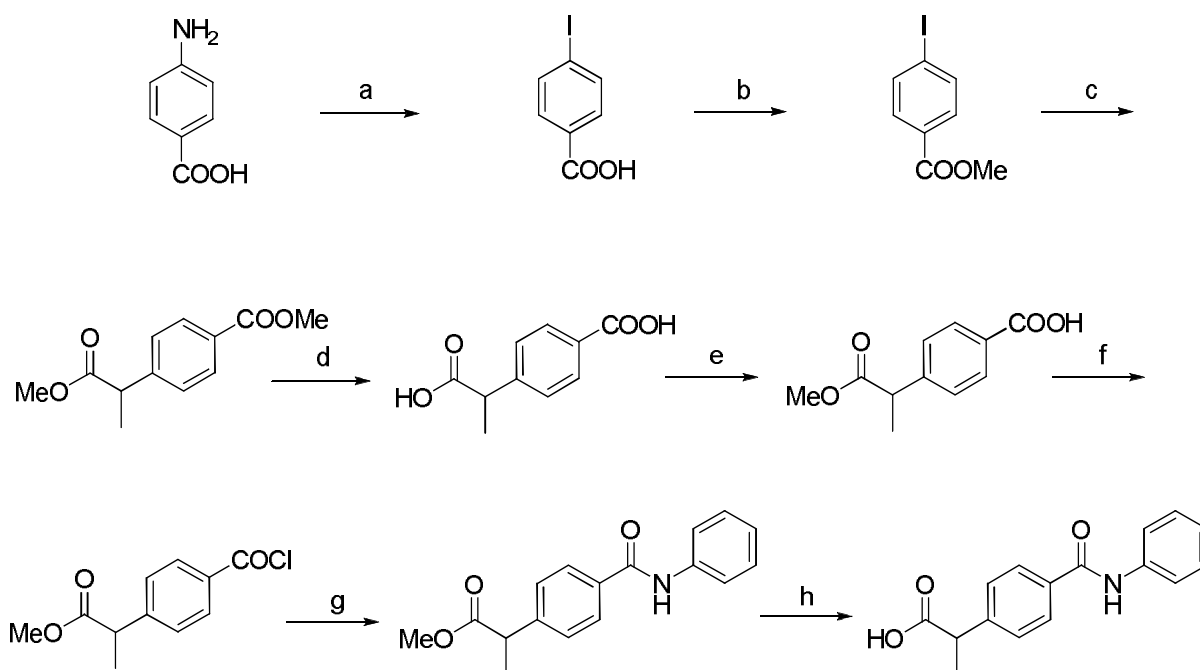
20 Paso d: se desoxigena purgando con una corriente de argón durante 30 minutos una suspensión agitada del producto del paso c) (6 g, 22,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,8 g, 22,8 mmol) y acetato potásico (6,7 g, 68,4 mmol) en THF (50 ml) y se le añade Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36,5 mg, 0,228 mmol), se continúa la purga durante 10 minutos más. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, obteniéndose el producto en forma de aceite amarillo pálido (5 g, 61,7%).

30 Paso e: se desoxigena purgando con argón a temperatura ambiente durante 30 minutos una suspensión del producto del paso d) (5 g, 16,129 mmol) y carbonato de cesio (15,7 g, 48,38 mmol) en dimetilformamida (50 ml). Se añade Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (657 mg, 0,806 mmol) y se continúa la purga. Pasados 10 minutos se añade el producto del paso a) (4,6 g, 19,35 mmol) y se agita a 100°C durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (200 ml), se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (2×25). Se lava el líquido filtrado con agua (2×100 ml), con salmuera (50 ml), se seca con NaSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, obteniéndose el producto en forma de aceite marrón pálido (1,4 g, 25%).

40 Paso f: se hidrogena (presión de balón) a temperatura ambiente durante 1 h una suspensión del producto del paso e) (2,8 g, 8,139 mmol) con Pd al 10% sobre C (300 mg) en MeOH (20 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con MeOH (2x15 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 30% en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,2 g, 57,7%).

#### 6.9 Síntesis de ácido 2-(4-(fenilcarbamoil)fenil)propanoico (empleado para la síntesis del ejemplo 143)





Paso a: se vierte una solución de ácido sulfúrico (118 ml) en agua (500 ml) sobre ácido 4-aminobenzoico (150 g, 1094 mmol) y se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos. Después se añade por goteo a 0°C durante 2 h una solución de nitrito sódico (98,1 g, 1.420 mmol, 1,3 eq.) en agua (500 ml) y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 h. En otro matraz de fondo redondo se vierte una solución de ácido sulfúrico (118 ml) en agua (500 ml) sobre yoduro potásico (253,3 g, 1.520 mmol, 1,4 eq.) y se agita la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añade por goteo a 0°C durante 2 h la solución de diazonio preparada antes. Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a 0°C durante 1 h y después a 40°C durante 1 h más. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano,  $R_f \sim 0,1$ ). Una vez finalizada la reacción, se añade agua enfriada con hielo (500 ml) y se filtra la mezcla. Se lava el residuo con una solución de tiosulfato sódico (2x 100 ml) y se seca, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color marrón oscuro (125 g, en bruto).

Paso b: a una solución del producto en bruto del paso a) (125 g) en acetona (800 ml) se le añade el carbonato potásico (103 g, 750 mmol, 1,5 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante algún tiempo. Se añade por goteo durante 30 minutos DMS (76,2 g, 600 mmol, 1,2 eq.) recogido en acetona (500 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 8 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano,  $R_f \sim 0,6$ ). Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava con acetona (100 ml). Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, se recoge el residuo en diclorometano (250 ml) y se lava con agua fría (2x100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (60 g, 45%).

Paso c: a una solución del producto del paso b) (10 g, 39 mmol) en dimetilformamida (150 ml, 15 veces) se le añade 2-cloropropionato (14 g, 110 mmol, 3 eq.) y se agita la mezcla durante 30 minutos haciendo burbujear nitrógeno a través de ella. Se añade manganeso (4,2 g, 70 mmol, 2 eq.) y se agita la mezcla en atmósfera de  $N_2$  durante 30 minutos. Se añade  $NiBr_2 \cdot bipyridina$  (1,42 g, 2,6 mmol, 0,07 eq.) y se agita en atmósfera de  $N_2$  durante 30 minutos. Después se añaden 15 – 20 gotas de TFA y se agita la mezcla durante 1 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,4$ ). Una vez finalizada la reacción, se añade agua (30 ml) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y se lava el lecho con hexano (2 x 50 ml). Se extrae el líquido filtrado con hexano (4 x 100 ml) y se extrae la fase acuosa resultante con hexano (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 3% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color rojo (6 g, 70%).

Paso d: a una solución agitada del producto del paso c) (6 g, 27 mmol) en MeOH (60 ml, 10 veces) se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidróxido sódico (2,7 g, 67 mmol, 2,5 eq.) en agua (60 ml, 10 veces). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano,  $R_f \sim 0,1$ ). Dado que la reacción no se ha completado, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 5 h más. Se controla de nuevo

por CCF y se confirma que el material de partida se ha consumido. Se elimina por completo el metanol por destilación y se enfría el residuo a 0°C. Se acidifica la mezcla a pH~2 con una solución 6N de HCl y se filtra el sólido precipitado. Se disuelve el sólido resultante en acetato de etilo (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (4,5 g, 86%).

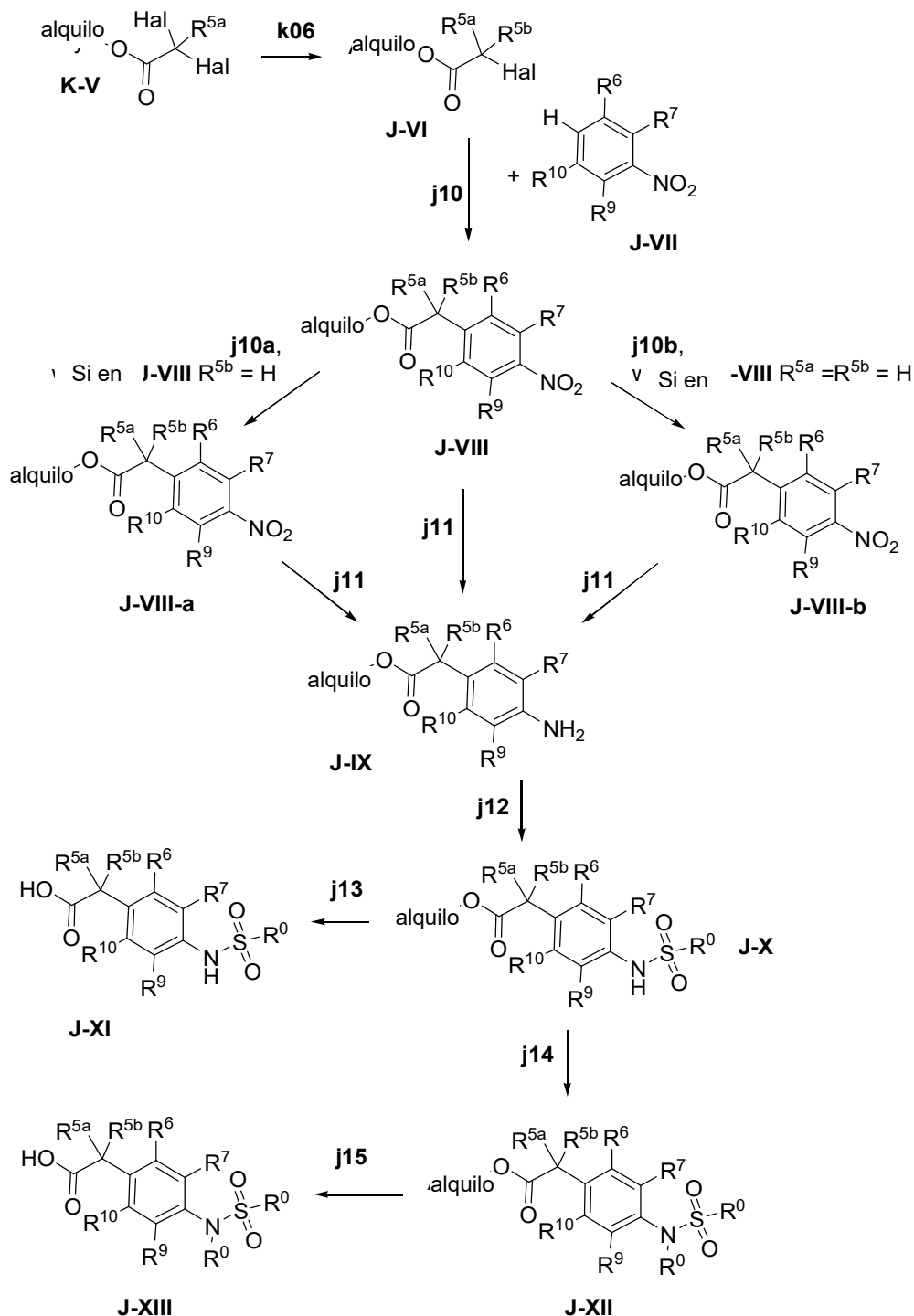
- 5 Paso d: a una solución agitada del producto del paso d) (2,5 g, 12 mmol) en MeOH seco (25 ml, 10 veces) se le añade por goteo el cloruro de TMS (1,39 g (1,64 ml), 12 mmol, 1 eq.) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano, Rf ~ 0,4). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con una disolución de bicarbonato sódico (2
- 10 × 50 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y después con hexano (50 ml). Se enfría la fase acuosa a 0°C, se acidifica a pH~2 con una solución 6N de HCl y se filtra el sólido precipitado. Se disuelve el sólido resultante en acetato de etilo (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (1,54 g, 61%).

- 15 Paso f-g: A una solución agitada del producto del paso e) (2,3 g, 10 mmol) en diclorometano (23 ml) se le añaden a temperatura ambiente cloruro de oxalilo (2,08 g (1,44 ml), 16 mmol, 1,5 eq.) y después una cantidad catalítica de dimetilformamida. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5% en hexano, Rf ~ 0.7). Dado que la reacción no se ha completado, se calienta la mezcla reaccionante a 40°C y se agita a la misma temperatura durante 1 h. Se controla de nuevo por CCF y se confirma que el material de partida se ha consumido. Se destila
- 20 por completo el diclorometano a presión reducida. En otro matraz de fondo redondo, se añade TEA (3,2 g (2,5 ml), 25 mmol, 2,5 eq.) a una solución de anilina (0.83 g, 9 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se recoge el cloruro de ácido recién preparado en diclorometano (13 ml), se añade por goteo a 0°C y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a 0°C durante 1 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5% en hexano, Rf ~ 0,3). Una vez finalizada la reacción,
- 25 se añade agua (10 ml) y se separan las fases formadas. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (3 g, 96%).

- Paso h: a una solución del producto del paso g) (3 g, 10 mmol) en THF (30 ml, 10 veces) se le añade agua (30 ml, 10 veces) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le añade (0,5 g, 21 mmol, 2 eq.) y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante
- 30 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5% en hexano, Rf ~ 0.1). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el THF a presión reducida. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y después con hexano (50 ml). Se enfría la fase acuosa a 0°C, se acidifica a pH~2 con una disolución 6N de HCl y se filtra el sólido precipitado. Se disuelve el sólido resultante en acetato de etilo (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco
- 35 mate (2,15 g, 75%).

*6.10 Esquema general de síntesis de ácidos 2-(4-sulfonamidofenil)propanoicos*

Esquema 2



5 En el paso j10 puede hacerse reaccionar el fenilo J-VII sustituido con nitro con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo mediante reacción de sustitución empleando un éster J-VI monohalogenado, con preferencia monoclorado o monobromado, eventualmente en presencia de una base, para formar el compuesto J-VIII.

10 Eventualmente puede obtenerse el éster monohalogenado, con preferencia monoclorado J-VI, en el que R<sup>5b</sup> ≠ H, en un paso previo k06 a partir de un éster de ácido carboxílico dihalogenado K-V, en el que el halógeno es con preferencia Br o Cl, con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos con el fin de introducir el resto R<sup>5b</sup> (R<sup>5b</sup> ≠ H) en J-VI.

Si en el paso j10 se emplean compuestos J-VI en los que  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  son en cada caso H o en los que el sustituyente  $R^{5b} = H$ , entonces los grupos funcionales de las posiciones  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  o de la posición  $R^{5b}$  pueden introducirse en cada caso en un paso posterior de la serie de reacciones de la síntesis, por ejemplo después del paso j10 y antes del paso j11. En este caso se convierten los compuestos J-VIII en los que  $R^{5b} = H$  o los compuestos J-VIII en los que  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  son en cada caso  $\neq H$  en un paso posterior j10a o j10b, que se ejecuta en cada caso entre los pasos j10 y j11, en los compuestos J-VIII-a en los que  $R^{5b} \neq H$  o en los compuestos J-VIII-b en los que  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  son en cada caso  $\neq H$ . Después del paso j11, los compuestos J-VIII-a o J-VIII-b pueden seguir modificándose.

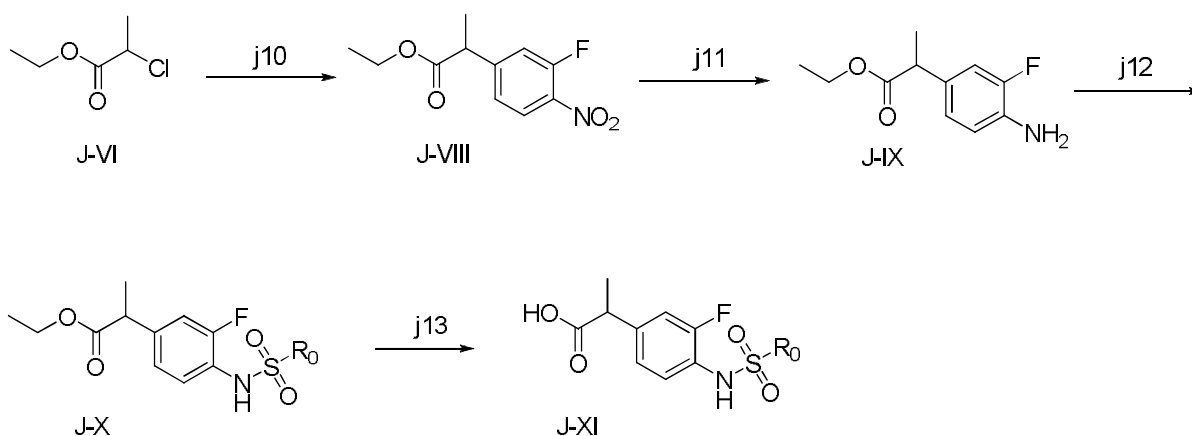
En el paso j11 puede transformarse el grupo funcional nitro del compuesto J-VIII (o J-VIII-a o J-VIII-b) con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, por ejemplo por hidrogenación con hidrógeno o por reducción con soluciones ácidas de sales metálicas, en un derivado anilina J-IX.

En el paso j12 puede convertirse el compuesto anilina J-IX con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos en el compuesto J-X, por ejemplo empleando un compuesto sulfonylo halogenado, con preferencia clorado, de fórmula  $R^0-S(=O)_2-Hal$ , con preferencia  $R^0-S(=O)_2-Cl$ , eventualmente en presencia de una base.

El compuesto J-X puede convertirse directamente en el paso j13 mediante la descomposición del grupo éster que los expertos ya conocen, por ejemplo empleando una base o un ácido, en el compuesto J-XI. Pero, como alternativa, el grupo funcional sulfonilamino del compuesto J-X puede en primer lugar sustituirse sobre N con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos en el paso j14 para formar el compuesto J-XII, por ejemplo empleando un haluro  $R^0-Hal$ , con preferencia un yoduro  $R^0-I$ , y efectuar la descomposición del éster, antes mencionada, que conduce al compuesto J-XIII después del paso j15.

