

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 356**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2014 PCT/US2014/012389**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14113814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2014 E 14702422 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2945932**

54 Título: **Acción de compuestos en múltiples receptores de prostaglandina proporcionando una respuesta antiinflamatoria general**

30 Prioridad:

21.01.2013 US 201313746023

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

03.05.2019

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**WOODWARD, DAVID, F.;
CARLING, WILLIAM, R.;
MARTOS, JOSE, L.;
WANG, JENNY, W. y
KANGASMETSA, JUSSI, J.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 711 356 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

Acción de compuestos en múltiples receptores de prostaglandina proporcionando una respuesta antiinflamatoria general

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente de los EE. UU. n.º de serie 13/746.023, presentada el 21 de enero de 2013, que es continuación en parte de la solicitud de patente de los EE. UU. n.º de serie 13/170.467, presentada el 28 de junio de 2011, que reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. n.º de serie 61/360.755, presentada el 1 julio de 2010.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención.

Esta invención se refiere a compuestos y su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) DP₁, FP, TP, EP₁ y EP₄ como se define en las reivindicaciones. Los presentes compuestos tienen la estructura general mostrada a continuación y actúan en diferentes receptores de prostaglandina para proporcionar de este modo una respuesta antiinflamatoria general.

2. Resumen de la técnica relacionada

El receptor EP₁ es un receptor de 7 segmentos transmembrana y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. La PGE₂ también tiene afinidad por los otros receptores EP (tipos EP₂, EP₃ y EP₄). El receptor EP₁ está asociado con la contracción del músculo liso, el dolor (en particular, inflamatorio, neuropático y visceral), inflamación, actividades alérgicas, regulación renal y con la secreción mucosa gástrica o entérica.

La prostaglandina E₂ (PGE₂) ejerce alodinia a través del subtipo de receptor EP₁ e hiperalgesia a través de los receptores EP₂ y EP₃ en la médula espinal de ratón. Además, se ha demostrado que en el ratón con desactivación génica de EP₁, las respuestas de sensibilidad al dolor se reducen en aproximadamente un 50 %. El antagonista del receptor EP₁ (ONO-8711) reduce la hiperalgesia y la alodinia en un modelo de rata de lesión por constricción crónica e inhibe la hiperalgesia mecánica en un modelo de roedores de dolor posoperatorio. Se ha demostrado la eficacia de los antagonistas del receptor EP₁ en el tratamiento del dolor visceral en un modelo humano de hipersensibilidad. Por lo tanto, los ligandos, agonistas o antagonistas selectivos de prostaglandina, dependiendo de qué subtipo de receptor de prostaglandina E se considere, tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a las de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo convencional y, además, inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas y tienen efectos anticancerígenos. Estos compuestos tienen una menor capacidad para inducir algunos de los efectos secundarios basados en el mecanismo de los AINE, que son inhibidores indiscriminados de ciclooxigenasa. En particular, los compuestos tienen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido de efectos secundarios renales, un efecto reducido en los tiempos de sangrado y una menor capacidad para inducir ataques de asma en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina. Además, como resultado de mantener intactas rutas de prostaglandinas potencialmente beneficiosas, estos agentes pueden tener una eficacia mejorada en comparación con los AINE o con los inhibidores de COX-2. (Véase la pub. n.º US 2005/0065200 para otras enfermedades que pueden tratarse mediante antagonistas del receptor EP₄).

El receptor TP (también conocido como TxA₂) es un subtipo de receptor prostanoide estimulado por el mediador endógeno tromboxano. La activación de este receptor da lugar a diversas acciones fisiológicas que se manifiestan principalmente por sus efectos de agregación plaquetaria y de constricción del músculo liso siendo por tanto opuestos a los de la activación del receptor de prostaciclina.

Los receptores TP se han identificado en riñones humanos en los glomérulos y en el tejido vascular extraglomerular. La activación de receptores TP contrae los capilares glomerulares y suprime los índices de filtración glomerular, lo que indica que los antagonistas del receptor TP podrían ser útiles para la disfunción renal en la glomerulonefritis, diabetes mellitus y en la sepsis.

La activación de receptores TP induce la broncoconstricción, un aumento en la permeabilidad microvascular, la formación de edema mucoso y de secreción mucosa, que son características distintivas típicas del asma bronquial. Los antagonistas de TP se han investigado como tratamientos potenciales del asma dando lugar, por ejemplo, a Seratrodast oralmente activo (AA-2414). El ramatrobán es otro antagonista del receptor TP que está actualmente sujeto a ensayos clínicos en fase III como compuesto antiasmático.

Puesto que el receptor DP₁ puede desencadenar una respuesta asmática en algunos pacientes, los compuestos que tienen propiedades antagonistas de DP₁ pueden ser útiles como medicamentos antiasmáticos. (Véase la pub. 2004/0162323 para la descripción de otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas de DP).

Por último, el receptor FP modula la presión intraocular y media la contracción del músculo liso de los músculos de los esfínteres en el tracto gastrointestinal y en el útero. Por lo tanto, los antagonistas del receptor FP son útiles

para tratar los trastornos reproductivos. (Véase la patente de EE. UU. n.º. 6.511.999 para otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas del receptor FP).

5 Como antecedente adicional para la presente invención, véanse la solicitud de patente de EE. UU. publicada n.º 2007/0060596 y WO2012/003414.

Breve resumen de la invención

10 La presente invención proporciona los compuestos según se define en la reivindicación 1.

Para definir la invención descrita se utilizan los términos que siguen.

15 “Hidrocarbilo” se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene solamente átomos de carbono e hidrógeno. Preferiblemente, el radical hidrocarbilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de 1 a 7 átomos de carbono.

20 “Hidrocarbilo sustituido” se refiere a un radical hidrocarbilo en donde uno o más, pero no todos, de los átomos de hidrógeno y/o de carbono son sustituidos por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical, incluido un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, p. ej. flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, fosfato, tiol, etc.

“Metilenilo” se refiere a un grupo de unión $-CH_2-$.

25 “Etilenilo” se refiere a un grupo de unión $-CH_2CH_2-$.

“Alquilenilo” se refiere a un grupo de unión alquilo divalente.

30 “Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquilo de 4 a 10 carbonos, con máxima preferencia de 4 a 8 carbonos. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, $=O$, $=S$, NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH.

35 “Cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado cíclico. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 12 carbonos. Más preferiblemente, tiene de 4 a 7 carbonos, con máxima preferencia 5 a 6 carbonos.

40 “Ariilo” se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado e incluye grupos ariilo carbocíclicos, ariilo heterocíclicos y biarilo. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, $COOR^6$, NO_2 , CF_3 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, SR^6 , sulfoxi, sulfona, CN y OR^6 , en donde R^6 es alquilo.