Los métodos familiares para los expertos que permiten realizar los pasos de reacción de j10 a j15 y también el k06 se pueden encontrar en los manuales de química orgánica, por ejemplo J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 6ª edición, 2007, F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, partes A y B, Springer, 5ª edición, 2007), colectivo de autores: *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons. Además pueden editarse otros métodos y citas de la bibliografía técnica a partir de los bancos de datos corrientes, por ejemplo el banco de datos Reaxys<sup>®</sup> de la empresa Elsevier, Amsterdam, Holanda, o el banco de datos SciFinder<sup>®</sup> de la American Chemical Society, Washington, EE.UU.

#### 6.10.1 Síntesis de ácidos 2-(3-fluor-4-(sulfonamido)fenil)propanoicos



Paso j10: en atmósfera de nitrógeno se suspenden 3 equivalentes de tert-butoxido potásico en DMF y se enfrían a  $-40^\circ C$ . Manteniendo esta temperatura se añade una mezcla de o-fluoronitrobenzoceno (J-VII) (1 equivalente) y 2-cloropropionato de etilo (J-VI) (1,2 equivalentes) y se agita durante 10 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante a  $-40^\circ C$  con ácido acético y con agua. Se extrae la fase acuosa varias veces con EE al 20% en hexano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl y se secan con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía de columna ( $SiO_2$ , EE al 10% en hexano), obteniéndose el producto J-VIII.

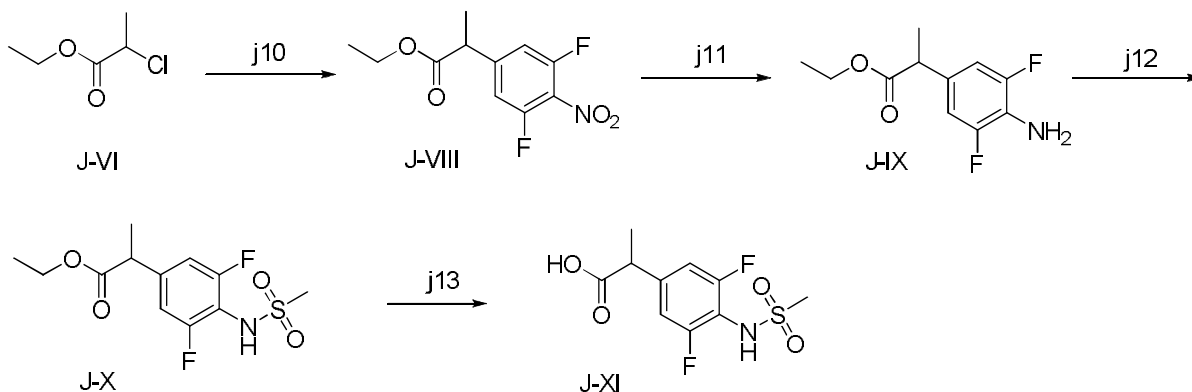
Paso j11: con presión de hidrógeno se hidrogena una suspensión del J-VIII (1 equivalente) y paladio al 10% sobre carbono activo en EtOH durante 1 h. Se filtra la suspensión, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía de columna ( $SiO_2$ , EE/hexano), obteniéndose el compuesto J-IX.

Paso j12: se deposita el J-IX (1 equivalente) sobre diclorometano y piridina y se enfrían a  $0^\circ C$ . Se añaden por goteo a  $0^\circ C$  los compuestos de la fórmula general  $Cl-S(=O)_2-R^0$  (1,5 equivalentes) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfría la mezcla de nuevo a  $0^\circ C$  y se acidifica a pH 3 con una disolución acuosa 4N de HCl. Se extrae la fase orgánica varias veces con diclorometano. Se reúnen las

fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, EE/hexano) se obtiene el producto deseado J-X.

- 5 Paso j13: se disuelve 1 equivalente de J-X en una mezcla 2:1 de THF/agua y se agita durante 15 minutos. A esta solución se le añaden 3 equivalentes de LiOH disuelto también de una mezcla 2:1 de THF/agua y se agita la suspensión a 45°C durante 2 h. Se enfría la fase acuosa, se ajusta a pH 1 con una solución acuosa 4N de HCl y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto J-XI.

#### 6.10.2 Síntesis del ácido 2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoico



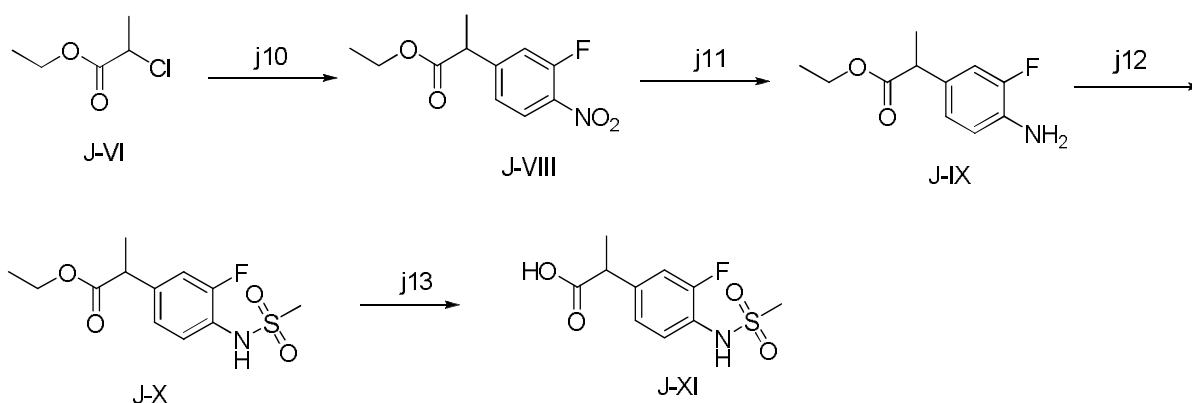
- 15 Paso j10: se disuelve KOtBu (31,85 mmol, 3,57 g) en DMF (30 ml) y se enfría a -45°C. A la solución mantenida a -40°C se le añade lentamente por goteo una mezcla de 2-cloropropionato de etilo (15,9 mmol, 2 ml) y 1,3-difluor-2-nitrobenzo (15,7 mmol, 2,5 g) y una vez finalizada la adición se agita durante 1 h. Para la separación se ajusta la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl al 16% y se diluye con agua (150 ml). Se extrae la mezcla con EE (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y una solución sat. de NaCl (2 x 50 ml) y se secan con sulfato magnésico. Después de eliminar el disolvente con vacío se obtiene el producto en forma de aceite (4,12 g, rendimiento = 99%).

- 20 Paso j11: se disuelve propionato de difluoronitrofenilo (10 mmol, 2,59 g) en EtOH/EE (200 ml, 1: 1) y se hidrogena en un aparato H-Cube (1 bar, 25°C, 1 ml/min, 0,25 mol/l). Después de eliminar el disolvente con vacío se obtiene el propionato de difluoroaminofenilo en forma de aceite (2,27 g, rendimiento = 99%).

- 25 Paso j12: se disuelve propionato de difluoroaminofenilo (5 mmol, 1,15 g) en piridina (4 ml), en atmósfera de gas inerte se enfría a 0°C y se le añade por goteo cloruro de metanosulfonilo (7,5 mmol, 582 µl). Después de agitar a 0°C durante una hora enfriando con hielo, se añade a la mezcla reaccionante agua (25 ml), se ajusta el pH a 1 con HCl al 16% y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, ciclohexano/EE = 2:1) se obtienen 0,458 g de producto (rendimiento = 28%).

- 30 Paso j13: se disuelve el producto de la mesilación (1,46 mmol, 0,45 g) en THF/Agua (5 ml, 2:1), se le añade LiOH (4,39 mmol, 0,105 g) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 12 h. A la mezcla reaccionante se le añaden agua (25 ml) y dietil éter (25 ml). Una vez separadas las fases se acidifica la fase acuosa a pH 2 con HCl y se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se obtiene el producto en forma de sólido blanco (0,402 g, rendimiento = 98%).

#### 6.10.3 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonilamino)fenil)propanoico



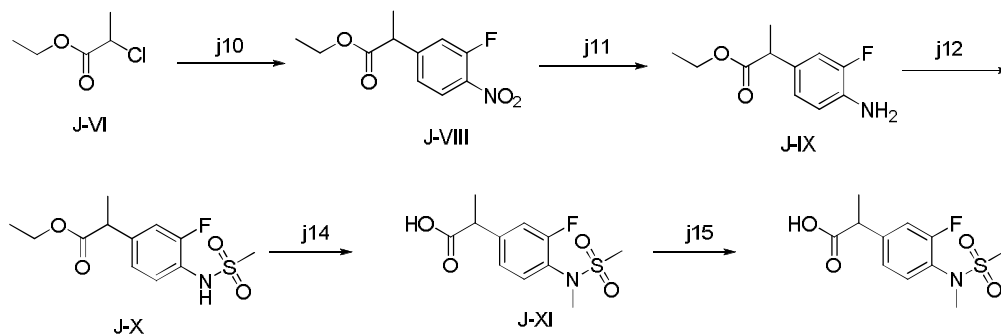
Paso j10: en atmósfera de nitrógeno se deposita en el reactor tert-butóxido potásico (1.000 g, 8,93 moles), se le añaden 4 l de DMF y se enfría la suspensión resultante a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Manteniendo esta temperatura se añade una mezcla de *o*-fluoronitrobenceno (420 g, 2,97 mol) y 2-cloropropionato de etilo (488 g, 3,57 mol) y se agita durante 10 minutos. Se trata la mezcla reaccionante a  $-40^{\circ}\text{C}$  con HOAc y se diluye con 30 l de agua. Se extrae la fase acuosa varias veces con EE al 20% en hexano (3 x 15 l), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (4 x 10 l) y una solución acuosa sat. de NaCl (10 l) y se secan con  $\text{MgSO}_4$ . Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, eluyente: EE al 10% en hexano), obteniéndose 483 g del nitroéster (67,3%). RMN- $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  [ppm] = 8,01 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 4,06-4,19 (m, 2H), 3,76 (q, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,22 (t, 3H). HPLC cualitativo: 97%.

Paso j11: en atmósfera de nitrógeno, en un aparato de hidrogenación Parr de 2 l se introducen el nitroéster (250 g, 0,248 moles) y MeOH (1,1 l) y después paladio al 10% sobre carbono activo (10 g), se hace un barrido con nitrógeno y se hidrogenan con una presión de hidrógeno de 45 psi a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava con 1 l de MeOH. Se concentra la fase orgánica, formándose un líquido marrón, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 10% en hexano). Se obtienen 118,8 g del aminoéster (54,24%). RMN- $\text{H}^1$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 6,88 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,55-3,60 (q, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,15 (t, 3H). HPLC cualitativo: 99%.

Paso j12: se deposita el aminoéster (110 g, 0,52 mol) sobre 900 ml de diclorometano y piridina (63 ml, 0,78 mol) y se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añade por goteo a  $0^{\circ}\text{C}$  cloruro de metanosulfonilo (44,4 ml, 0,57 mol) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfría la mezcla de nuevo a  $0^{\circ}\text{C}$  y se acidifica a pH 3 con HCl 4 N. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano (3 x 600 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 1 l) y una solución acuosa sat. de NaCl (1 x 1 l), se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 15% en hexano) se obtienen 85,8 g de producto (56,9%). RMN- $\text{H}^1$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7,33 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,80 (q, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,13 (t, 3H). HPLC cualitativo: 99%.

El paso j13 se efectúa del modo descrito en el apartado 6.10.2.

#### 6.10.4 Síntesis del ácido *N*-metil-2-(3-fluor-(4-metilsulfonilamino)fenil)propanoico



Se efectúan los pasos de j10 a j12 del modo descrito en el apartado 6.10.3.

Paso j14: a una suspensión de 1,25 equivalentes de NaH (al 60%) en DMF se le añade 1 equivalente de 2-[3-fluor-4(metilsulfonilamino)fenil]propanoato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla reaccionante se le añaden en porciones 3,75 equivalentes de yoduro de metilo, se agita a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 h y se enfría lentamente a temperatura ambiente. Se añade agua, se extrae la mezcla reaccionante

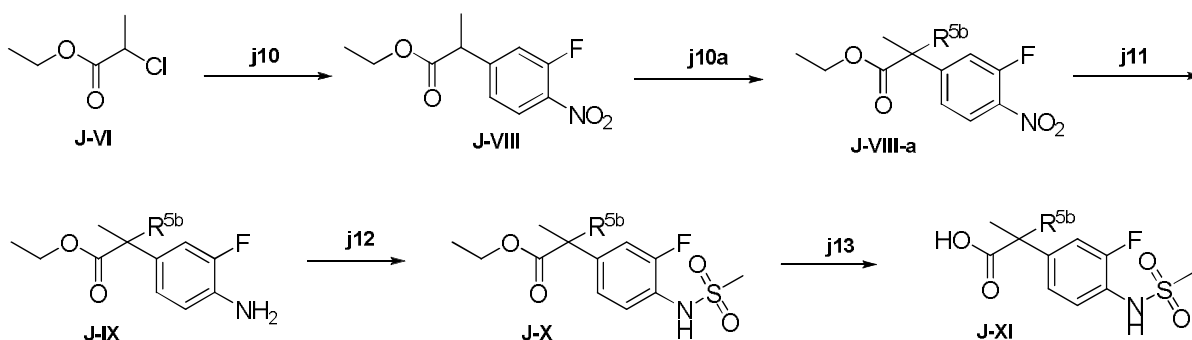
dos veces con EE, se reúnen las fases orgánicas, se lavan varias veces con una solución acuosa sat. de NaCl, se secan  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se emplea el producto en bruto J-XI directamente para el paso j15.

- 5 Paso j15: se disuelve 1 equivalente del J-XI en una mezcla 2:1 de THF/agua y se agita durante 15 minutos. A esta solución se le añaden 3 equivalentes de LiOH también disuelto en una mezcla 2:1 de THF/agua y se agita a  $45^\circ\text{C}$  durante 2 h. Enfriando se ajusta la fase acuosa a un pH de 1 con HCl 4N y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran a presión reducida.

### 6.11 Síntesis de otros ácidos 2-(3-fluor-(4-metilsulfonilamido)fenil)propanoicos y -acéticos

#### 6.11.1 Ácidos en donde $R^{5b}$ = alquilo( $C_{1-10}$ ) (con preferencia $\text{CH}_3$ , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ , $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ )

- 10 Se introduce el sustituyente  $R^{5b}$  con arreglo al esquema 2 en un paso de reacción j10a intercalado entre j10 y j11.

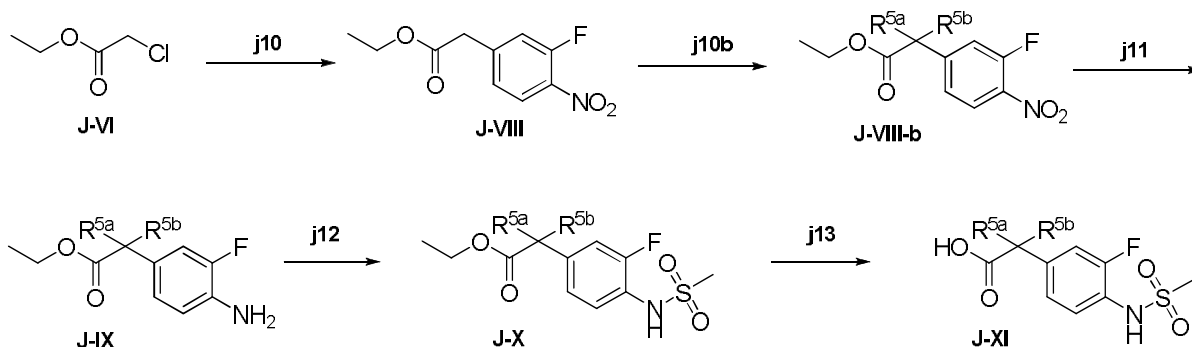


Los pasos j10 y de j11 a j13 se efectúan del modo descrito anteriormente.

- 15 Paso j10a: a una solución del J-VIII (1 equivalente) y NaH (0,6 equivalentes) en DMF se le añaden lentamente por goteo a  $0^\circ\text{C}$  0,75 equivalentes de yoduro de alquilo ( $R^{5b}$ -I) y se agita la mezcla reaccionante durante unos 10 minutos. Después se trata la mezcla reaccionante con una solución 1N de HCl, se diluye con agua y se extrae varias veces con dietil éter. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una disolución acuosa sat. de NaCl, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 10 – 20% en hexano), obteniéndose el producto J-VIII-a.

- 20 6.11.2 Ácidos donde  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo( $C_{3-10}$ )

Se introducen los sustituyentes  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  con arreglo al esquema 2 en un paso de reacción j10b intercalado entre j10 y j11.

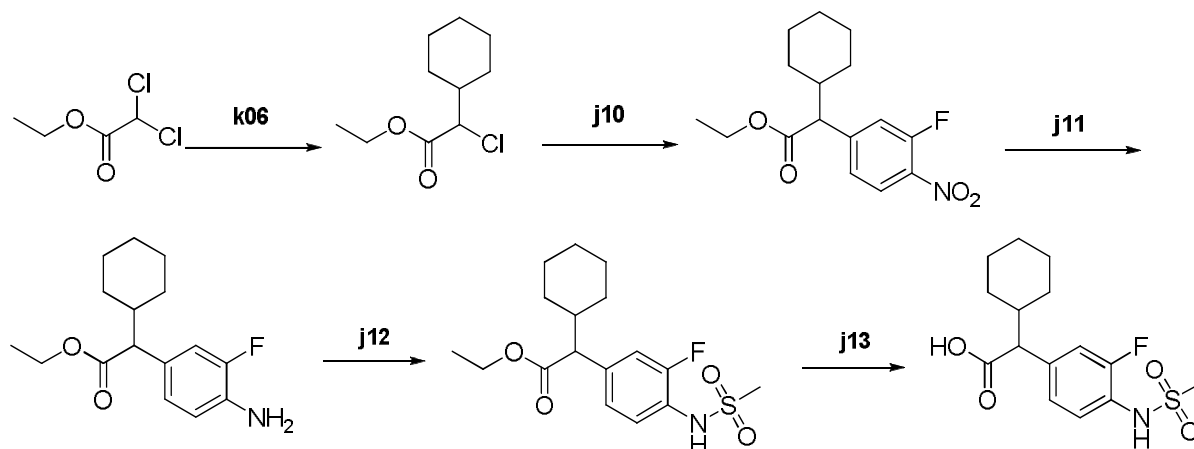


- 25 Paso j10: A  $0^\circ\text{C}$ , a una solución de ácido nítrico (1 equivalente) se le añade por goteo una mezcla de acetato de 3-fluorofenilo (1 equivalente) y ácido sulfúrico (0,261 equivalentes) y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua-hielo y se extrae varias veces con EE. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía de columna (eluyente: EE/ hexano), obteniéndose el compuesto J-VIII.

- 30 Paso j10b: Al J-VIII disuelto en THF seco (1 equivalente) se le añade lentamente el NaH (10 equivalentes), se agita durante 10 minutos y después se le añade el correspondiente compuesto 1,1-dihaloalquilo, con preferencia un compuesto dibromoalquilo (5 equivalentes). En 30 minutos se calienta a temperatura ambiente y se trata con una solución acuosa sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash (eluyente: EE/ hexano), obteniéndose el compuesto J-VIII-b.

Se efectúan los pasos de j11 a j13 del modo descrito anteriormente.

### 6.11.3 Síntesis del ácido 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acético



Paso k06: 2-cloro-2-ciclohexilacetato de etilo

- 5 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente se mezclan 170 ml de THF seco y 100 ml de un complejo 1M de  $\text{BH}_3$ -THF (100 mmol). En 5 minutos se añaden por goteo a esta mezcla 12,3 ml del cis-1,5-ciclooctadieno (100 mmol), con lo cual la temperatura sube a 45°C. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 1,5 h, se enfría de nuevo a 45°C, se le añaden 10,1 ml de ciclohexeno (100 mmol) y se agita a 45°C durante 2 h más. Se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo, se le añaden 12,2 ml de dicloroacetato de etilo (100 mmol) en 50 ml de tert-butanol, se agita durante 15 minutos y en otros 15 minutos se le añade por goteo una solución 1M de tert-butilato potásico (100 mmol, 100 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos más, se le añaden 33 ml de una solución 3M de acetato sódico (100 mmol) y se le añaden cuidadosamente por goteo 22,5 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (750 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se satura con NaCl, se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. Se lava el residuo sólido con tert-BME, ciclohexano-tert-BME (9:1), tert-BME y EE, obteniéndose 7,6 g (37,4%) del producto.

Paso j10: 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-nitrofenil)acetato de etilo

- 20 Se disuelven 8,2 g de tert-butilato potásico en 70 ml de DMF y se enfrían a -45°C. Se les añade cuidadosamente por goteo una mezcla de 2-cloro-2-ciclohexilacetato de etilo (36,6 mmol, 7,5 g) y 1-fluoro-2-nitrobenzene (36,6 mmol, 3,9 ml) y se agitan durante 20 minutos. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl al 16%, se diluye con 25 ml de agua y se extrae con EE (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una disolución acuosa sat. de NaCl, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: mesh 100-200, eluyente: EE al 10% en ciclohexano), obteniéndose 5,5 g (49%) del producto.

- 25 Paso j11: 2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-ciclohexilacetato de etilo

Se disuelve el 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-nitrofenil)acetato de etilo en una mezcla 1:1 de EtOH y EE (420 ml) y se hidrogena en un aparato H-Cube (1 bar, 25°C, 1 ml/min y 0,25 mol/l). Después de eliminar el disolvente y secar se obtienen 5 g (rendimiento cuantitativo) de producto.

Paso j12: 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetato de etilo

- 30 Se disuelve el compuesto amino (5 g, 17,9 mmol) en 15 ml de piridina helada, se enfría en atmósfera de nitrógeno a 0°C, se le añaden 2 ml de cloruro de metanosulfonilo (26,8 mmol) y se agita a 0°C durante 1 h. Enfriando con hielo, a la mezcla reaccionante se le añaden 15 ml de agua y se ajusta el pH a 1 con HCl al 16%. Se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50% en ciclohexano), obteniéndose 5,4 g (85,4%) del producto.

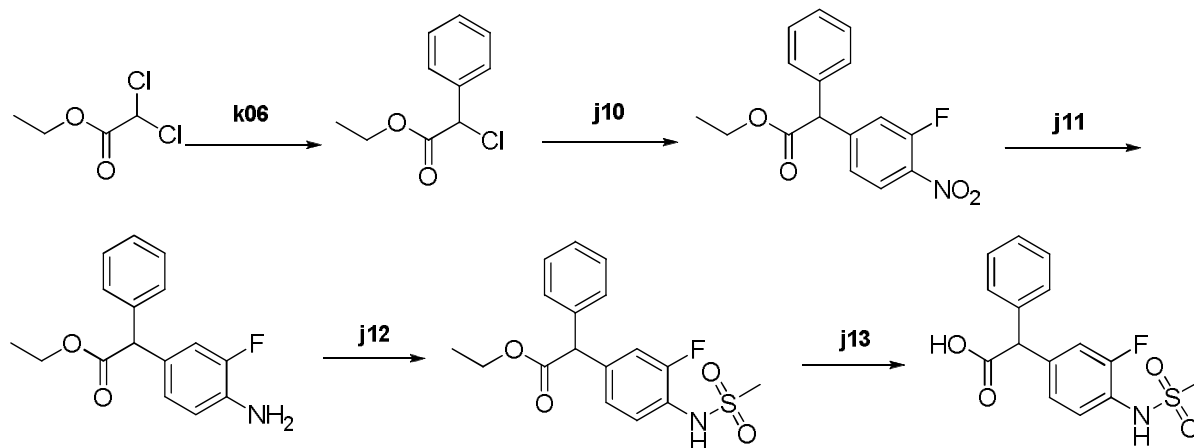
Paso j13: ácido 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acético

- 40 Se disuelve acetato de fenilo (15,2 mmol, 5,4 g) en una mezcla de 30 ml de THF y 15 ml de agua, se le añaden 1,09 g de LiOH (45,7 mmol), se calienta a ebullición a reflujo durante 6 h y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 15 ml de agua y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con HCl y se extrae varias veces con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se



secan con  $\text{MgSO}_4$ , se concentran y se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50% en ciclohexano). Rendimiento: 1,05 g (21%).

#### 6.11.4 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-fenilacético



##### 5 Paso k06: 2-cloro-2-fenilacetato de etilo

A una solución de trietilamina (63,5 mmol, 8,7 ml) en metanol se le añade por goteo a  $0^\circ\text{C}$  cloruro de clorofenilacetilo (53 mmol, 7,6 ml) y después se agita a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de agua y se extrae varias veces con EE (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran con vacío, obteniéndose 8,76 g (83,4%) de producto.

##### 10 Paso j10: 2-(3-fluor-4-nitrofenil)-2-fenilacetato de etilo

Se disuelven 9,8 g de tert-butolato potásico en 90 ml de DMF y se enfrían a  $-45^\circ\text{C}$ . Se les añade cuidadosamente por goteo una mezcla de 2-cloro-2-fenilacetato de etilo (43,8 mmol, 8,7 g) y 1-fluor-2-nitrobenzene (43,8 mmol, 4,6 ml) y se agita durante 20 minutos. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl del 16%, se diluye con 25 ml de agua y se extrae con EE (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una disolución acuosa sat. de NaCl, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: mesh 100-200, eluyente: EE al 10% en ciclohexano), obteniéndose 5,9 g (44,9%) de producto.

##### 15 Paso j11: 2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-fenilacetato de etilo

Se disuelve el 2-fenil-2-(3-fluor-4-nitrofenil) acetato de etilo en una mezcla 1:1 de EtOH y EE (465 ml) y se hidrogena en un aparato H-Cube (1 bar,  $25^\circ\text{C}$ , 1 ml/min y 0,25 mol/l). Después de eliminar el disolvente y secar se obtienen 5,2 g (97,5%) de producto.

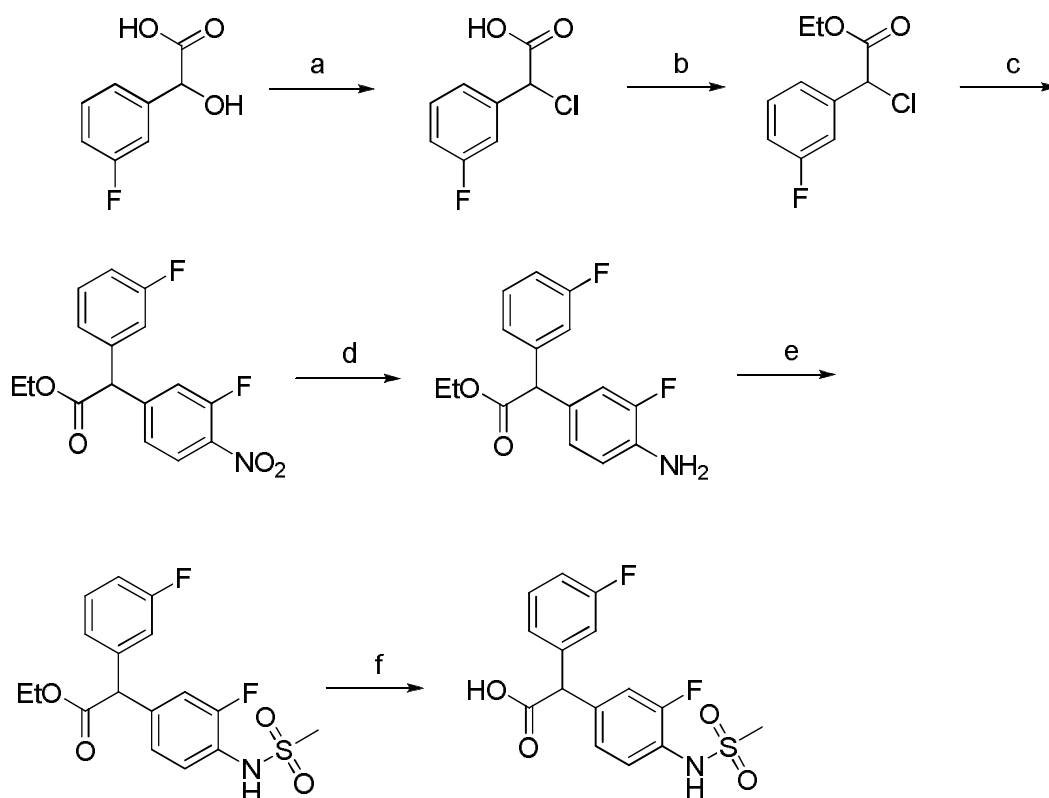
##### 20 Paso j12: 2-fenil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetato de etilo

Se disuelve el compuesto amino (5,2 g, 19 mmol) en 15 ml de piridina, se enfría en atmósfera de nitrógeno a  $0^\circ\text{C}$ , se le añaden 2,2 ml de cloruro de metanosulfonilo (28,5 mmol) y se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. Enfriando con hielo se añaden a la mezcla reaccionante 15 ml de agua y se ajusta a pH 1 con HCl al 16%. Se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50% en ciclohexano), obteniéndose 5,8 g (87%) de producto.

##### 25 Paso j13: ácido 2-fenil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acético

Se disuelve acetato de fenilo (16,5 mmol, 5,8 g) en una mezcla de 32 ml de THF y 16 ml de agua, se le añaden 1,18 g de LiOH (49,5 mmol) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 15 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 15 ml de agua y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con HCl y se extrae varias veces con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$ , se concentran y se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50% en ciclohexano). Rendimiento: 3,3 g (61,3%).

#### 6.11.5 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-fluorofenil)acético (empleado para la síntesis del ejemplo 66)



5 Paso a: se disuelve ácido 2-(3-fluorofenil)-2-hidroxiacético (12 g, 70,5 mmol) en THF (120 ml). Se le añade cloruro de tionilo (10 g, 84,6 mmol). Se añade a la mezcla reaccionante una cantidad catalíticamente suficiente de dimetilformamida (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente orgánico a presión reducida, se diluye el residuo con agua (200 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose 12 g del compuesto en bruto.

10 Paso b: se disuelve el producto en bruto del paso a) (12 g) en benceno (240 ml). Se le añaden EtOH (120 ml) y ácido sulfúrico (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h empleando un aparato Dean Stark. El análisis por CCF indica que el material de partida se ha consumido por completo (acetato de etilo al 5% en hexano,  $R_f = 0,7$ ). Se elimina el disolvente orgánico a presión reducida y se diluye el residuo con agua (200 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo al 20% en hexano (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose un residuo amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose un compuesto líquido de color ligeramente amarillo (8,2 g, 59,5%).

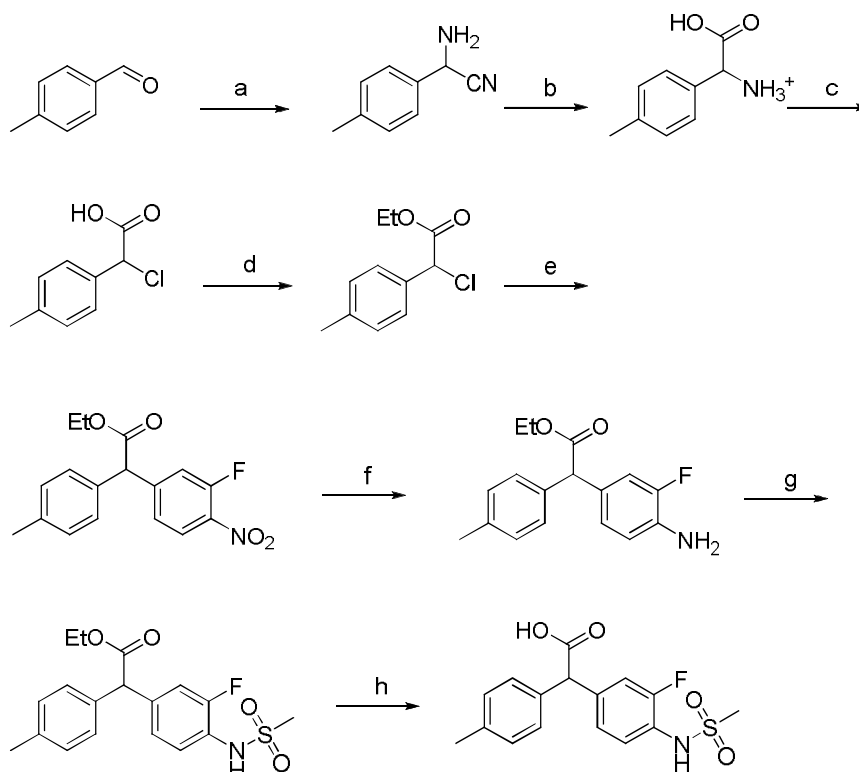
20 Paso c: a una suspensión agitada de tert-butóxido potásico (8,5 g, 75,75 mmol) en dimetilformamida (50 ml) se le añade a  $-30^\circ\text{C}$  una mezcla del producto del paso b) (8,2 g, 38 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenzene (5,34 g, 38 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 30 minutos. La CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f = 0,6$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (800 ml) y se extrae con acetato de etilo al 20% en hexano (3 x 200 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro. Por eliminación del disolvente orgánico a presión reducida se obtiene un compuesto líquido marrón, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose un compuesto líquido ligeramente marrón (3,2 g, 26%).

25 Paso d: en un matraz de fondo redondo de 250 ml se disuelve el producto del paso c) (3,2 g, 10 mmol) en acetato de etilo (50 ml). En atmósfera de nitrógeno se añade el paladio sobre carbono (150 mg, 10% de Pd). Se agita con presión atmosférica de hidrógeno durante 12 h. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,3$ ) indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se concentra la fase orgánica, formándose un residuo amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el compuesto amina puro (2,3 g, 79%).

Paso e: se disuelve el producto del paso d) (2,3 g, 7,8 mmol) en diclorometano (35 ml). Se le añade piridina (1,9 ml, 23,4 mmol). Se añade por goteo a la mezcla reaccionante a 0°C cloruro de metanosulfonilo (1,1 g, 9,4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,2$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (100 ml) y se lava con agua (3 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose un compuesto sólido, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 15% en hexano), obteniéndose el compuesto puro (2,8 g, 96%). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,55$  (t, 1H), 7,30 - 7,35 (q, 1H), 6,98 - 7,18 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 4,21 - 4,27 (q, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

10 Paso f: se disuelve el producto del paso e) (2,8 g, 7,5 mmol) en THF (30 ml). Se le añade por goteo a 0°C una solución acuosa de LiOH (1M, 23 ml, 23 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 30% en hexano,  $R_f = 0,05$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con agua (70 ml).  
 15 Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (70 ml) y se acidifica la fase acuosa con HCl 2N hasta pH = 3 - 4. Se extrae la fase acuosa acidificada con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose un compuesto sólido blanco. (1,8 g, 70%). RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 12,99$  (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 7H), 5,16 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), espectro de masas (M+1): 342.

20 6.11.6 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolilacético (empleado para la síntesis del ejemplo 68)



25 Paso a: se disuelve cianuro sódico (7,3 g, 149,8 mmol) en agua (30 ml) y se le añade cloruro amónico (13,3 g, 249,6 mmol). Se añade 4-metilbenzaldehído (15 g, 124,8 mmol) en MeOH (25 ml) a la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante dos días. La CCF (acetato de etilo al 5% en hexano,  $R_f = 0,4$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se añaden agua (100 ml) y benceno (100 ml) a la mezcla reaccionante y se agita durante 10 minutos. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo compuesto (17 g, en bruto).