“Ariilo carbocíclico” se refiere a un grupo ariilo en donde los átomos del anillo son carbono.

45 “Heteroarilo” se refiere a un grupo ariilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, siendo carbono el resto de átomos de anillo. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Por lo tanto, los grupos ariilo heterocíclicos incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirrolo-N-alquilo inferior, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene de 2 a 10 carbonos. Más preferiblemente, tiene de 3 a 10 carbonos, con máxima preferencia 3 carbonos.

50 Dicho 5-hidrocarbilo puede ser 5-metilo y dicho (fenil sustituido con halo o haloalquilo)alquilo puede ser (fenil sustituido con halo o haloalquilo)metilo.

55 Una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para lograr un propósito mencionado (p. ej., lograr el efecto para el que se administra, tratar una enfermedad, reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, lo que puede referirse como “cantidad terapéuticamente eficaz”. Una “reducción” de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta expresión) significa disminuir la gravedad o la frecuencia del o de los síntomas, o la eliminación del o de los síntomas. La cantidad real eficaz para una aplicación particular dependerá, entre otras cosas, de la afección objeto del tratamiento.

60 La dosificación y frecuencia (dosis únicas o múltiples) de los compuestos administrados pueden variar dependiendo de diversos factores, incluida la vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad que se está tratando; la presencia de otras enfermedades u otros problemas de salud; el tipo de tratamiento concomitante; y complicaciones debidas a cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Pueden utilizarse otros regímenes o agentes terapéuticos en combinación con los métodos y compuestos de la invención.

65

Para cualquier compuesto descrito en la presente memoria o combinación de los mismos, las cantidades terapéuticamente eficaces pueden determinarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares.

5 Las cantidades terapéuticamente eficaces de uso en humanos pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para humanos para lograr una concentración que se haya descubierto es eficaz en animales.

10 La descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y a su uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores DP₁, FP, EP₁ y EP₄ de prostaglandina (PG). Los compuestos de esta invención también son útiles para tratar afecciones mediadas por la acción de ligandos para el receptor de tromboxano (TP).

15 **Breve descripción de los dibujos**

Las figuras 1, 1a y 1b muestran el esquema de reacción para la preparación de los compuestos de esta descripción;

20 la figura 2 muestra la modulación de la secreción de IL-8 de macrófagos humanos estimulada mediante TNF α (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

la figura 3 muestra la modulación de la secreción de MCP-1 de macrófagos humanos estimulada mediante TNF α (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

25 la figura 4 muestra la modulación de la secreción de TNF α de macrófagos humanos estimulada mediante LPS (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

30 la figura 5 muestra la modulación de la secreción de MDC de macrófagos humanos estimulada mediante TNF α (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

la figura 6 muestra la modulación de la secreción de RANTES de macrófagos humanos estimulada mediante LPS (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

35 la figura 7 muestra la modulación de la secreción de MDC de macrófagos humanos estimulada mediante LPS (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

la figura 8 muestra la modulación de la secreción de MIP - 1 β de macrófagos humanos estimulada mediante TNF α (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

40 la figura 9 muestra la modulación de la secreción de RANTES de macrófagos humanos estimulada mediante TNF α (n=tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

la figura 10 muestra el efecto de determinados compuestos de la descripción en el picor conjuntival alérgico;

45 la figura 11 muestra el efecto de determinados compuestos de la descripción en el picor conjuntival alérgico; y,

la figura 12 muestra que determinados compuestos de la descripción tienen un efecto dependiente de dosis cuando se ensayan en un modelo de uveítis.

50 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona compuestos o sales de los mismos como se define en las reivindicaciones.

55 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos de preparación de compuestos similares como se expone en la solicitud de patente de EE. UU. publicada n.º 2007/0060596. Como se muestra en la figura 1, preferiblemente, determinados compuestos de la presente descripción se preparan haciendo reaccionar un {1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído con fosfonoacetato de trimetilo para dar un éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}acrílico, como se muestra en la figura 1. Preferiblemente, dicho halógeno se
60 selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo. Más preferiblemente, el haloalquilo es trifluorometilo.

Preferiblemente, dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en radicales alquilo, en donde dicho alquilo es un alquilo o cicloalquilo de cadena ramificada; más preferiblemente dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena ramificada que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y cicloalquilmetilo en donde dicho
65 cicloalquilo es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y, con máxima preferencia, dicho alquilo es 3-pentilo o ciclopentilmetilo.

El éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}acrílico se hidrogena para dar el correspondiente ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico.

5

Preferiblemente, dicha hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de platino.

El éster metílico del ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico se hidroliza para dar el ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico.

10

El ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico se puede convertir en la correspondiente N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida haciendo reaccionar el ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico con fluoruro cianúrico en presencia de piridina para dar el fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionilo y haciendo reaccionar posteriormente el fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionilo con trifluorometanosulfonamida en presencia de DMAP para dar N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-clorobenciloxi o alquiloibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida.

15

20

Con los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se pretende ilustrar la presente invención.

Los reactivos y condiciones utilizados en la figura 1 y en los ejemplos (de referencia) pueden abreviarse como sigue:

Ac es acetilo;

25

DCM es diclorometano;

TFA es ácido trifluoroacético;

TA es temperatura ambiente;

Ph es fenilo;

DiBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio;

30

DMF es dimetilformamida;

Et es etilo;

THF es tetrahidrofurano;

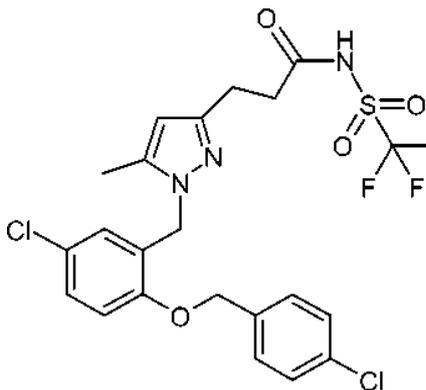
DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico).

35

Ejemplo de referencia 1

N-(3-{1-[5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, 10.



40

Etapla 1

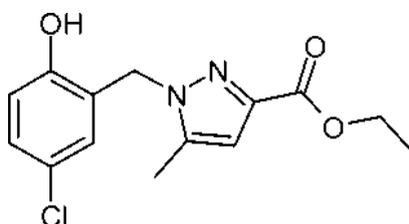
Éster terc-butílico del ácido N'-(5-cloro-2-hidroxibencil)hidrazincarboxílico 1



Se agitó una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (1,5 g, 9,3 mmol), carbazato de terc-butilo (1,25 g, 9,3 mmol) y ácido acético (0,54 ml, 9,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) bajo atmósfera de N₂ durante 30 min a TA. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,20 g, 27,9 mmol) por partes y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La reacción se desactivó en gran medida con HCl 2 M (15 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (25 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 75 ml), se desecaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad para obtener hidrazina **1** en forma de sólido blanco, 2,6 g (100 %).