30 Paso b: se disuelve el producto en bruto del paso a) (17 g) en HCl 6N (136 ml) y se calienta a reflujo durante 20 h. Se elimina el HCl a presión reducida. Se diluye el residuo con EtOH (2 x 200 ml) y se concentra a presión reducida. Finalmente se añade acetato de etilo (250 ml) y se agita a 70°C durante 1 hora. Al enfriar precipita un sólido que se filtra en un embudo de vidrio sinterizado, obteniéndose un compuesto sólido cristalino amarillo (15 g, en bruto).

Paso c: se disuelve el producto del paso b) (15 g, 74,4 mmol) en HCl (300 ml) y se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$ . Se añade por goteo durante un período de 30 minutos una solución de nitrito sódico (9,75 g, 141,3 mmol) en agua (45 ml). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (acetato de etilo,  $R_f = 0,3$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 200 ml) y finalmente con salmuera (200 ml). Se seca la fase orgánica lavada con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo (12,5 g, en bruto).

Paso d: se disuelve el producto del paso c) (10 g, 54 mmol) en benceno (200 ml). Se le añaden EtOH (100 ml) y ácido sulfúrico (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h. La CCF (acetato de etilo al 5% en hexano,  $R_f = 0,7$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente orgánico a presión reducida y se diluye el residuo con agua (200 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo al 20% en hexano (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose un residuo amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose un compuesto líquido de color ligeramente amarillo (10 g, 87%).

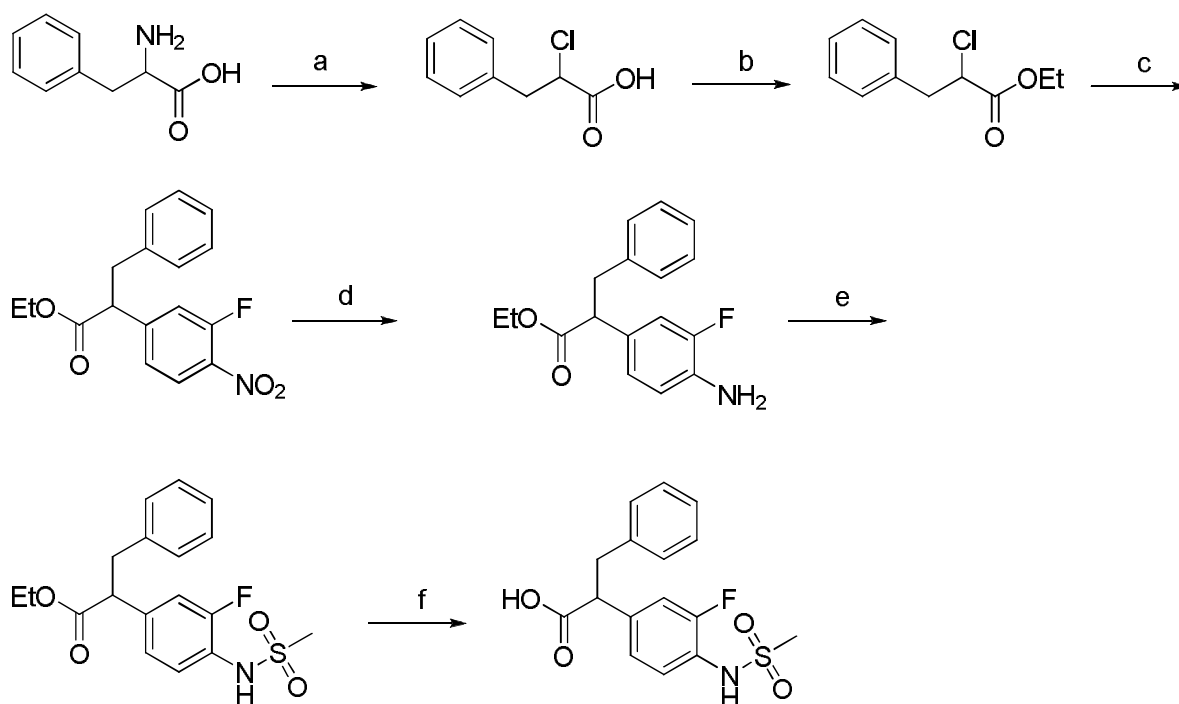
Paso e: a una suspensión agitada de tert-butóxido potásico (10,6 g, 94 mmol) en dimetilformamida (60 ml) se le añade a  $-30^{\circ}\text{C}$  una mezcla del producto del paso d) (10 g, 47 mmol) y 1-fluor-2-nitrobenceno (6,6 g, 47 mmol) en dimetilformamida (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 30 minutos. La CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f = 0,6$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (1 l) y se extrae con acetato de etilo al 20% en hexano (3 x 250 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro. Por eliminación del disolvente orgánico a presión reducida se obtiene un compuesto amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose un compuesto líquido amarillo (10,4 g, 68%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 8,12$  (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 4,13-4,18 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Paso f: en un matraz de fondo redondo de 500 ml se disuelve el producto del paso e) (10,4 g, 33 mmol) en acetato de etilo (150 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añade paladio sobre carbono (520 mg, 10% de Pd). Se agita con presión atmosférica de hidrógeno durante 12 h. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,3$ ) indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se concentra la fase orgánica, formándose un residuo amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el compuesto amina puro (8 g, 85%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,10$ -7,15 (m, 4H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,68 (t, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

Paso g: se disuelve el producto del paso f) (8 g, 27,8 mmol) en diclorometano (120 ml). Se le añade piridina (6,7 ml, 83,5 mmol). Se añade por goteo a la mezcla reaccionante a  $0^{\circ}\text{C}$  cloruro de metanosulfonilo (3,8 g, 33,4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,2$ ) indica que la conversión del material de partida es completa. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (200 ml) y se lava con agua (3 x 200 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose un compuesto sólido, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 15% en hexano), obteniéndose el compuesto puro (8,8 g, 78,6%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 9,57$  (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,21 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Paso h: se disuelve el producto del paso g) (4 g, 10,9 mmol) en THF (60 ml). Se le añade por goteo a  $0^{\circ}\text{C}$  una solución acuosa de LiOH (1M, 33 ml, 33 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 30% en hexano,  $R_f = 0,05$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con agua (70 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y se acidifica la fase acuosa con HCl 2N hasta pH = 3 - 4. Se extrae la fase acuosa acidificada con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose un compuesto sólido blanco (3,1 g, 84%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 9,57$  (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,21 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

6.11.7 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-3-fenilpropanoico (empleado para la síntesis del ejemplo 145)



5 Paso a: se disuelve ácido 2-amino-3-fenilpropanoico (10 g, 60,5 mmol) en HCl concentrado (200 ml) y se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$ . Se añade por goteo durante un período de 30 minutos una solución de nitrito sódico (7,9 g, 115 mmol) en agua (30 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF (acetato de etilo al 50% en hexano,  $R_f = 0,4$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se extrae la fase acuosa en acetato de etilo (3 x 200 ml). Se lava toda la fase orgánica con agua (2 x 200 ml) y finalmente con salmuera (200 ml). Se seca la fase orgánica lavada con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo (12 g, en bruto).

10 Paso b: se disuelve el producto del paso a) (12 g, 65 mmol) en benceno (240 ml). Se le añaden EtOH (120 ml) y ácido sulfúrico (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h empleando un aparato Dean-Stark. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,6$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se diluye el residuo con agua (200 ml). Se extrae la fase acuosa con 30% acetato de etilo en hexano (3 x 200 ml). Se seca toda la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, formándose un residuo amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose un compuesto líquido de color ligeramente amarillo. (10 g, 87%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,23\text{-}7,35$  (m, 5H), 4,81 (q, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,10-3,34 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

20 Paso c: a una suspensión agitada de tert-butóxido potásico (14,3 g, 127 mmol) en dimetilformamida (90 ml) se le añade a  $-30^{\circ}\text{C}$  una mezcla del producto del paso b) (13,5 g, 63,5 mmol) y 1-fluor-2-nitrobenceno (7,12 g, 63,5 mmol) en dimetilformamida (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 30 minutos. La CCF (acetato de etilo al 10% en Hexano,  $R_f = 0,4$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (1,5 l) y se extrae con acetato de etilo al 20% en hexano (3 x 250 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro. Por eliminación del disolvente orgánico a presión reducida se obtiene un compuesto amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose un sólido ligeramente marrón (14,5 g, 72%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 6,64\text{-}7,24$  (m, 8H), 3,96 (q, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,18 (q, 1H), 2,90 (q, 1H), 1,02 (t, 3H).

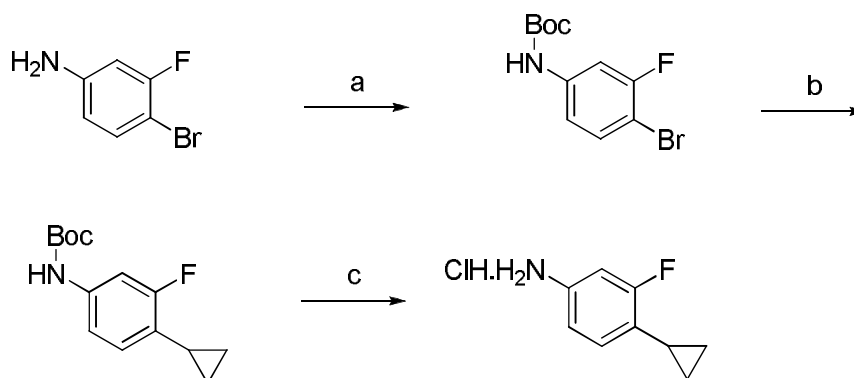
30 Paso d: en un matraz de fondo redondo de 500 ml se disuelve el producto del paso c) (14,5 g, 45,7 mmol) en acetato de etilo (300 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añade el paladio sobre carbón (700 mg, 10% de Pd). Se agita con presión atmosférica de hidrógeno durante 12 h. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,4$ ) indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se concentra la fase orgánica, formándose un residuo amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el compuesto amina puro (12,5 g, 95%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 6,64\text{-}7,24$  (m, 8H), 5,06 (s, 2H), 3,96 (q, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,18 (q, 1H), 2,90 (q, 1H), 1,02 (t, 3H).

Paso e: se disuelve el producto del paso d) (12,5 g, 43,5 mmol) en diclorometano (190 ml). Se le añade piridina (10,5 ml, 130,5 mmol). Se añade por goteo a la mezcla reaccionante a 0-5°C cloruro de metanosulfonilo (6 g, 47,85 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f = 0,2$ ) indica que la conversión del material de partida es completa. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (200 ml) y se lava con agua (3 x 200 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose un compuesto sólido, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 20% en hexano), obteniéndose el compuesto puro (13,5 g, 85%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 9,57$  (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 8H), 3,94-4,04 (m, 3H), 3,25 (q, 1H), 2,97-3,02 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

10 Paso f: se disuelve el producto del paso e) (4 g, 11 mmol) en THF (60 ml). Se le añade por goteo a 10-15°C una solución de LiOH (1M, 33 ml, 33 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 30% en hexano,  $R_f = 0,05$ ) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con agua (150 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml) y se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 2N de HCl hasta pH = 3-4. Se extrae la fase acuosa acidificada con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un compuesto sólido blanco (3 g, 81%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 12,53$  (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 8H), 3,91 (t, 1H), 3,26 (q, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,96 (t, 1H). MS m/z (M+1): 338.

### 7. Síntesis de aminas seleccionadas de la fórmula general (VI)

20 7.1 Síntesis de clorhidrato de 4-ciclopropil-3-fluoroanilina (empleada para la síntesis del ejemplo 126)

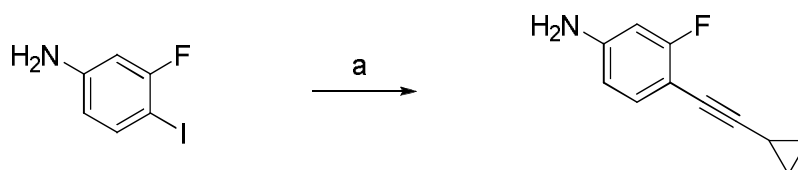


25 Paso a: a una mezcla de la 4-bromo-3-fluoroanilina (5 g, 26,4 mmol) en agua (40 ml) se añade el anhídrido Boc (6,4 g, 29,09 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h hasta que los reactivos se hayan consumido por completo. A la solución transparente se le añade agua (50 ml), formándose un precipitado blanco, se filtra el sólido, se lava con agua (2x20 ml) y se seca a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco (5,82 g, 76%).

30 Paso b: se desgasifica purgando con Ar durante 30 minutos una suspensión que contiene el producto del paso a) (1 g, 3,46 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,74 mmol), triciclohexilfosfina (0,387 mg, 1,38 mmol) y fosfato tripotásico (3,67 g, 17,38 mmol) en tolueno (10 ml) y agua (10 ml) y se le añade  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (155 mg, 0,69 mmol). Se agita la mezcla en un tubo sellado a 110°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (200 ml), se lava con agua (2 x 30 ml), una solución de salmuera (25 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2% en éter de petróleo) se obtiene un sólido blanco (600 mg, 69%).

35 Paso c: al producto del paso b) (2,65 g, 10,55 mmol) se le añade a 0°C una solución de HCl en dietil éter (60 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h. Se filtra el sólido, se lava con éter (3x10 ml), con pentano (3x10 ml) y se seca, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (810 mg, 43%).

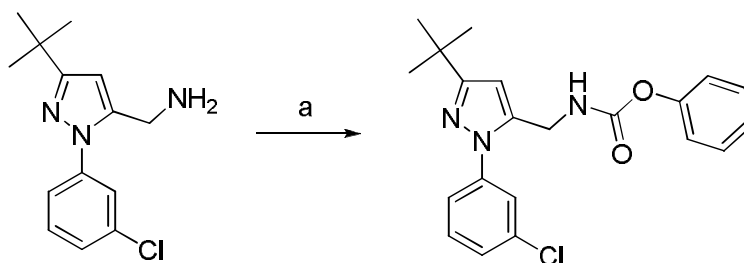
7.2 Síntesis de 4-(ciclopropil-etinil)-3-fluoroanilina (empleado para la síntesis del ejemplo 139)



5 Paso a: a una solución agitada de 4-yodo-3-fluoroanilina (2,25 g, 9,49 mmol) en THF (25 ml) se le añaden entre 0°C y -5°C CuI (90 mg, 0,47 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3,5 ml, 25,62 mmol). Se desoxigena la mezcla reaccionante purgando con una corriente de argón a -5°C durante 30 minutos. Se añade Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (346 mg, 0,47 mmol) y se continúa la purga. Pasados 10 minutos se añade a -5°C ciclopropilacetileno (0,72 ml, 8,54 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con éter (200 ml), se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con éter (2x25 ml). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente hexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido marrón pálido (750 mg, 45%).

10 **8. Síntesis de carbamatos de fenilo seleccionados de fórmula general (V) o (VIa) o fenil ésteres de fórmula general (IVa)**

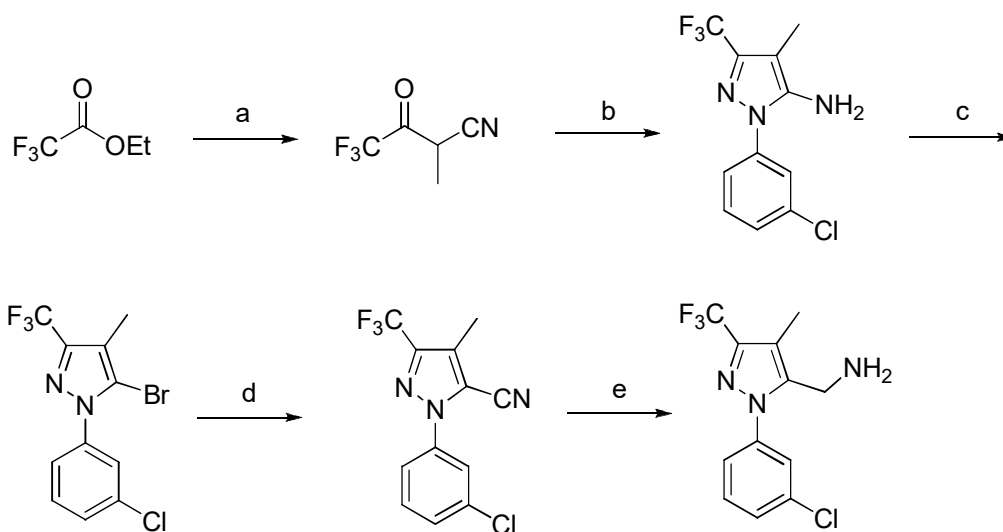
8.1 Síntesis de (3-*tert*-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de fenilo (empleado para la síntesis del ejemplo 57-65, 122, 144)



15 Paso a: a una solución de (3-*tert*-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (5 g, 18 mmol) en dimetilformamida (25 ml, 5 veces) se le añade carbonato potásico (9,16 g, 66 mmol, 3,5 eq.) y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade por goteo durante 15 minutos cloroformiato de fenilo (3,28 g (2,65 ml), 20 mmol, 1,1 eq.) y se agita toda la mezcla reaccionante más a 0°C durante 15 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano, R<sub>f</sub> ~ 0,3). Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla reaccionante, se diluye el líquido filtrado con agua fría (100 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (3 × 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de salmuera (100 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (3,2 g, 45%).

25 **9. Síntesis de componentes pirazol seleccionados**

9.1 Síntesis de (1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (empleado para la síntesis del ejemplo 83 y 134)



5 Paso a: a una solución de diisopropilamina (40,8 g (57 ml), 404 mmol, 2,3 eq.) en THF (400 ml) se añade por goteo a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 2 h n-BuLi (1,6 molar) (24,7 g (258,3 ml), 380 mmol, 2,2 eq.) y se agita la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 – 45 minutos. Se enfría la mezcla a  $-75^{\circ}\text{C}$ , se le añade por goteo durante 2 h una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (25 g, 170 mmol) en THF (200 ml). Se agita la mezcla reaccionante inicialmente a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y a temperatura ambiente después durante 1 h más. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano,  $R_f \sim 0,5$ ). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante con agua-hielo (700 ml) y se eliminan por completo los disolventes por destilación. Se lava el residuo con diclorometano ( $3 \times 300$  ml), se acidifica la mezcla con una solución de HCl al 30% y se extrae el producto con éter ( $3 \times 400$  ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se destila con vacío el producto en bruto resultante, obteniéndose el producto a  $35^{\circ}\text{C}/0,1$  mm en forma de líquido incoloro (17 g, 64%).