Etapa 2

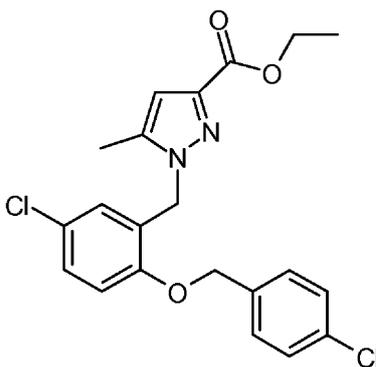
Éster etílico del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2**



Se trató una suspensión de éster terc-butílico del ácido N'-(5-cloro-2-hidroxibencil)hidrazincarboxílico **1** (9,3 mmol) en CH₂Cl₂ con TFA (20 ml) y se agitó a TA durante la noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en AcOH (20 ml) y se añadió lentamente a una solución de 2,4-dioxopentanoato de etilo en AcOH (10 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar y se agitó a TA durante 16 h. El éster etílico del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2** precipitado se filtró y se lavó con éter. El sólido blanco se desecó durante la noche en un desecador obteniéndose 1,2 g (45 %).

Etapa 3

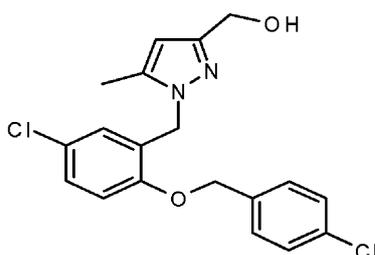
Éster etílico del ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **3**.



A una solución de éster etílico del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2** (0,6 g, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron carbonato potásico (0,84 g, 6,1 mmol), yoduro potásico (0,34 g, 2,0 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (0,38 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con Et₂O (3x15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se desecaron (Na₂SO₄) y los compuestos volátiles se retiraron al vacío obteniéndose 0,56 g (71 %) de éster etílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **3** en forma de un sólido blanco.

Etapa 4

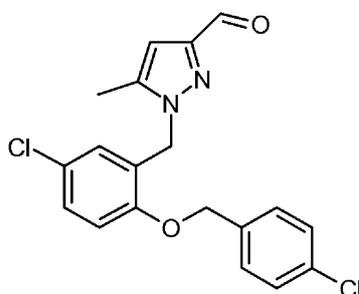
{1-[5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}metanol, **4**



5 A una solución del éster **3** (0,3 g, 0,72 mmol) en THF (6 ml) en atmósfera de N₂ se añadió LiAlH₄ 1 M en Et₂O (2,2 ml, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió gota a gota NaOH 2 M (2 ml) y el precipitado se retiró por filtración. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2x 15 ml), salmuera (15 ml), se desecó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad obteniéndose el alcohol **4** como un sólido blanco, 0,16 g (60 %).

Etapa 5

10 {1-[5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído, **5**.

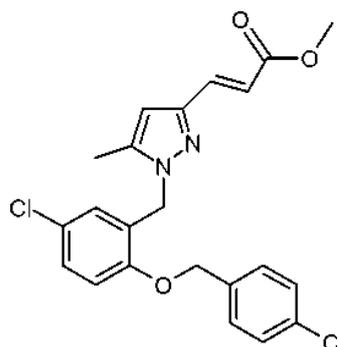


15 Una solución del alcohol **4** (0,57 g, 1,3 mmol) y periodinano de Dess-Martin 0,5 M (9,05 ml, 4,1 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa a 10 % de Na₂S₂O₃ (10 ml) y se extrajo con más CH₂Cl₂ (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se desecó (Na₂SO₄) y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (cartucho de 5 g de SiO₂, eluyente isohexano 70 % - CH₂Cl₂ 30 %) obteniéndose el aldehído **5** 0,3 g (64 %).

20

Etapa 6

Éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}acrílico, **6**.



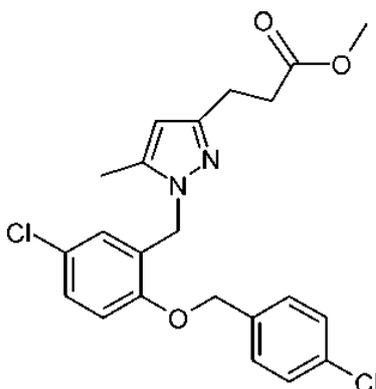
25

Una solución del aldehído **5** (0,25 g, 0,65 mmol), LiCl (0,03 g, 1,21 mmol), fosonoacetato de trimetilo (0,11 ml, 0,71 mmol) y DBU (0,19 ml, 1,21 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 2 M (15 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ sat. (15 ml), salmuera (15 ml), se desecó (Na₂SO₄) y los compuestos volátiles se retiraron al vacío obteniéndose un éster bruto **6**, 0,31 g (99 %).

30

Etapa 7

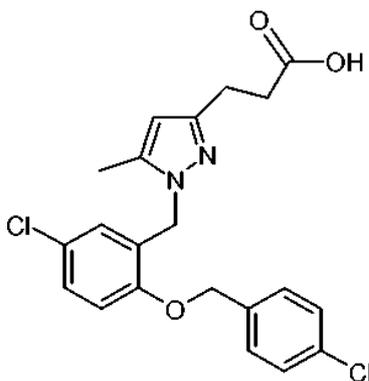
Éster metílico del ácido 3-{1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **7**.



5 Una suspensión del éster insaturado **6** (0,31 g, 0,65 mmol) y 5 % de Pt/C (0,01 g) en THF (6 ml) y MeOH (12 ml), previamente purgada con nitrógeno, se agitó en atmósfera de hidrógeno (matraz) a TA durante la noche. El platino se retiró por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el éster saturado **7**, 0,31 g (99 %).

Etapa 8

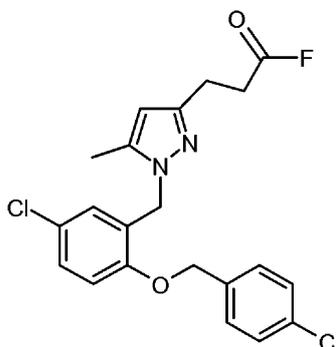
Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **8**.



10 A una solución del éster **7** (0,31 g, 0,65 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de LiOH (0,06 g, 1,40 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl 2 M. El ácido **8** se aisló mediante filtración como un sólido blanco y se lavó con agua y se desecó durante la noche sobre KOH en un desecador para dar 0,09 g (34 %).