15 Paso b: se recoge el producto del paso a) (10 g, 66 mmol) en HCl etanólico (300 ml, 30 veces) y se le añade 3-clorofenilhidrazina (9,43 g, 66 mmol, 1 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f \sim 0,3$ ). Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla reaccionante y se recoge el residuo en agua (200 ml). Se basifica la mezcla a  $\text{pH} \sim 12$  con una disolución 1N de NaOH y se filtra la mezcla. Se recoge el sólido resultante en acetato de etilo (200 ml), se seca la mezcla en sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color rojo (12 g, 65%).

20 Paso c: se recoge bromuro cúprico (11,33 g, 51,1 mmol, 1,2 eq.) en acetonitrilo (176 ml) y se calienta a  $150^{\circ}\text{C}$ . Se le añade nitrito de n-butilo (6,59 g (7,47 ml), 63 mmol, 1,5 eq.) y después se le añade por goteo a  $150^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos una solución del producto del paso b) (11,75 g, 42 mmol) en acetonitrilo (176 ml) y se agita durante 15 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5% en hexano,  $R_f \sim 0,7$ ). Una vez finalizada la reacción, se elimina el acetonitrilo por destilación, se recoge el residuo en agua enfriada con hielo (300 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo ( $5 \times 100$  ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se somete el producto en bruto resultante a cromatografía de columna (gel de sílice, hexano puro). No se aísla el producto en bruto, obteniéndose una mezcla en forma de líquido de color rojo (16 g, en bruto) y este mismo producto se emplea para el paso siguiente.

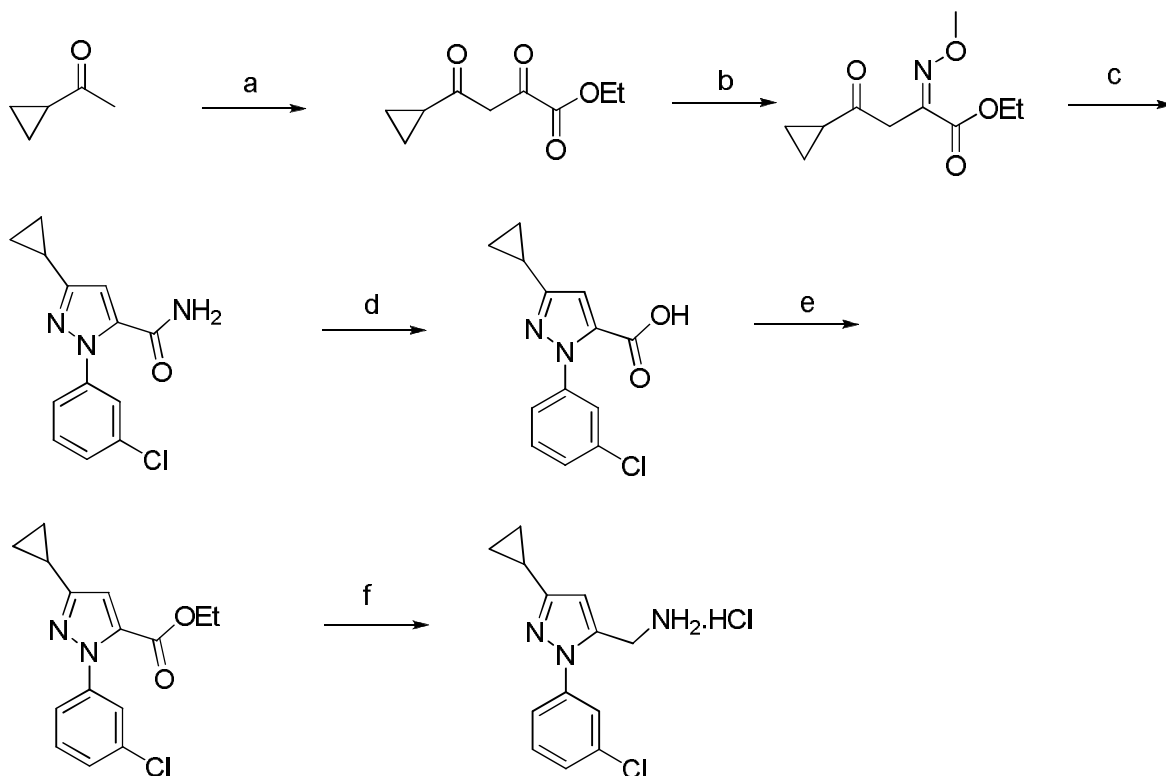
30 Paso d: a una solución del producto del paso c) (13 g, 38 mmol) en NMP (130 ml, 10 veces) se le añaden cianuro cúprico (6,8 g, 76 mmol, 2 eq.) y yoduro sódico (100 mg, cantidad catalítica). Se coloca la mezcla reaccionante sobre un baño de aceite calentado previamente a  $180^{\circ}\text{C}$  y se mantiene en agitación durante 8 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5% en hexano,  $R_f \sim 0,4$ ). Una vez finalizada la reacción, se diluye la mezcla reaccionante con agua (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo ( $5 \times 100$  ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua fría ( $5 \times 50$  ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color amarillo pálido (8 g).

40 Paso e: a una solución del producto del paso d) (5 g, 17 mmol) en THF seco (30 ml, 6 veces) se añade por goteo a  $0 - 5^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos borano-THF en THF (70 ml). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a  $50^{\circ}\text{C}$  y se mantiene en agitación durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 75% en hexano,  $R_f \sim 0,2$ ). Una vez finalizada la reacción, se acidifica la mezcla a  $0 - 5^{\circ}\text{C}$  con HCl conc. a  $0^{\circ}\text{C}$  y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se basifica la mezcla a  $\text{pH} \sim 12$  con una solución



de NaOH al 10% y se extrae el producto con acetato de etilo (5 × 50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se lava el sólido resultante con éter al 10% de hexano y se seca, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color blanco (3 g, 59%).

5 **9.2 Síntesis de clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metanoamina (empleado para la síntesis del ejemplo 128)**



10 Paso a: a una solución de etóxido sódico (recién preparado disolviendo sodio (1 g, 8,2 mmol, 1,2 eq.) en EtOH (30 ml)) se le añade a temperatura ambiente oxalato de dietilo (0,92 ml, 6,85 mmol, 1 eq.) y después se le añade por goteo a 0°C la ciclopropil metil cetona (0,74 ml, 7,5 mmol, 1.1 eq.). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se añade agua enfriada con hielo (10 ml) y se evapora el EtOH a presión reducida. Se diluye la fase acuosa residual con una disolución acuosa 2N de HCl (15 ml) y se extrae con dietil éter (2x 25 ml). Se lava la fase orgánica con una solución de salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose un líquido marrón pálido (400 mg, 31%).

15 Paso b: a una solución del producto del paso a) (200 mg, 0,543 mmol, 1 eq.) en EtOH (8 ml) se le añade a temperatura ambiente clorhidrato de metoxilamina (solución al 30% en agua, 0,4 ml, 0,651 mmol, 1.2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se evapora el EtOH a presión reducida y se extrae la fase acuosa residual con acetato de etilo (15 ml). Se lava la fase orgánica con agua (10 ml) y con una solución de salmuera (10 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo pálido (180 mg, 78%).

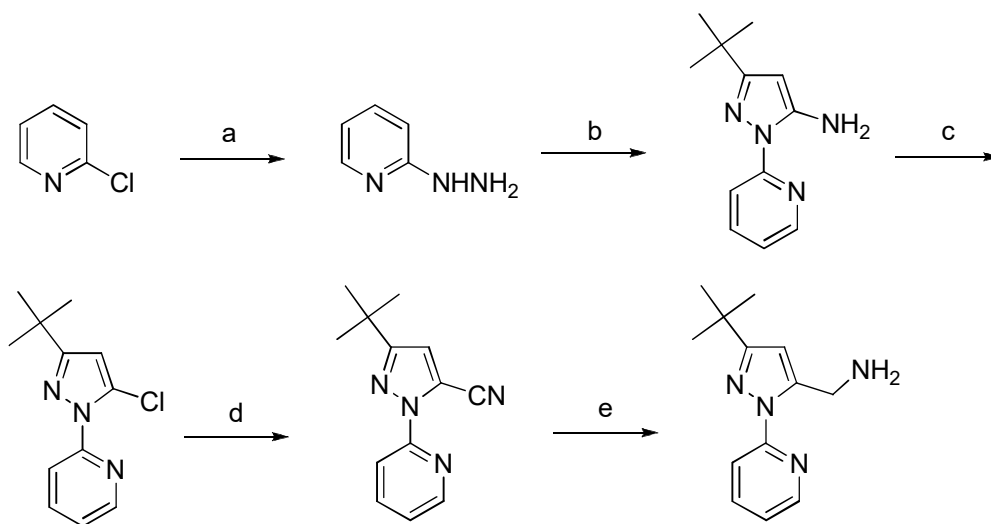
20 Paso c: se recoge una mezcla del producto del paso b) (1,1 g, 5,164 mmol, 1 eq.) y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina (1,84 g, 10,27 mmol, 2 eq.) en ácido acético (20 ml) y 2-metoxi-EtOH (10 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 105°C durante 3 h. Se evapora el disolvente y se extrae el residuo con acetato de etilo (60 ml). Se lava la fase orgánica con agua (10 ml) y con una solución de salmuera (10 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo-éter de petróleo (4:96)) se obtiene un semisólido marrón pálido (1,15 g, 77%).

30 Paso d: a una solución del producto del paso c) (2,5 g, 8,62 mmol, 1 eq.) en THF (15 ml), MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añade a 0°C LiOH (1,08 g, 25,71 mmol, 3 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente y se ajusta el pH del residuo a ~3 empleando HCl acuoso 2N (1,2 ml). Se extrae la fase acuosa ácida con acetato de etilo (2x60 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco mate (1,4 g, 62%).

Paso e: a una solución del producto del paso d) (1,4 g, 5,34 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añaden a 0°C piridina (0,25 ml, 3,2 mmol, 0,6 eq.) y (Boc)<sub>2</sub>O (1,4 ml, 6,37 mmol, 1.2 eq.) y se agita la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añade a 0°C bicarbonato amónico (0,84 g, 10,63 mmol, 2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (10 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2x30 ml). Se lava la fase orgánica con HCl 2N (20 ml), agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo-éter de petróleo (16:84)) se obtiene un sólido blanco (1 g, 72%).

Paso f: a una solución del producto del paso e) (2 g, 7,66 mmol, 1 eq.) en THF (25 ml) se le añade a 0°C BH<sub>3</sub>.DMS (1,44 ml, 15,32 mmol, 2 eq.) y se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añade MeOH (15 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en éter (15 ml), se enfría a 0°C y se le añade una solución de HCl en 1,4-dioxano (3 ml) (pH de la mezcla reaccionante: ~4). Se filtra el sólido precipitado y se lava con dietil éter (5 ml, tres veces), obteniéndose el compuesto en forma de sal clorhidrato, en forma de sólido blanco (600 mg, 28%).

### 9.3 Síntesis de (3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (empleado para la síntesis del ejemplo 127)



Paso a: a una solución de 2-cloropiridina (20 g, 170 mmol) en EtOH (100 ml, 5 veces) se le añade hidrazina hidratada (132 ml, 6,6 veces) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 40% en hexano, R<sub>f</sub> ~ 0,1). Dado que la reacción no se ha completado, se continúa la ebullición a reflujo durante 15 h más y se controla por CCF. Una vez finalizada la reacción, se elimina por completo el clorhidrato de la hidrazina etanólico por destilación a 100°C, se recoge el residuo en diclorometano (500 ml) y se lava la mezcla con una disolución saturada de carbonato sódico (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de bajo punto de fusión (11 g, en bruto). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.

Paso b: a una solución agitada del producto del paso a) (11 g, en bruto) en EtOH (110 ml, 10 veces) se le añaden en porciones 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (11,3 g, 90 mmol, 0,9 eq.) y después una cantidad catalíticamente suficiente de HCl. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se mantiene en reflujo durante 6 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano, R<sub>f</sub> ~ 0,7). Una vez finalizada la reacción, se destila el EtOH, se recoge el residuo en agua (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x100 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (18 g).

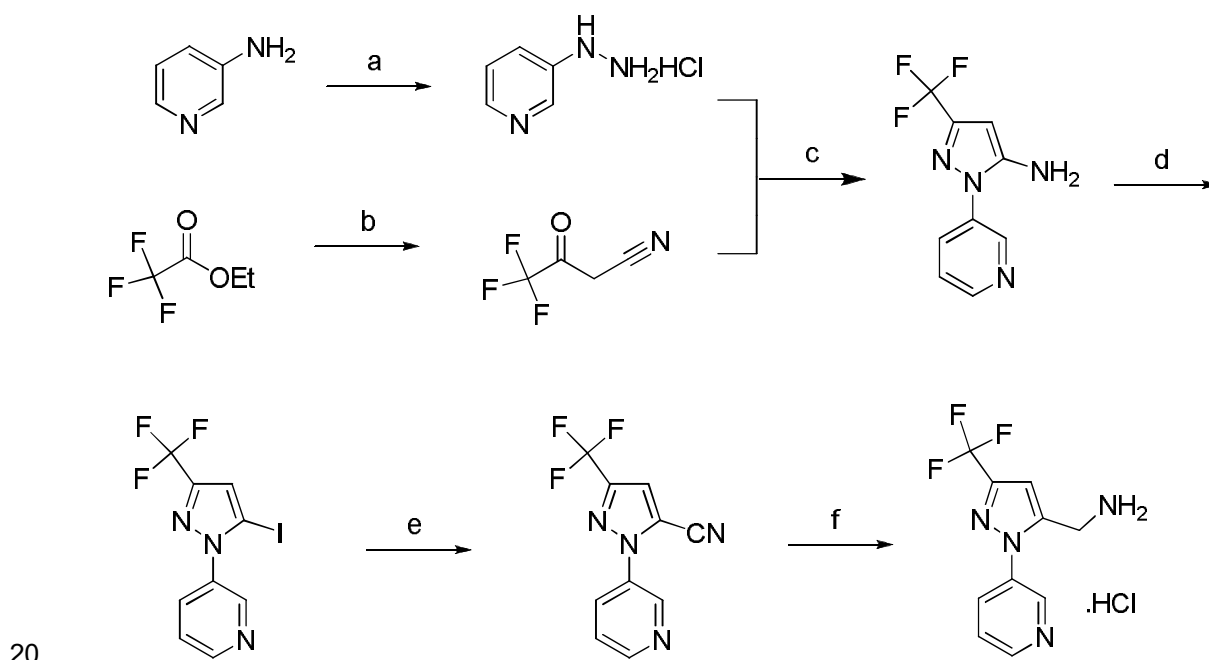
Paso c: a una solución del producto del paso b) (4 g, 10 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se le añade cloruro cúprico (12,3 g, 90 mmol, 5 eq.). Se añade por goteo durante 10 minutos una solución de nitrito de tert-butilo (2,8 (3,3 ml), 23 mmol, 1,5 eq.) en acetonitrilo (40 ml (total: 120 ml, 30 veces)) y se agita toda la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano, R<sub>f</sub> ~ 0,3). Una vez finalizada la reacción, se elimina el acetonitrilo por destilación, se recoge el residuo en agua (100 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se reúnen los extractos, se secan

con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 4% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color amarillo pálido (2,1 g, 48%).

5 Paso d: a una solución agitada del producto del paso c) (2,1 g, 8 mmol) en NMP (21 ml, 1 vez) se le añaden en porciones cianuro de cobre (1,56 g, 17 mmol, 2 eq.) y después una cantidad catalítica de yoduro sódico. Se calienta la mezcla reaccionante a 180°C y se mantiene a esta temperatura durante 4 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano, Rf ~ 0,5). Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava el líquido filtrado con agua fría (50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 6 – 8% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (0,8 g, 40%).

15 Paso e: a una solución del producto del paso d) (1,5 g, 6 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade una cantidad catalíticamente suficiente de níquel de Raney. Se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de 60 psi durante 1 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 15% en hexano, Rf ~ 0,1). Una vez consumido el material de partida, se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava con MeOH. Se purifica el líquido filtrado por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 6% en hexano), obteniéndose el producto epigrafiado en forma de aceite de color crema (1,4 g, 97%).

#### 9.4 Síntesis de clorhidrato de (1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (empleado para la síntesis del ejemplo 136)



20 Paso a: a una solución enfriada de piridin-3-amina (40 g, 425,5 mmol) en HCl conc. (500 ml) se añade por goteo a 0°C una solución de NaNO<sub>2</sub> (35,23 g, 510,6 mmol) en agua (40 ml), manteniendo la temperatura a 0°C durante 15 minutos. Después de la adición se agita la solución durante 20 minutos. Se añade por goteo esta solución sobre una solución de SnCl<sub>2</sub> (177,5 g, 936,3 mmol) en HCl conc. (100 ml), manteniendo la temperatura a 0°C durante 20 minutos y se agita la solución amarilla resultante a 0°C durante 30 minutos. Se filtra el sólido amarillo resultante, se lava con agua (3x50 ml) y se seca, obteniéndose el producto (106,5 g, en bruto) en forma de sólido amarillo.

25 Paso b: a una suspensión enfriada de NaH (dispersión al 60% en aceite, 29,26 g, 731,7 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) se añade por goteo a 0°C acetonitrilo (38,46 ml, 731,7 mmol) y se agita durante 30 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante a -5°C, se le añade lentamente 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (83,12 g, 585,36 mmol) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se trata con MeOH (150 ml), se diluye con acetato de etilo (300 ml) y se ajusta el pH a ~4 por adición de HCl acuoso diluido. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2x250 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con agua (250 ml) y una solución de salmuera (200 ml), se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un líquido marrón (57 g). Se emplea el compuesto en bruto tal cual, sin más purificación.