Etapa 9

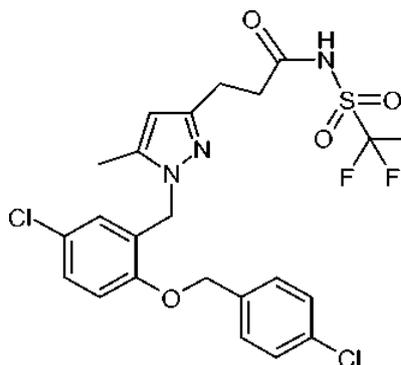
Fluoruro de 3-{1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionilo, **9**.



20 A una solución del ácido **8** (0,19 g, 0,46 mmol) en THF seco bajo una atm de N₂ se añadieron 60 µl de piridina y 300 µl (3,4 mmol) de fluoruro cianúrico. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de desecar sobre MgSO₄, los disolventes se retiraron al vacío para dar 0,14 g (72 %) de fluoruro ácido bruto. El fluoruro ácido bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10

N-(3-{1-[5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **10**.

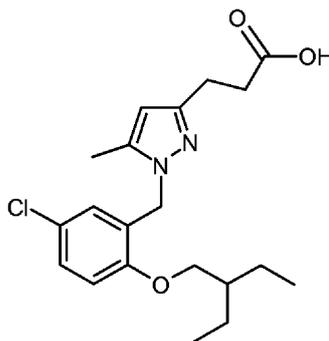


5 A una solución del fluoruro ácido **9** (0,14 g, 0,33 mmol) y DMAP 0,161 g (1,3 mmol) en DCM seco, se añadieron 0,147 g de trifluorometanosulfonamida (0,98 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas antes de diluir con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 2 M, seguido de salmuera, se desecó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. La sulfonamida de acilo bruta **10** se purificó sobre sílice obteniéndose 0,13 g para dar un sólido blanco (72 %).

10 Ejemplo de referencia 2

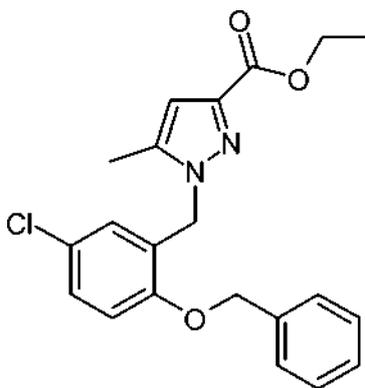
Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **17**.

Etapa 1



15

Éster etílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, **11**.

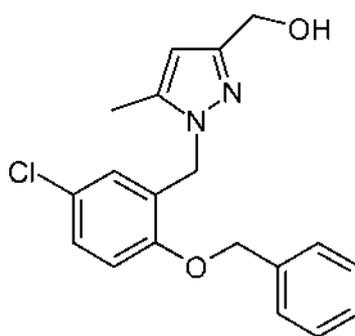


20

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 3, pero sustituyendo el bromuro de 4-clorobencilo por bromuro de bencilo.

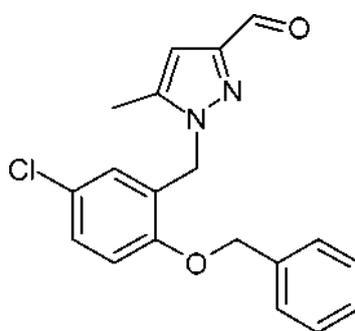
Etapa 2

25 [1-(2-Benciloxi-5-clorobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]metanol, **12**.



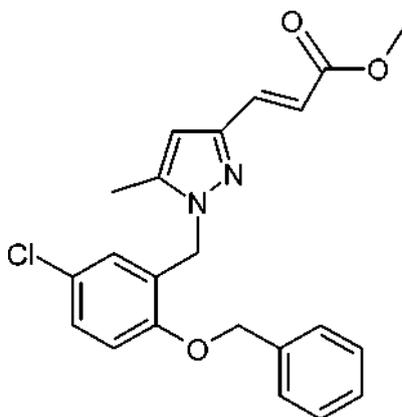
El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 4.

- 5 Etapa 3
1-(2-Benciloxi-5-cloro-encil)-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído, **13**.



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 5.

Etapa 4
Éster metílico del ácido (E)-3-[1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]acrílico, **14**.

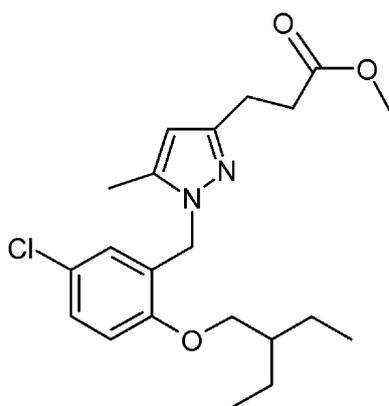


- 15 A una solución agitada del aldehído **13**, (1 g, 2,9 mmol) en THF se añadió (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano, 2 g (6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 2 M, NaHCO₃ saturado y salmuera, se desecó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El éster insaturado bruto **14** se purificó sobre sílice para dar 1,2 g como un sólido blanco (99 %).

Etapa 5
Éster metílico del ácido 3-[1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **15**.

- 25 Una solución agitada del éster insaturado **14**, (1,2 g, 2,9 mmol) y PtO₂, 0,12 g en ácido acético (25 ml) y HCl (5 ml) concentrado se hidrogenó a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el éster saturado **15**, 0,8 g (90 %).

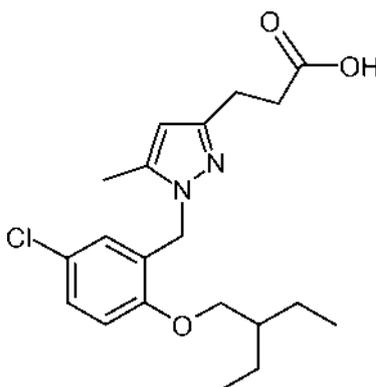
- Etapa 6
30 Éster metílico del ácido 3-[1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **16**.



5 A una solución del éster metílico del ácido 3-[1-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **15**. (0,2 g, 0,63 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron carbonato potásico 0,15 g (1,26 mmol), yoduro de tetrabutilamonio 0,03 g y 3-clorometilpentano 0,15 g (1,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se desecaron (MgSO₄) y los compuestos volátiles se retiraron al vacío obteniéndose 0,21 g (84 %) del éster metílico **16** en forma de sólido blanco.

10 Etapa 7

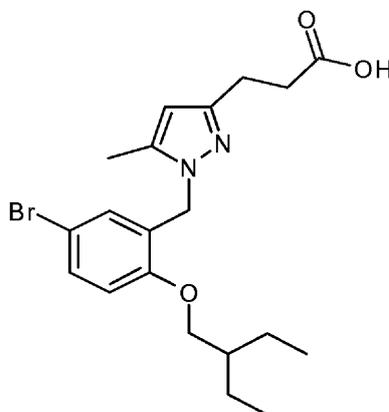
Ácido 3-[1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **17**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 8.