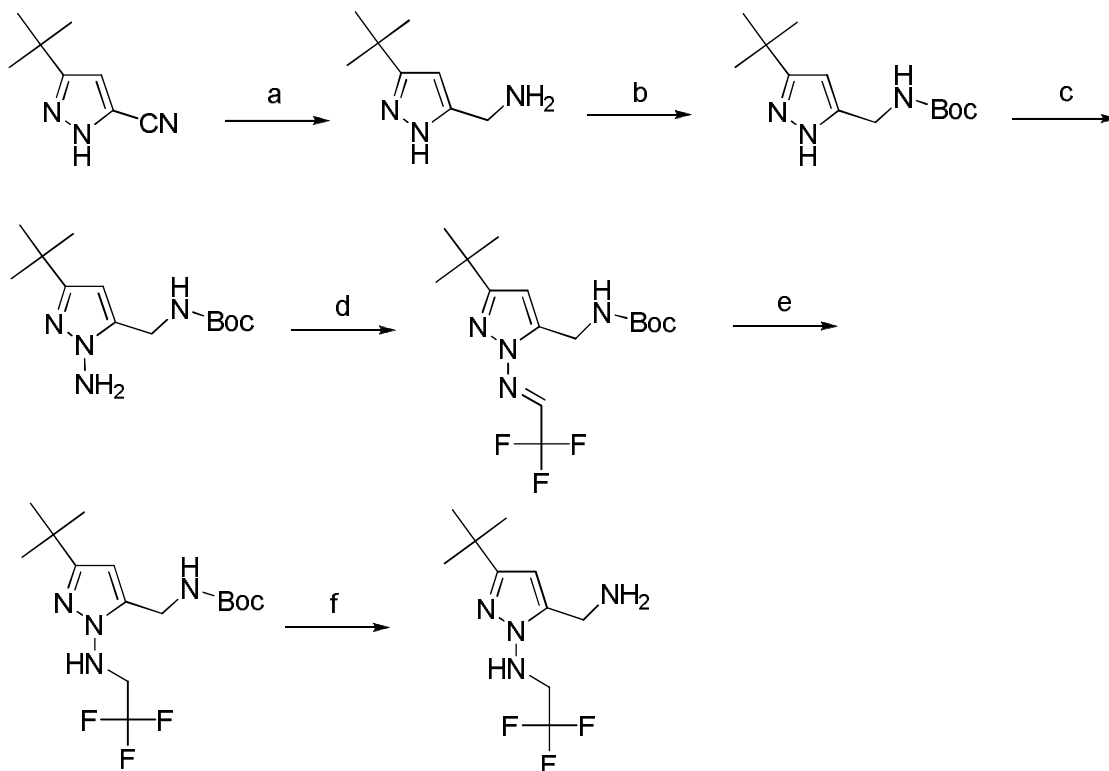
Paso c: se agita a reflujo durante 3 h una solución del producto del paso b) (57 g, en bruto, 416,05 mmol) y el producto del paso a) (60,5 g, 416,05 mmol) en EtOH (650 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye el residuo resultante con acetato de etilo (2 l), se lava con agua (2x500 ml) y una solución de salmuera (500 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) se obtiene un sólido amarillo (31,48 g).

Paso d: a una suspensión enfriada de yoduro potásico (51,3 g, 309,21 mmol) y nitrito de isoamilo (41,16 ml, 309,21 mmol) en acetonitrilo seco (350 ml) se añade por goteo a  $0^\circ\text{C}$  una solución del producto del paso c) (23,5 g, 103,07 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y se agita la mezcla reaccionante a  $100^\circ\text{C}$  durante 20 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye el residuo resultante con acetato de etilo (1 l), se lava con agua (2x400 ml), una solución de salmuera (200 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) se obtiene un sólido amarillo pálido (16,52 g, 37%).

Paso e: a una solución del producto del paso d) (16,5 g, 48,67 mmol) en NMP seco (150 ml) se le añade  $\text{CuCN}$  (6,53 g, 73,0 mmol) y se agita la mezcla reaccionante a  $200^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con etilendiamina (50 ml) y se diluye con acetato de etilo (800 ml). Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (2x100 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con agua (2x300 ml), una solución de salmuera (250 ml), se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 20-30% en éter de petróleo) se obtiene un sólido amarillo (5,12 g, 44%).

Paso f: a una solución del producto del paso e) (4,5 g, 18,9 mmol) en una solución metanólica saturada de  $\text{NH}_3$  (50 ml) se le añade  $\text{Ni}$  de Raney (3 g, húmedo, lavado con MeOH (4x5 ml)) y se hidrogena la mezcla en un hidrogenador Parr con una presión de 40 psi a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se agita el residuo resultante en una solución sat. de HCl en éter (50 ml) durante 2 h. Se decanta el éter, se lava el sólido resultante con éter (3x10 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (1,2 g, 23%).

### 9.5 Síntesis de 5-(aminometil)-3-tert-butil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-amina (empleado para la síntesis del ejemplo 98)



Paso a: a una solución del tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo del paso 3) (5 g, 33 mmol) en MeOH (100 ml, 20 veces) se le añade níquel de Raney (5 g, 1 vez) y se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de 70

psi durante 1 – 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 40% en hexano, Rf ~ 0.1). Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla reaccionante y se lava el lecho con MeOH (100 ml). Se elimina por completo el metanol por destilación y se emplea directamente el producto en bruto resultante, en forma de líquido de color amarillo pálido (5 g, en bruto), para el paso siguiente.

- 5 Paso b: a una solución agitada del producto del paso a) (5 g, en bruto) en MeOH (50 ml, 10 veces) se le añade carbonato sódico (5,1 g, 40 mmol, 1,5 eq.) y se agita durante 15 minutos. Se enfría la mezcla a 0°C, se le añade por goteo durante 10 minutos anhídrido Boc (6,97 g, 1,1 eq.) y se agita toda la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano, Rf ~ 0,3). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH, se recoge el residuo en agua (100 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2 × 100 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se recristaliza el producto en bruto en hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (4,5 g).

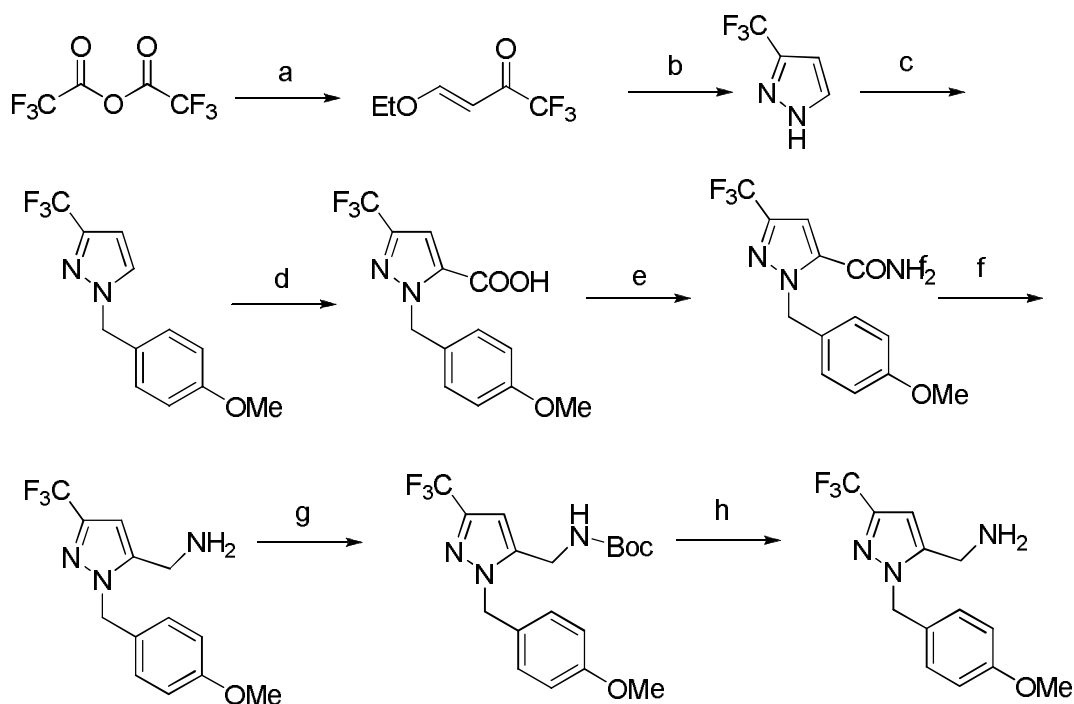
- 15 Paso c: a una solución agitada del producto del paso b) (5 g, 19 mmol) en dimetilformamida (50 ml, 10 veces), se le añade hidróxido sódico (7,9 g, 190 mmol, 10 eq.). Se enfría la mezcla a 0°C, se le añade en porciones durante 30 minutos ácido hidroxilamin-o-sulfónico (6,4 g, 57 mmol, 3 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 30% en hexano, Rf ~ 0,4). Una vez finalizada la reacción, se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado (200 g) y se filtra la mezcla. Se recoge el sólido resultante en hexano (100 ml), se filtra y se seca, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (4 g, 75%).

- 20 Paso d: A una solución agitada del producto del paso c) (2 g, 1 mmol) en EtOH (20 ml, 10 veces) se le añade éter que contiene trifluoroacetaldehído (1,41 g en 50 ml (14 mmol, 2 eq.)). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano, Rf ~ 0,7). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el EtOH y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (2 g, 77%).

- 30 Paso e: a una solución agitada del producto del paso d) (1,7 g, 4,8 mmol) en MeOH (170 ml), se le añade Pd al 10% sobre C (0,5 g, cantidad catalíticamente suficiente). Se agita la mezcla reaccionante a una presión de balón de hidrógeno durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano, Rf ~ 0,3). Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con MeOH. Se elimina el metanol del líquido filtrado por destilación y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (alúmina básica, hexano), obteniéndose el producto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,02 g, 50%, p.f. = 80 – 83°C).

- 35 Paso f: A una solución agitada del compuesto Boc (1,0 g) se le añade a temperatura ambiente diclorometano (20 ml) y se agita durante unos 20 minutos. Se enfría esta mezcla reaccionante a 0-5°C y se hace burbujear HCl gas a través de ella durante unos 30 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano / acetato de etilo al 50% en hexano). Una vez finalizada la reacción, se destila el diclorometano. Se añade agua (20 ml), se extrae el compuesto con IPA al 20% en CHCl<sub>3</sub> y se separan las fases. Se destila el disolvente de la fase orgánica a presión reducida y se seca el residuo a presión reducida. Se obtiene el producto en bruto lavando con heptano y secando con alto vacío. Se obtiene el compuesto en forma de líquido viscoso de color ligeramente amarillo (65 mg, 91%).

- 40 **9.6 Síntesis de (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (empleada para la síntesis del ejemplo 132)**



Paso a: se añade DMAP (4,25 g, 34 mmol, 0,01 eq.) a diclorometano (3 l) y se enfría la mezcla a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se añade anhídrido trifluoroacético (765 g (510 ml), 3,2 mmol, 1,05 eq.) y después se añade por goteo a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos dietil éter y vinilo (250 g, 3,04 mmol). Se agita inicialmente toda la mezcla reaccionante a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 8 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,7$ ). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (600 ml) y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2x500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2x1 l), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de líquido de color marrón (450 g, en bruto).

Paso b: se recoge diclorhidrato de hidrazina (225 g, 2,14 mmol, 1,6 eq.) en EtOH (1.400 ml) y se agita bien. Se añade por goteo a temperatura ambiente durante 45 minutos TEA (135,4 g (185,4 ml), 1,34 mmol, 1 eq.). Después se añade por goteo a temperatura ambiente el producto del paso a) (225 g, en bruto) y se mantiene toda la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f \sim 0,4$ ). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el EtOH, se recoge el residuo en agua-hielo (500 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x400 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo (300 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (195 g).

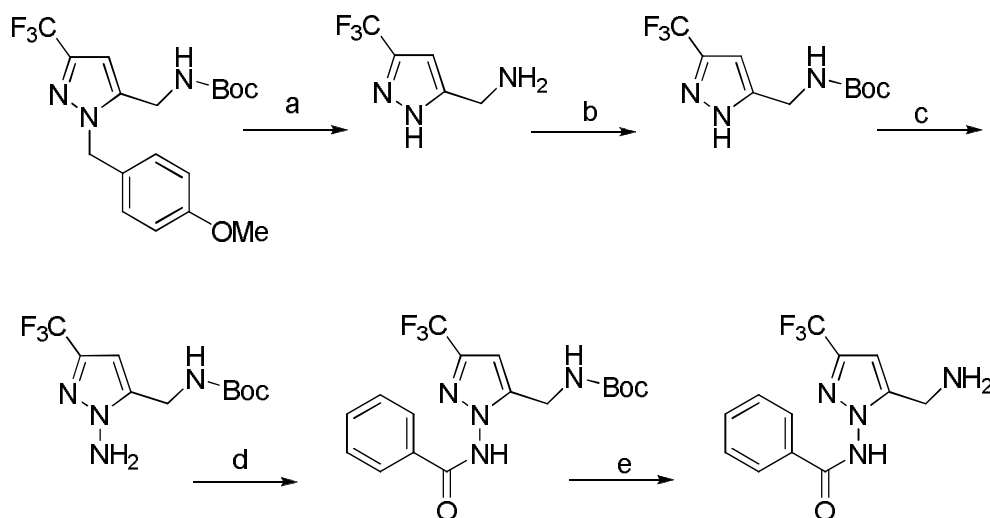
Paso c: se añade NaH (33,08 g (19,85, 60%), 1,5 eq.) a una pequeña cantidad de hexano y se agita bien durante 10 minutos. Se decanta el hexano, se añade por goteo en atmósfera de  $\text{N}_2$  dimetilformamida seca (500 ml) y se agita bien. Se añade por goteo en atmósfera de  $\text{N}_2$  una solución del producto del paso b) (75 g, 550 mmol) en dimetilformamida (125 ml). Después se añade por goteo una solución de cloruro de 4-metoxibenzoilo (86,3 g, 550 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (125 ml) y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,4$ ). Una vez finalizada la reacción, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (500 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x400 ml). Se seca la mezcla con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color marrón (125 g, 88%).

Paso d: se recoge diisopropilamina (28,4 (39,4 ml), 1,2 eq.) en THF (500 ml), se agita bien y se enfría la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se le añade por goteo a  $0^{\circ}\text{C}$  n-BuLi (234,4 ml, 1,5 eq.) y se enfría la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añade por goteo durante 30 minutos una solución del producto del paso c) (62 g, 240 mmol) en THF (200 ml) y se agita la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos más. Se hace burbujear  $\text{CO}_2$  gas seco a través de la mezcla reaccionante durante 1.5 h y se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,1$ ). Una vez finalizada la reacción, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (300 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2x200 ml) en medio básico. Se acidifica la fase acuosa con una disolución de HCl al 20% y se extrae con acetato de etilo (2x200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico

y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (42 g, 58%).

- 5 Paso e: a una solución del producto del paso d) (50 g, 160 mmol) en diclorometano (750 ml, 15 veces) se le añade una cantidad catalítica de dimetilformamida y se enfría a 0°C. Se añade por goteo a 0°C durante 30 minutos cloruro de tionilo (99,3 g (61 ml), 830 mmol, 5 eq.). Se calienta lentamente toda la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo y se mantiene en reflujo durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano, Rf ~ 0,4). Una vez consumido el material de partida, se destila por completo el diclorometano. Se disuelve el cloruro de ácido recién obtenido en diclorometano (500 ml) y se añade por goteo a 0°C sobre una solución acuosa de amoníaco (600 – 700 ml). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación durante 1 h y se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano, Rf ~ 0,7). Una vez finalizada la reacción, se añade agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (37 g, en bruto). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.
- 10
- 15 Paso f: se añade LAH (4,7 g, 120 mmol, 1 eq.) a una pequeña cantidad de hexano y se agita bien durante 10 minutos. Se decanta el hexano y se añade THF (250 ml) al LAH a temperatura baja. Después se añade por goteo a 0°C durante 30 minutos una solución del producto del paso e) (37 g, 120 mmol) en THF (120 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50% en hexano, Rf ~ 0,2). Dado que la reacción no se ha completado, se añade más LAH (2,3 g) y se continúa el reflujo durante 4 h más. Esta vez la reacción se ha completado. Se añade lentamente a la mezcla reaccionante una disolución saturada de sulfato sódico (1 l) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x500 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido blanco mate (32,5 g). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.
- 20
- 25 Paso g: a una solución del producto del paso f) ((80 g, 280 mmol) en diclorometano (600 ml), enfriada a 0°C, se le añade por goteo durante 10 minutos TEA (22,7 g (30,2 ml), 0,026 mol, 0,8 eq.). Después se añade por goteo a 0°C durante 20 – 30 minutos anhídrido Boc (61,2 g (62,5 ml), 280 mmol, 1 eq.) recogido en diclorometano (200 ml). Se agita inicialmente toda la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano, Rf ~ 0,6). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el diclorometano, se recoge el residuo en agua-hielo (500 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x300 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se recristaliza el producto en bruto resultante en hexano (200 ml), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (80 g, 74%).
- 30
- 35 Paso h: se recoge el producto del paso g) (5 g, 12 mmol) en diclorometano (30 ml, 6 veces) y se enfría a 0°C. Se hace burbujear HCl gas a través de la mezcla reaccionante a 0°C durante 45 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 30% en hexano, Rf ~ 0,2). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el diclorometano. Se recoge el residuo en agua-hielo (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo al 20% en hexano (2x100 ml). Se basifica la fase a pH~10 con una disolución 2N de NaOH y se extrae con acetato de etilo (5x100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 × 200 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color amarillo (2,4 g, 64%).
- 40

**9.7 Síntesis de N-(5-(aminometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzamida (empleada para la síntesis del ejemplo 146)**



Paso a: A una solución agitada de (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de tert-butilo (20 g, 52 mmol) en tolueno (300 ml, 15 veces), enfriada a 0°C, se le añade en porciones durante 30 minutos cloruro de aluminio (17,34 g, 129 mmol, 2,5 eq.). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 50 – 60°C y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano, Rf ~ 0,1). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante con HCl diluido, se le añade agua enfriada con hielo (300 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x100 ml). Se basifica la fase acuosa con una disolución de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color marrón (4,6 g). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.