Ejemplo de referencia 3

20 Ácido 3-[1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **18**.



25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

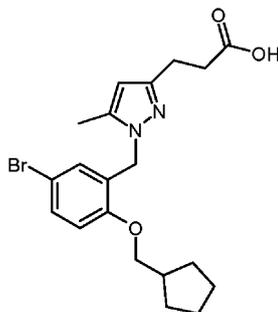
Ejemplo de referencia 3(a)

Ácido 3-[1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, se prepara de modo similar partiendo inicialmente de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído.

5

Ejemplo de referencia 4

Ácido 3-[1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **19**.



10

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por clorometilciclopentano.

15

Ejemplo de referencia 4(a)

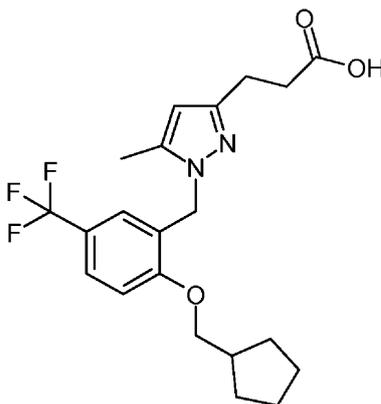
El ácido 3-[1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico se prepara también siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por clorometilciclopentano.

20

Ejemplo de referencia 5

Ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **20**.

25



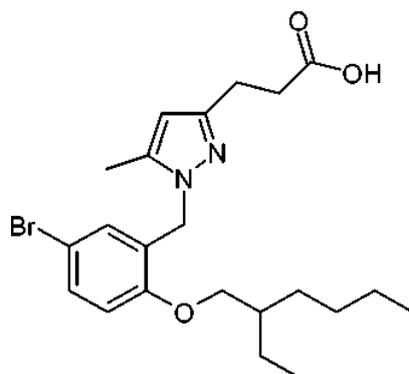
30

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-trifluorometil-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por clorometilciclopentano.

Ejemplo de referencia 6

Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(2-etilhexiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico

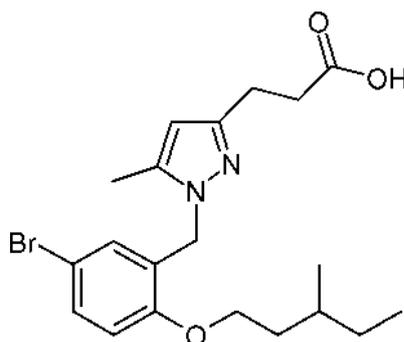
35

**21.**

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y
5 replazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 3-clorometilheptano.

Ejemplo 7

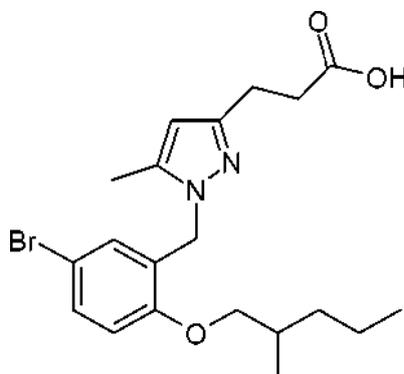
10 Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(3-metilpentiloxi)encil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **22**.



El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y
15 replazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-3-metilpentano.

Ejemplo de referencia 8

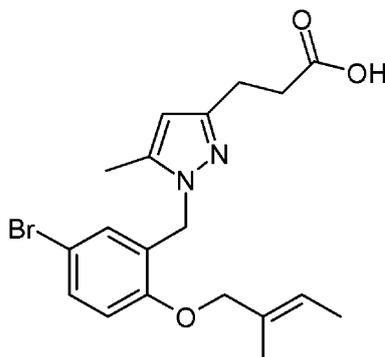
20 Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(2-metilpentiloxi)encil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **23**.



El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y
25 replazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-2-metilpentano.

Ejemplo 9

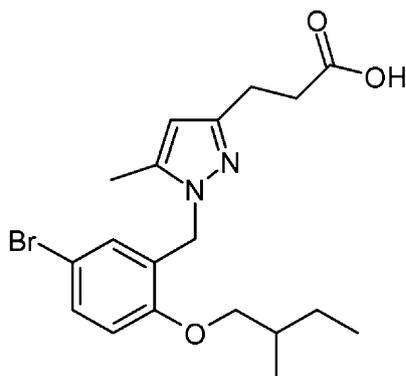
Ácido 3-[1-(5-bromo-2-((E)-2-metil-but-2-eniloxi)encil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico **24**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por (E)-1-cloro-2-metil-but-2-eno.

Ejemplo 10

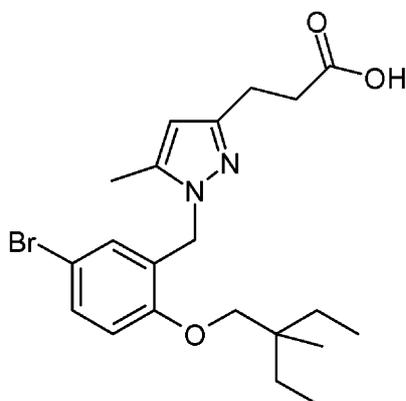
10 Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(2-metilbutoxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **25**.



15 Se agitó una suspensión de **24** (0,1 g, 0,24 mmol) y PtO₂ (0,02 g) en EtOAc (10 ml) e isohexano (10 ml), previamente purgada con nitrógeno, en atmósfera de hidrógeno (matraz) a TA durante 90 min. El catalizador se retiró por filtración a través de Hyflo, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice para dar el compuesto del título **25**, 0,027 g (26 %).

Ejemplo 11

20 Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etil-2-metilbutoxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **26**.

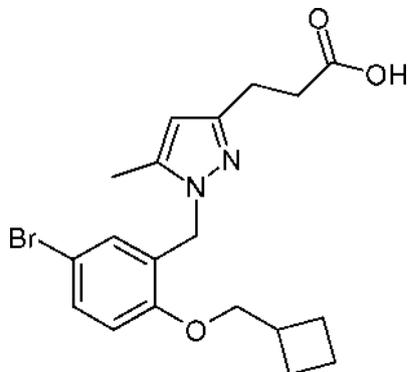


25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 3-clorometil-3-metilpentano.

Ejemplo de referencia 12

Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(2-ciclobutilmetoxi)encil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **27**.

5



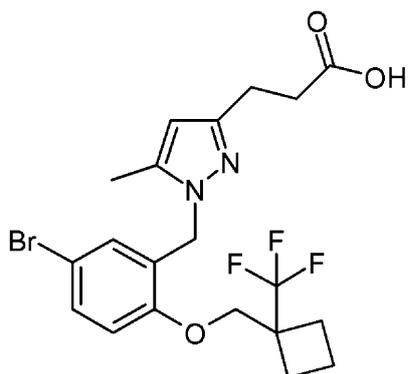
El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-clorometilciclobutano.

10

Ejemplo de referencia 13

Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(1-trifluorometilciclobutilmetoxi)encil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **28**.

15



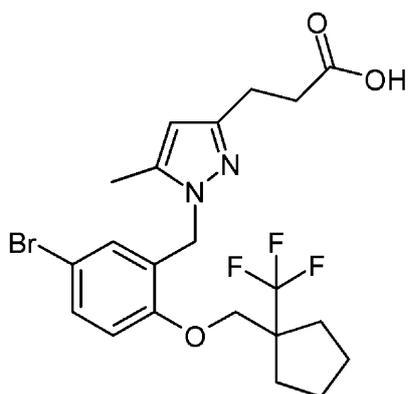
El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-clorometil-1-trifluorometilciclobutano.

20

Ejemplo 14

Ácido 3-[1-(5-bromo-2-(1-trifluorometilciclopentilmetoxi)encil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **29**.

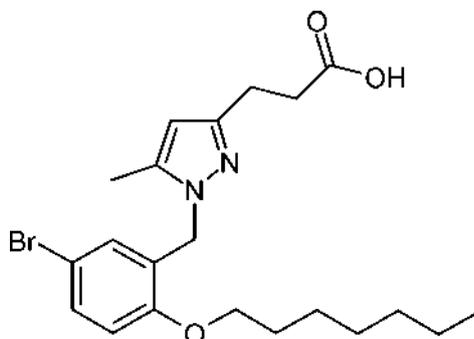
25



El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y remplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-clorometil-1-trifluorometilciclopentano.

5 Ejemplo 15

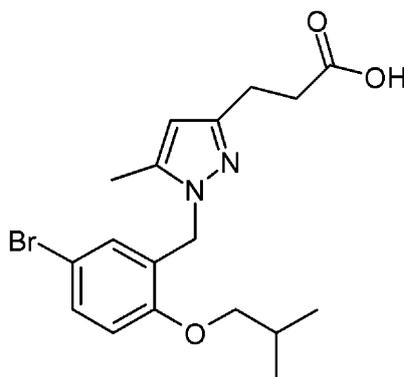
Ácido 3-[1-(5-bromo-2-heptiloxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **30**.



10 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y remplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloroheptano.

15 Ejemplo de referencia 16

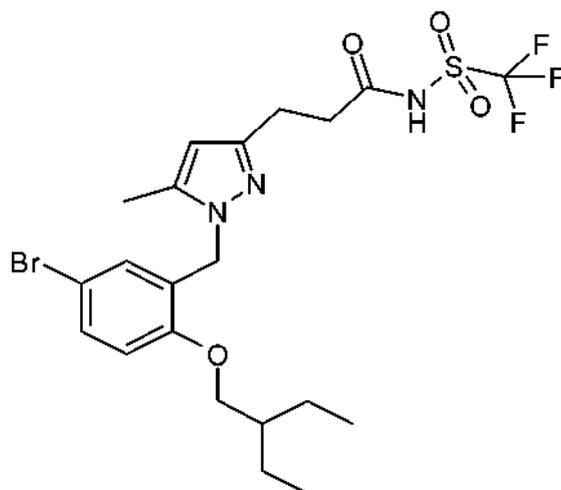
Ácido 3-[1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **31**.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y remplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloroisobutano.

25 Ejemplo de referencia 17

N-(3-{1-[5-Bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **32**.

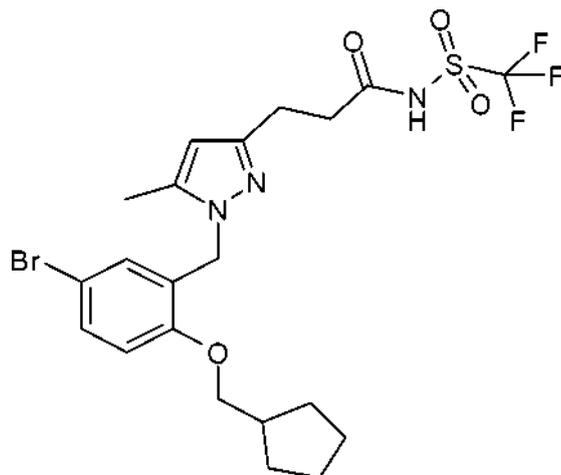


El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

5

Ejemplo 18

N-(3-{1-[5-Bromo-2-(2-ciclopentilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **33**.

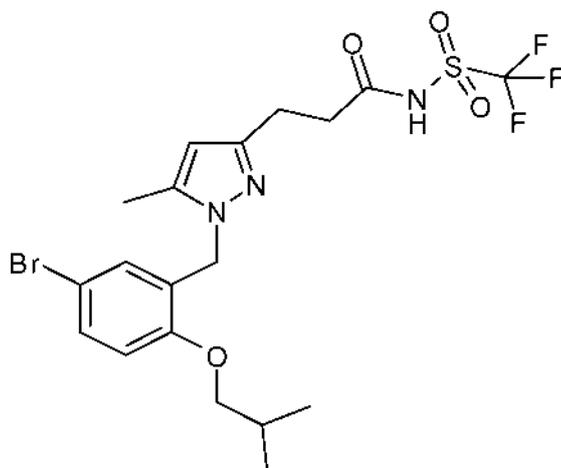


10

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

15 Ejemplo de referencia 19

N-(3-{1-[5-Bromo-2-(2-isobutoxibencil)]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-C,C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **34**.

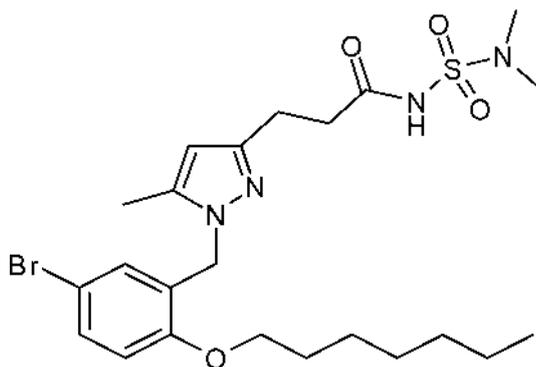


El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

5

Ejemplo 20

N-(3-{1-[5-Bromo-2-isobutoxybenzyl]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-N(dimetil)sulfonamida, **35**.