Paso b: A una solución agitada del producto del paso a) (5,7 g, 34 mmol) en diclorometano (37 ml), enfriada a 0°C, se le añade por goteo durante 10 minutos TEA (1,74 g (2,4 ml), 17 mmol, 0,5 eq.). Después se añade por goteo a 0°C durante 10 – 15 minutos anhídrido Boc (3,76 g (3,9 ml), 17 mmol, 0,5 eq.) recogido en diclorometano (20 ml). Se agita inicialmente toda la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano, Rf ~ 0,6). Dado que la reacción no se ha completado, se añade más anhídrido Boc (0,3 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos más. Se controla el progreso de la reacción por CCF y se observa que la reacción ha finalizado. Se destila por completo el diclorometano, se recoge el residuo en agua-hielo (300 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x200 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (7 g, 76%).

Paso c: se añade por goteo a temperatura ambiente durante 45 minutos una solución del producto del paso b) (10 g, 37 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a una mezcla de NaH (1,85 g, 77 mmol, 1,2 eq.) en dimetilformamida (50 ml). Después se añade por goteo durante 30 minutos una solución 0,5M de monocloroamina (322 ml) y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 30% en hexano, Rf ~ 0,5). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en estado frío y se extrae el producto con acetato de etilo (5x100 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 4% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (4 g, 62%).

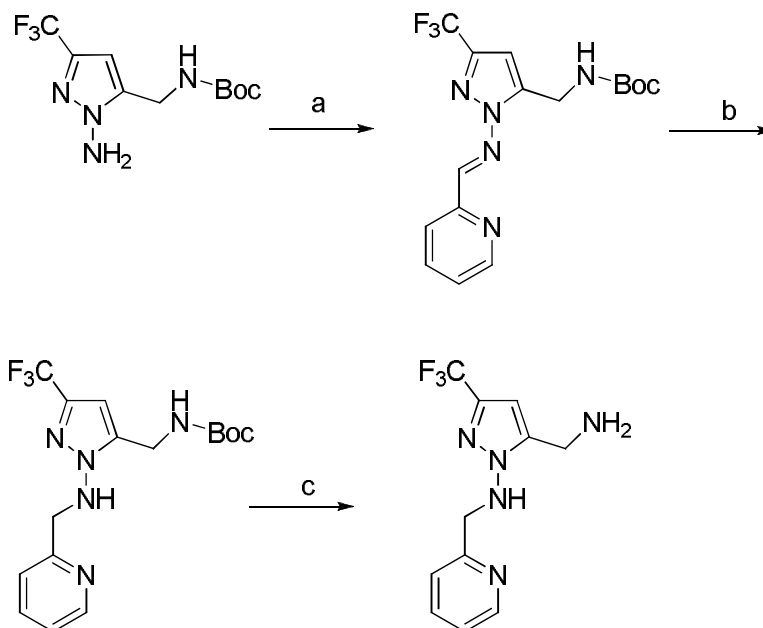
Paso d: a una solución del producto del paso c) (1,2 g, 4,2 mmol) en tolueno (12 ml, 10 veces) se le añaden carbonato potásico (1,18 g, 2 eq.), agua (12 ml, 10 veces) y TBAB (0,137 g, 0,4 mmol, 0,1 eq.). Se agita la mezcla durante 15 minutos y se enfría a 0°C. Se añade por goteo a 0°C cloruro de benzoílo (0,72 g, 5 mmol, 1,2 eq.) recogido en tolueno (6 ml) y se agita toda la mezcla reaccionante durante 2 h a temperatura ambiente. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 30% en hexano, Rf ~ 0,6). Una vez finalizada la reacción, se añade agua-hielo (100 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (5x75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2x100 ml) y se secan con sulfato sódico. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 3% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color amarillo pálido (1,1 g, 67%).

Paso e: a una solución del producto del paso d) (1,1 g, 2,8 mmol) en diclorometano (11 ml, 10 veces), enfriada a 0°C, se añade por goteo ácido trifluoroacético (2,2 ml, 2 veces). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en



5 agitación a temperatura ambiente durante 1 – 1.5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,2$ ). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el diclorometano. Se recoge el residuo en agua fría (200 ml), se basifica con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae el producto con acetato de etilo (4x50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2x50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (240 mg, 30%).

### 9.8 Síntesis de 5-(aminometil)-N-(piridin-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-amina (empleado para la síntesis del ejemplo 129)



10

Paso a: a una solución de (1-amino-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de tert-butilo (2 g, 7,1 mmol) en MeOH (15 ml) se le añade picolinaldehído (1,14 g (1 ml), 16 mmol, 1,5 eq.) recogido en MeOH (5 ml). Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido acético (0,2 ml, cantidad catalítica) y se calienta a reflujo durante 24 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,4$ ). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH. Se recoge el residuo en agua-hielo (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (4x50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2x50 ml), se secan con sulfato sódico y se elimina por completo el acetato de etilo por destilación. Se recristaliza el producto en bruto resultante en hexano (10 ml), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido (2 g, 76%).

15

Paso b: a una solución del producto del paso a) (2 g, 5,4 mmol) en MeOH (20 ml, 10 veces), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se le añade lentamente  $\text{NaBH}_4$  (0,2 g, 5,4 mmol, 1 eq.). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano,  $R_f \sim 0,2$ ). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH. Se recoge el residuo en agua fría (100 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (5 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2x50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color amarillo pálido (1,1 g, 57%).

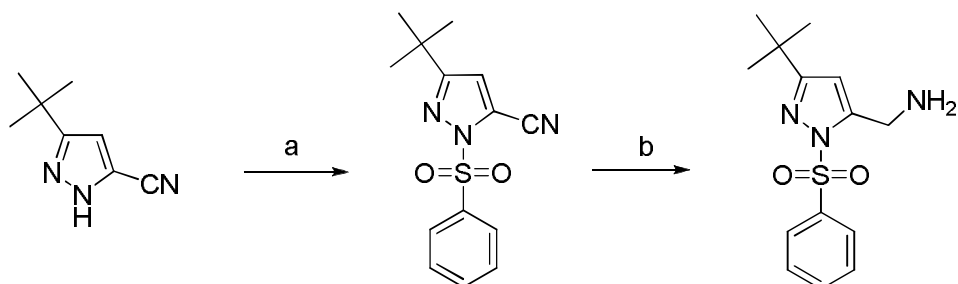
25

Paso c: a una solución del compuesto-Boc (1,1 g) en diclorometano (11 ml, 10 veces), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se le añade por goteo ácido trifluoroacético (2,2 ml, 2 veces). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 1 – 1.5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano,  $R_f \sim 0,2$ ). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el diclorometano. Se recoge el residuo en agua fría (200 ml), se basifica con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae el producto con acetato de etilo (4x50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2x50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (425 mg, 53%).

30

35

### 9.9 Síntesis de (3-tert-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-5-il)metanoamina (empleado para la síntesis del ejemplo 108)



5 Paso a: a una solución agitada de 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (3 g, 20 mmol) en diclorometano (30 ml, 10 veces) se añade a 0°C TEA (2,44 g (3,36 ml), 24 mmol, 1,2 eq.). Después se añade a 0°C cloruro de fenilsulfonilo (2,84 g (2 ml), 10 mmol, 0,8 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20% en hexano, Rf ~ 0,6). Una vez finalizada la reacción, se añade agua-hielo (20 ml) a la mezcla reaccionante, se separa la fase orgánica y se lava con HCl 1N (2x20 ml) y después con agua (2x15 ml), se seca la mezcla con sulfato sódico, se concentra a presión reducida y se recristaliza el producto en bruto resultante en hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (4 g, 68%).

10 Paso b: a una solución del producto del paso a) (2,3 g, 7 mmol) en THF (23 ml, 10 veces) se le añade por goteo a 0 – 5°C borano-DMS (1,81 g (23,8 ml), 20 mmol, 3 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 75% en hexano, Rf ~ 0,6). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante por debajo de 5°C con HCl diluido y se agita la mezcla durante 12 h. Se controla de nuevo por CCF (acetato de etilo al 75% en hexano, Rf ~ 0,4). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae el compuesto con acetato de etilo (4x40 ml). Se basifica la fase acuosa 0 – 5°C con una disolución 2N de NaOH y se extrae el compuesto con acetato de etilo (5x20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2x50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de líquido de color amarillo pálido (750 mg).

### Síntesis de compuestos ilustrativos

#### 20 1. Obtención de amidas (A = CR<sup>5b</sup>)

Método general de reacción de aminas de fórmula general (II) con ácidos carboxílicos de fórmula general (III) o con derivados de ácidos carboxílicos de fórmula general (IV) para obtener los compuestos de fórmula general (I) donde A = CR<sup>5b</sup> (amidás) con arreglo al esquema 1a (paso j09).

##### 1.1 Método A

25 Se agita el ácido de fórmula general (III) (1 equivalente), la amina de fórmula general (II) (1,2 equivalentes) y EDCI (1,2 equivalentes) en DMF (10 mmol de ácido/20 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas y después se añade agua. Se extrae la mezcla reaccionante varias veces con EE, se satura la fase acuosa con NaCl y después se extrae de nuevo con EE. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 1N y con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EE/hexano en ratios diferentes como 1:2) y de este modo se obtiene el producto (I).

##### 1.2 Método B

35 Se disuelven el ácido de fórmula general (III) (1 equivalente) y la amina de fórmula general (II) (1,1 equivalentes) en diclorometano (1 mmol de ácido en 6 ml) y se les añaden a 0°C EDCI (1,5 equivalentes), HOBt (1,4 equivalentes) y trietilamina (3 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, n-hexano/EE en ratios diferentes como 2:1) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

##### 1.3 Método C

40 Al ácido de fórmula general (III) (1 equivalente) se le añade en primer lugar un agente clorante, con preferencia cloruro de tionilo, se calienta la mezcla resultante a ebullición a reflujo y de este modo se convierte el ácido (III) en el correspondiente cloruro de ácido (IV). Se disuelve la amina de fórmula general (II) (1,1 equivalentes) en diclorometano (1 mmol de ácido en 6 ml) y se le añade a 0°C trietilamina (3 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, n-hexano/EE en ratios diferentes como 2:1) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

##### 1.4 Método D

45 Se disuelve el fenil éster (IVa) obtenido y la amina (II) correspondiente (1,1 equivalentes) en THF (10 mmol de la mezcla reaccionante en 120 ml), se le añade DBU (1,5 equivalentes) y después se agita durante 16 horas a

## ES 2 640 257 T3

temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente con vacío, se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, dietil éter/hexano en ratios diferentes como 1:2) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 1-56, 66-80, 117-121, 124-125, 127-138, 140-143 y 145-147 se obtienen por uno de los métodos recién descritos.

1	N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
2	(S)-N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
3	N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
4	(S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
5	N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
6	(S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
7	N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
8	(S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
9	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-propanoamida
10	N-((3-cloro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
11	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida
12	N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida
13	N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
14	N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)propanoamida
15	(S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
16	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)propanoamida
17	(S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
18	N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
19	(E)-N-((3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
20	N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida

ES 2 640 257 T3

21	N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
22	(R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
23	(S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
24	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
25	(R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
26	(S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
27	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
28	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
29	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida
30	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluorfenil)propanoamida
31	2-(4-bromo-3-fluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida
32	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-isobutilfenil)propanoamida
33	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida
34	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanoamida
35	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoamida
36	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietil)-3-fluorofenil)propanoamida
37	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorobenzamida
38	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida
39	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenilbenzamida
40	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida
41	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida

ES 2 640 257 T3

42	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)benzamida
43	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluormetoxi)fenil)-propanoamida
44	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida
45	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanoamida
46	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)propanoamida
47	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanoamida
48	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-acetamida
49	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorofenil)propanoamida
50	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanoamida
51	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanoamida
52	2-(4-amino-3,5-difluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida
53	2-(4-acetamida-3-fluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida
54	N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorofenil)benzamida
55	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorofenil]propanoamida
56	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorofenil)propanoamida
66	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
67	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida
68	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)-2-p-tolilacetamida
69	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)-propanoamida
70	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-propanoamida
71	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metiltio)fenil)propanoamida

ES 2 640 257 T3

72	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)-propanoamida
73	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
74	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
75	N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
76	N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
77	N-[[5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
78	N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
79	N-[[5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
80	2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]propionamida
117	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoamida
118	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclopropanocarboxamida
119	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclobutanocarboxamida
120	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclopentanocarboxamida
121	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexancarboxamida
124	N-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanoamida
125	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)propanoamida
127	N-((3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida
128	N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanoamida
129	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-N-((1-(piridin-2-ilmetilamino)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida
130	N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
131	2-(3-fluorofenil)-N-((1-pentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
132	2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida

133	N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
134	N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida
135	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
136	2-(3-fluorofenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
137	N-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida
138	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida
140	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)acetamida
141	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanoamida
142	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)-metil)fenil)propanoamida
143	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida
145	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-3-fenilpropanoamida
146	N-(5-((2-(3-fluorofenil)acetamida)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzamida
147	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida

## 2. Obtención de ureas (A = N)

5 Directivas generales para la reacción de las aminas de fórmula general (II) o (VI) con cloroformiato de fenilo para obtener los compuestos de fórmula (V) o (VIa) (paso j07 y paso v1, respectivamente) y posterior reacción de los compuestos de fórmula (V) con las aminas de fórmula general (VI) o de los compuestos de fórmula (VIa) con las aminas de fórmula general (II) para formar los compuestos de fórmula general (I) donde A = N, con arreglo al esquema 1a (paso j08 y paso v2, respectivamente).

10 Paso j07/paso v1: se añade la amina de fórmula general (II) o (VI) (1 equivalente) a diclorometano (10 mmol de amina en 70 ml), se añade a temperatura ambiente cloroformiato de fenilo (1,1 equivalentes) y se agita durante 30 min. Después de eliminar el disolvente con vacío, se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, dietil éter/hexano en ratios diferentes como 1:2), obteniéndose así el compuesto (V) o (VIa).

15 Paso j08/paso v2: se disuelve el carbamato de fenilo resultante (V) o (VIa) (1 equivalente) y la correspondiente amina (VI) o (II) (1,1 equivalentes) en THF (10 mmol de la mezcla reaccionante en 120 ml), se añade DBU (1,5 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de eliminar el disolvente con vacío, se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EE/hexano en ratios diferentes como 1:1) y obteniéndose así el compuesto (I).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 57-65, 122-123, 126, 139 y 144 se obtienen por los métodos recién descritos.

57	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluorofenil)urea
58	1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea
59	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

60	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)urea
61	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)urea
62	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)urea
63	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-(metilsulfonyl)-fenil)urea
64	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)urea
65	4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-N-(4-fluorofenil)benzamida
122	1-((3-tert-butil-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluorfenil)urea
123	3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-1-metilurea
126	1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)urea
139	1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)urea
144	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinifenil)urea

En base a los métodos de síntesis de los compuestos de la invención recién descritos, los expertos serán capaces de sintetizar los compuestos de los siguientes ejemplos 81-116.

81	N-[[5-tert-butil-2-(6-cloropiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
82	N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluorociclobutancarboxil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
83	N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
84	N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
85	N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida
86	N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
87	N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida
88	4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]carbamoil]etil]-2-fluorobenzamida
89	4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]carbamoil]etil]-N-piridin-2-il-benzamida
90	2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
91	2-[3-fluor-4-(2-hidroxietil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
92	2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida



93	2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida
94	2-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-3-fluorofenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida
95	2-(3-fluorofenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]acetamida
96	2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]carbamoil]etil]-benzamida
97	2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida
98	N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
99	N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-propionamida
100	N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
101	N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
102	N-[(2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida,
103	N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
104	N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
105	2-(3-fluorofenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-acetamida
106	N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida
107	N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
108	N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida
109	N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
110	N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida
111	4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]metil]carbamoil]etil]-2-fluorobenzamida
112	2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida
113	4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]metil]carbamoil]etil]-2-fluorobenzamida
114	N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida
115	N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

Los siguientes compuestos de los ejemplos se acompañan seguidamente con los datos del espectro de masas a título ilustrativo.

Compuesto ejemplo	[M+H]	Compuesto ejemplo	[M+H]
1	397,2	20	503,2
2	397,2	21	518,9
3	411,2	22	518,9
4	411,2	23	518,9
5	481,1	24	518,9
6	481,1	25	518,9
7	479,3	26	518,9
8	477,1	27	519,3
12	478,2	28	531,2
13	529,3	29	525,3
14	507,0	30	444,0
15	507,0	33	521,3
16	507,2	39	545,4
17	507,0	40	545,0
18	525,2	41	595,3
19	513,2	47	474,3
49	521,3	130	426,3
55	533,3	131	372,1
56	521,3	132	422,1
61	449,3	133	387,3
74	412,1	134	546,9
117	440,2	135	401,3
118	426,3	137	505,0
119	452,2	139	477,2
120	466,3	141	493,9
122	385,1	142	502,0
123	427,0	143	527,0
125	454,0	144	486,1
126	452,9	147	446,0
127	488,2		
128	504,9		
129	529,3		

#### Datos farmacológicos

- 5 La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1) se determina del modo descrito anteriormente (métodos farmacológicos I o II).

Los compuestos de la invención de fórmula (I) descrita anteriormente poseen una excelente afinidad por el receptor VR1/TRPV1 (Tabla 1).