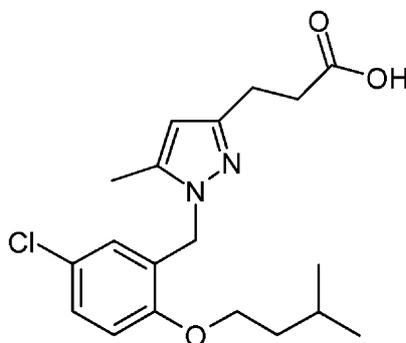


10

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

15 Ejemplo de referencia 21

Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(3-metilbutoxi)benzyl)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **36**.



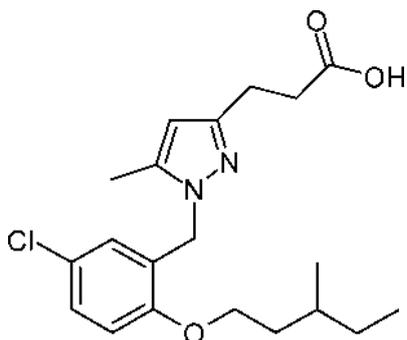
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-3-metilbutano.

Ejemplo 22

25

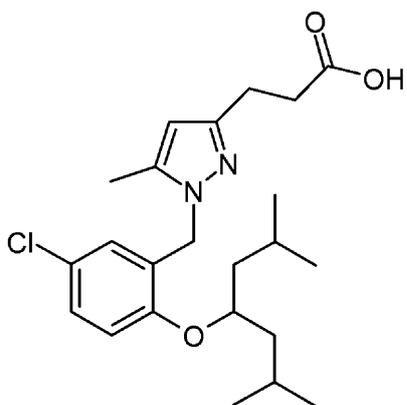
Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(3-metilpentiloxi)benzyl)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **37**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-3-metilpentano.

Ejemplo de referencia 23

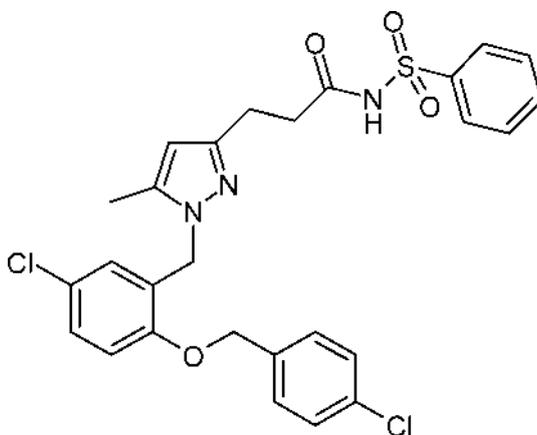
10 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-isobutil-3-metilbutoxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **389**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 4-cloro-2,6-dimetilheptano.

Ejemplo de referencia 24

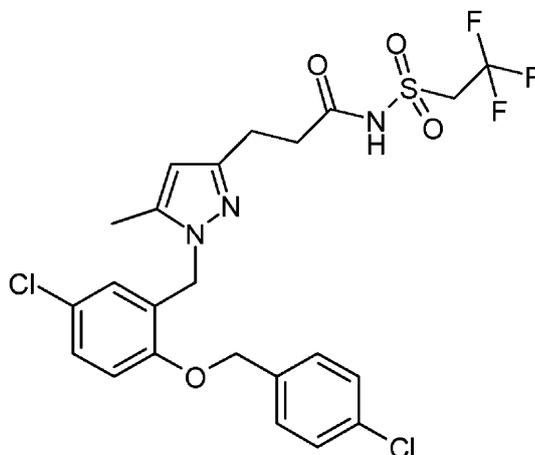
N-(3-[1-(5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)bencenosulfonamida, **39**.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10, pero sustituyendo la trifluorometanosulfonamida por bencenosulfonamida.

25 Ejemplo de referencia 25

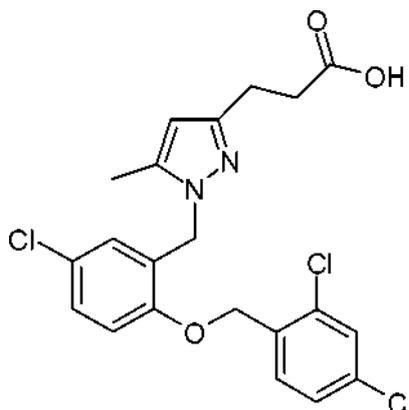
(3-[1-(5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)amida del ácido 2,2,2-trifluoroetano-sulfónico, **40**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10, pero sustituyendo la trifluorometanosulfonamida por 2,2,2-trifluoroetano-sulfonamida.

Ejemplo de referencia 26

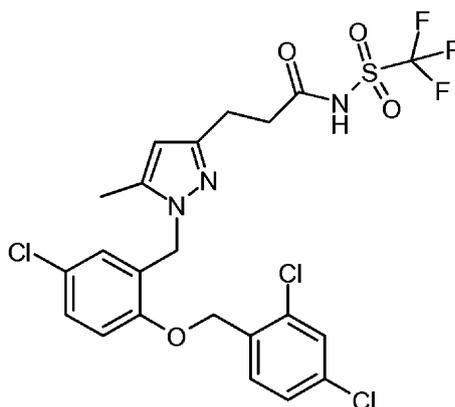
10 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(2,4-diclorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **41**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo de referencia 27

20 N-(3-[1-(5-Cloro-2-(2,4-diclorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **42**.

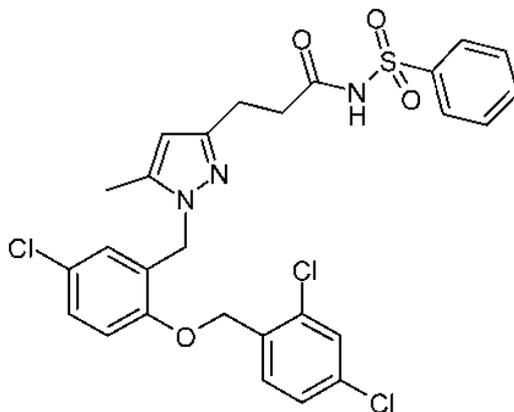


El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10.

Ejemplo 28

5

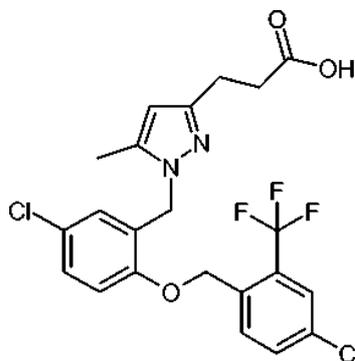
N-(3-[1-(5-Cloro-2-(2,4-diclorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)bencenosulfonamida, **43**.



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10, pero sustituyendo la trifluorometanosulfonamida por bencenosulfonamida.