En la tabla 1, las abreviaturas tienen los significados siguientes:

- 10 Cap = capsaicina  
 AG = agonista  
 pAG = agonista parcial  
 pH = después del estímulo del pH  
 NADA = N-araquidonildopamina  
 15 NE = sin efecto  
 FTm = ensayo de la formalina en ratones

El valor después del signo "@" indica la concentración en la que se determina la inhibición (en porcentaje) en cada caso.

ES 2 640 257 T3

Tabla 1

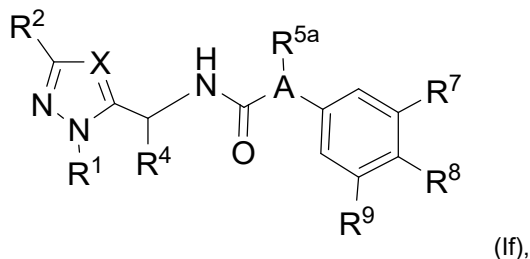
Comp. ejemplo	K <sub>i</sub> (rata) [nM] Cap	K <sub>i</sub> (hombre) [nM] Cap	IC <sub>50</sub> (hombre) hVR1 [nM], pH	K <sub>i</sub> (rata) [nM] NADA	K <sub>i</sub> (hombre) [nM] NADA	IC <sub>50</sub> (hombre) [nM], 45°C	FTm
1	25% @ 5µM	NE	NE				
2	25% @ 5µM	NE	NE				
3	14% @ 5µM	12% @ 5µM	NE				
4	20% @ 5µM	9% @ 5µM	NE				
5	76% @ 1µM	50,2	36% @ 10µM		4,99	282	
6	14,5	27,7	13% @ 10µM				
7	0,35	21,6	NE				
12	5,9	8	40% @ 10µM				
13	25,9 (15)	75,2 (49)					
14	7,2	3,7	25% @ 10µM				
15	2,5	2,1	14% @ 5µM				
16	0,2	0,3	NE	0,03	0,04	35% @ 0,625 µM	
17	0,1	0,1	37% @ 10µM				
18		0,5	31% @ 10µM		0,22	7,0	
19	819	44% @ 1µM	NE				
20	2834	55% @ 1µM	NE				
21	1,2	0,3	179		0,12	27,0	
22	42,7	31,7	42% @ 10µM				
23	0,4	0,3	47,1			16,13	
24	0,4	0,3	39,2				
25	5,1	26,5	2,585				
26	0,1	0,1	8,0		0,1	8,05	
27	1,2	2,2	NE		0,12		
28		0,4	16			665	
29		1,2	42% @ 10µM		0,08	34% @ 2µM	
30		6,3					
33		4,0					
39		7,2					
40		0,8					
41		85					
47		17					
49		AG	AG		AG	AG	
55		114	NE				
56		AG	AG		AG	AG	
61		AG					
73		AG					
74	85	51,8		49		12% @ 2,5 µM	1 po FTm 13%
117		56					
118		AG					
119		107					
120		6% @ 1 µM					
122		AG					
123		44% @ 5 µM					
125		AG					
126		31,4					

ES 2 640 257 T3

127		58,1					
128		16,3					
129		63,6					
130		112					
131		58% @ 5 $\mu$ M					
132		34% @ 5 $\mu$ M					
133		12% @ 5 $\mu$ M					
134		2,5				546	
135		24% @ 5 $\mu$ M					
137		65,1					
139		AG					
141	25,5	13,6				28% @ 2,5 $\mu$ M	
142		AG					
143		56% @ 1 $\mu$ M					
144		AG					
147		26					

## Reivindicaciones

1. Compuestos sustituidos de fórmula general (If)



donde

- 5 X representa CR<sup>3</sup> o N, representando R<sup>3</sup> H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, o CF<sub>3</sub>,  
 A representa N o CR<sup>5b</sup>,  
 R<sup>1</sup> representa la subestructura (T1)



(T1)

- 10 donde

Y representa C(=O), O, S, S(=O)<sub>2</sub>, NH-C(=O) o NR<sup>12</sup>, siendo R<sup>12</sup> H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, S(=O)<sub>2</sub>-metilo,

o representa 0 ó 1,

- 15 R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> significan, en cada caso con independencia entre sí, H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo,

m representa 0, 1 ó 2,

- 20 Z representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o lineal, no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o más sustituyentes seleccionados en cada caso con independencia entre sí de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo<sup>1</sup>(C<sub>3-10</sub>) saturado o insaturado, morfolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo, piperidinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso con independencia entre sí entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y alquilo(C<sub>1-4</sub>); fenilo o piridilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso con independencia entre sí entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), OCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-4</sub>), SCF<sub>3</sub>,

- 25 R<sup>2</sup> representa H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>,

- 30 R<sup>4</sup> representa H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,

R<sup>5a</sup> representa H o CH<sub>3</sub>, si A significa N, o H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo si A representa CR<sup>5b</sup>,

- 35 R<sup>5b</sup> representa H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclohexilo, o fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) saturado o insaturado, no sustituido,

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> en cada caso con independencia entre sí representan H, F, Cl, Br, I, alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), F, Cl, Br, I,

- 5 R<sup>8</sup> representa H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, SH, SCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, C(=O)-NH<sub>2</sub>, C(=O)-NH(metilo), C(=O)-NH(etilo), C(=O)-N(metilo)<sub>2</sub>, C(=O)-N(etilo)<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o dos veces con OH; NH-C(=O)-metilo, NH-C(=O)-etilo, CH<sub>2</sub>-NH-S(=O)<sub>2</sub>-metilo, CH<sub>2</sub>-NH-S(=O)<sub>2</sub>-etilo, NH-S(=O)<sub>2</sub>-metilo, NH-S(=O)<sub>2</sub>-etilo, S-metilo, S-etilo, S(=O)<sub>2</sub>-metilo, S(=O)<sub>2</sub>-etilo, S(=O)<sub>2</sub>-NH-metilo, S(=O)<sub>2</sub>-NH-etilo, S(=O)<sub>2</sub>-N(metilo)<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>-N(etilo)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-metilo, CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-etilo; O-alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado o insaturado, ramificado o lineal, no sustituido; alquil(C<sub>1-4</sub>)-O-alquil(C<sub>1-4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) unido mediante un alquilo(C<sub>1-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido, y cuando es apropiado dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, no sustituida; piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, dioxidoisotiazolidinilo; fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo), donde los fenilo, piridilo, tienilo o furilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), OCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y SCF<sub>3</sub>
- 10 en forma de compuestos libres, tautómeros, N-óxidos, racematos, enantiómeros, diastereómeros, en forma de mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos sustituidos según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo:
- 20 3. N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
 4. (S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 5. N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
 6. (S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 7. N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
 8. (S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 25 9. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-propanoamida,  
 11. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 12. N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanoamida,  
 13. N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 30 14. N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 15. (S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 16. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 17. (S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 35 18. N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 20. N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 21. N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 40 22. (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 23. (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 45 24. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 25. (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 26. (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 50 27. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 28. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 29. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoamida,  
 55 30. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluorofenil)-propanoamida,  
 31. 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 32. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-isobutilfenil)-propanoamida,  
 33. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 60 34. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanoamida,  
 35. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(2-fluorobifenil-4-il)-propanoamida,

36. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietil)-3-fluorofenil)propanoamida,
37. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorobenzamida,
38. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida,
- 5 39. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenilbenzamida,
40. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida,
41. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-
- 10 (trifluorometil)fenil)benzamida,
42. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)benzamida,
43. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)-fenil)propanoamida,
44. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida,
- 15 45. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanoamida,
46. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)-propanoamida,
47. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanoamida,
48. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-acetamida,
49. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-
- 20 fluorofenil)propanoamida,
50. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanoamida,
51. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanoamida,
52. 2-(4-amino-3,5-difluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,
53. 2-(4-acetamida-3-fluorofenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,
- 25 54. N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorofenil)benzamida,
55. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorofenil]propanoamida,
56. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-
- 30 fluorofenil)propanoamida,
57. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluorofenil)urea,
58. 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea,
59. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea,
60. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)-urea,
- 35 61. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-urea,
62. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-urea,
63. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-(metilsulfonil)-fenil)urea,
64. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)urea,
65. 4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-N-(4-fluorofenil)-benzamida,
- 40 66. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,
67. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida,
68. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-
- 45 toliilacetamida,
69. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)-propanoamida,
70. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)-fenil)propanoamida,
71. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metiltio)fenil)-propanoamida,
72. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonil)-fenil)propanoamida,
- 50 73. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,
74. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida,
75. N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
76. N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-
- 55 (metanosulfonamido)fenil]propionamida,
77. N-[[5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
78. N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-
- (metanosulfonamido)fenil]propionamida,
- 60 79. N-[[5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
80. 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]propionamida,

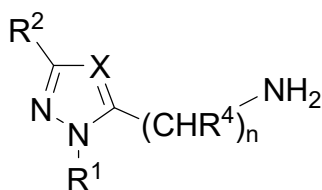
81. N-[[5-tert-butil-2-(6-cloropiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
82. N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
- 5 83. N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
84. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,
85. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida,
- 10 86. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
87. N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,
88. 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil-carbamoi]etil]-2-fluorobenzamida,
89. 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil-carbamoi]etil]-N-piridin-2-il-benzamida,
- 15 90. 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,
91. 2-[3-fluor-4-(2-hidroxietil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,
92. 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,
- 20 93. 2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,
94. 2-[4-(1,2-dihidroxietil)-3-fluorofenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,
95. 2-(3-fluorofenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-acetamida,
96. 2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil-carbamoi]etil]-benzamida,
- 25 97. 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]-N-[[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]propionamida,
98. N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
99. N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-propionamida,
- 30 100. N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
101. N-[[2-butoxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,
102. N-[[2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)acetamida,
- 35 103. N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
104. N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,
105. 2-(3-fluorofenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]acetamida,
- 40 107. N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
108. N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,
109. N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida,
110. N-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,
- 45 111. 4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil-carbamoi]etil]-2-fluorobenzamida,
112. 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]propionamida,
113. 4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluorometil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil-carbamoi]etil]-2-fluorobenzamida,
114. N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)fenil]propionamida,
- 50 116. N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida,
117. N-[[1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-2-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoamida,
118. N-[[3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-ciclopropano-carboxamida,
119. N-[[1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-ciclobutanocarboxamida,
120. N-[[1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-ciclopentanocarboxamida,
- 55 121. N-[[1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-ciclohexanocarboxamida,
122. 1-[[3-tert-butil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-3-(3-fluorofenil)urea,
123. 3-[[1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-1-metilurea,
124. N-[[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanoamida,
- 60 125. N-[[3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-2-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)propanoamida,
126. 1-[[1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-3-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)urea,
127. N-[[3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil]-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,
128. N-[[1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il]metil]-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanoamida,



129. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-N-((1-(piridin-2-ilmetilamino)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 130. N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
 131. 2-(3-fluorofenil)-N-((1-pentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida,  
 132. 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)- acetamida,  
 133. N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)acetamida,  
 134. N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 135. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida,  
 136. 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida,  
 137. N-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoamida,  
 138. 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanoamida,  
 139. 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)urea,  
 140. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)acetamida,  
 141. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanoamida,  
 142. N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(2-metoxietoxi)metil)fenil)propanoamida,  
 143. 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida,  
 144. 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinifenil)-urea,  
 145. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-3-fenilpropanoamida,  
 146. N-(5-((2-(3-fluorofenil)acetamida)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzamida,  
 147. N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida,
- en cada caso en forma de compuestos libres, de racematos, de enantiómeros, diastereómeros, de mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un solo enantiómero o diastereómero, o en forma de sales de ácidos o de bases fisiológicamente compatibles.
3. Compuestos sustituidos según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque los compuestos están en forma de sales de ácidos fisiológicamente seleccionados del grupo consistente en los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y ácido aspártico.
4. Compuestos sustituidos según la reivindicación 3, caracterizados porque los compuestos están en forma de sales de ácidos fisiológicamente seleccionados del grupo consistente en los ácidos cítrico y clorhídrico.
5. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto sustituido según una de las reivindicaciones de 1 a 4, en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, así como en caso dado aditivos y/o auxiliares adecuados y/o, si es apropiado, otros principios activos.
6. Uso de al menos de un compuesto sustituido según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo consistente en dolor, con preferencia el dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular, hiperalgesia, alodinia, causalgia, migraña, depresiones, dolor neuropático, lesiones nerviosas, enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial trastornos de la memoria, epilepsia, enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por asma, bronquitis e inflamación pulmonar, tos, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB), enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal, úlceras de duodeno, úlceras de estómago, síndrome del intestino irritable, apoplejía cerebral, irritaciones oculares, irritaciones cutáneas, enfermedades neuróticas de la piel, enfermedades alérgicas de la piel, psoriasis, vitiligo, herpes simple, inflamaciones, con preferencia inflamaciones intestinales, oculares, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal, diarrea, prurito, osteoporosis, artritis, osteoartritis, enfermedades reumáticas, trastornos de la ingesta, elegidos con preferencia entre el grupo formado por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad, dependencia de medicamentos, abuso de

medicamentos, síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos, desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia a opioides naturales o sintéticos, adicción a las drogas, abuso de las drogas, síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas, adicción al alcohol, abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol, para la diuresis, para la antinatriuresis, para influir en el sistema cardiovascular, para aumentar la vigilia, para el tratamiento de heridas y/o quemaduras, para el tratamiento de nervios seccionados, para potenciar la libido, para modular la actividad locomotora, para la ansiolisis, para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por hipertermia, presión sanguínea elevada y estrechamiento bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.

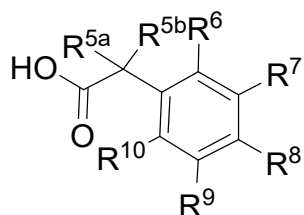
7. Al menos un compuesto sustituido según una de las reivindicaciones de 1 a 4, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo consistente en dolor, con preferencia dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia; alodinia; causalgia; migraña; depresiones; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, con preferencia estados de deficiencia cognitiva, en particular trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (OAB, siglas en inglés); enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal; úlceras de duodeno; úlceras de estómago; síndrome de intestino irritable; apoplejía cerebral; irritaciones de los ojos; irritaciones cutáneas; enfermedades neuróticas de la piel; enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitiligo; herpes simple; inflamaciones, con preferencia inflamaciones intestinales, oculares, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; diarrea; prurito; osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de la ingesta, elegidos con preferencia entre el grupo formado por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia a opioides naturales o sintéticos; adicción a las drogas; abuso de las drogas; síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; adicción al alcohol; abuso del alcohol y síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios seccionados; para potenciar la libido; para modular la actividad locomotora; para la ansiolisis; para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por hipertermia, presión sanguínea elevada y estrechamiento bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.
8. Procedimiento para la obtención de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (II)



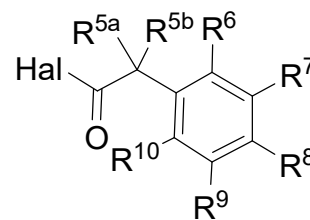
40

(II)

donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores y n representa 1, en un medio de reacción, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado, en su caso en presencia de al menos base, con un compuesto de fórmula general (III) o (IV),

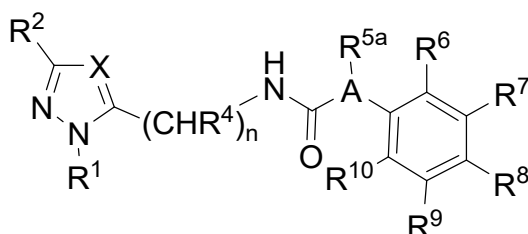


(III)



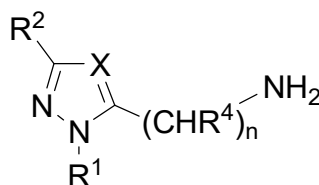
(IV)

5 donde Hal significa halógeno, con preferencia Br o Cl, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> en cada caso representan hidrógeno y R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores, en un medio de reacción, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento apropiado, eventualmente en presencia de al menos una base, para formar un compuesto de fórmula general (I),



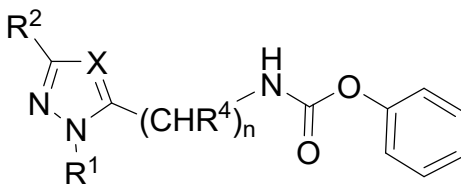
(I)

10 donde A representa CR<sup>5b</sup>, n representa 1, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> en cada caso representan hidrógeno y X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores, o según el cual se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

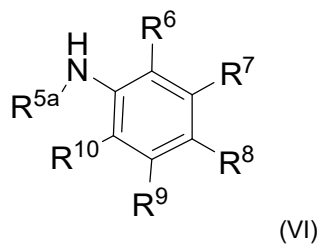
donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores y n representa 1, para obtener un compuesto de fórmula general (V)



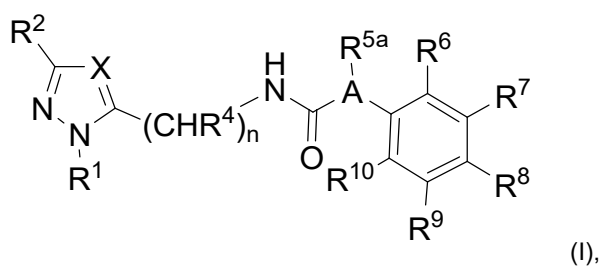
(V),

15 donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores y n representa 1, en un medio de reacción, en presencia de cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia de al menos una base y/o de un reactivo de acoplamiento, y dicho compuesto eventualmente se purifica y/o se aísla, y se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VI),

20



5 donde  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores y  $R^6$  y  $R^{10}$  en cada caso representan hidrógeno, en un medio de reacción, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento apropiado, eventualmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general (I)



donde A representa N, n representa 1,  $R^6$  y  $R^{10}$  en cada caso representan hidrógeno y X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  tienen uno de los significados según una o más de las reivindicaciones anteriores.