Ejemplo de referencia 29

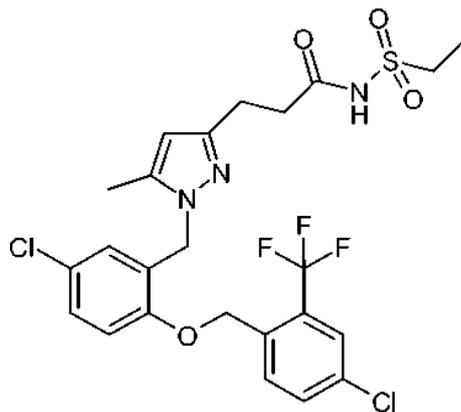
15 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-trifluorometilbenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **44**.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloruro de 4-cloro-2-trifluorometilbencilo.

Ejemplo 30

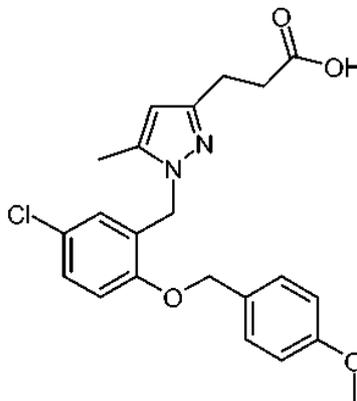
25 (3-[1-(5-Cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)amida del ácido etanosulfónico, **45**.



El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10, pero sustituyendo la trifluorometanosulfonamida por etanosulfonamida.

5 Ejemplo de referencia 31

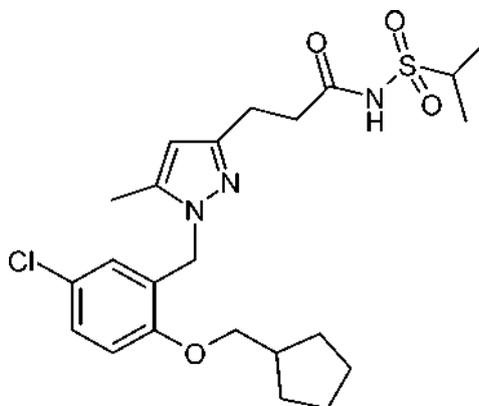
Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(4-metoxibenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **46**.



10 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloruro de 4-metoxibencilo.

15 Ejemplo de referencia 32

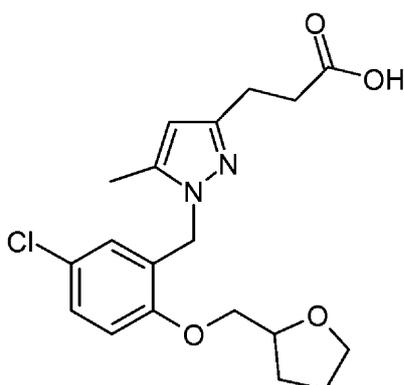
(3-[1-(5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)amida del ácido propano-2-sulfónico, **47**.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10, pero sustituyendo la trifluorometanosulfonamida por propano-2-sulfonamida.

Ejemplo 33

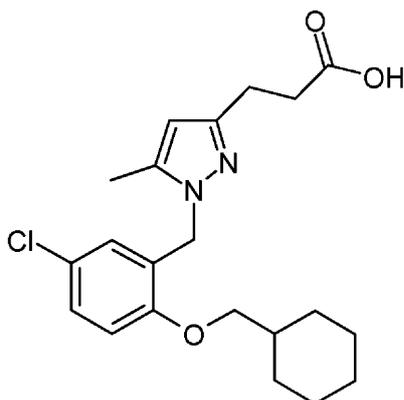
25 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **48**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por clorometiltetrahydro-2-furano.

Ejemplo 34

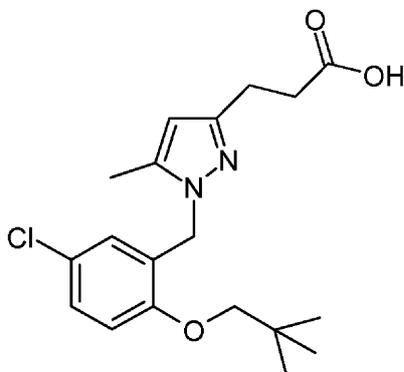
10 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(ciclohexilmetoxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **49**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por clorometilciclohexano.

Ejemplo de referencia 35

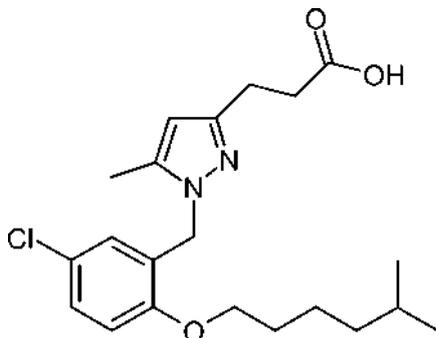
20 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(2,2-dimetilpropoxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **50**.



25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-2,2-dimetilpropano.

Ejemplo de referencia 36

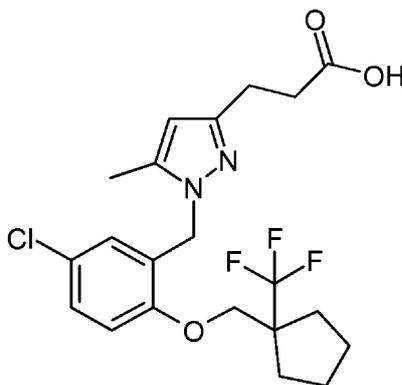
Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(5-metilhexiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **51**



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-5-metilhexano.

Ejemplo 37

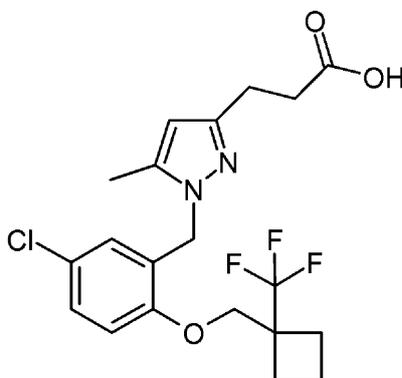
- 10 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-trifluorometilciclopentilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **52**.



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-1-trifluorometilciclopentano.

Ejemplo 38

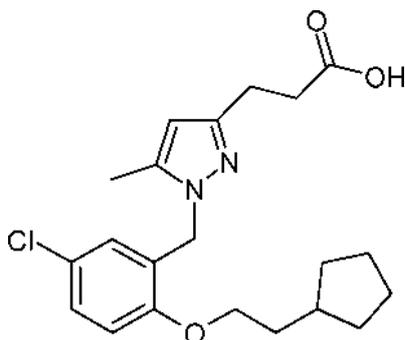
- 20 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-trifluorometilciclobutilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **53**.



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-cloro-1-butano.

Ejemplo de referencia 39

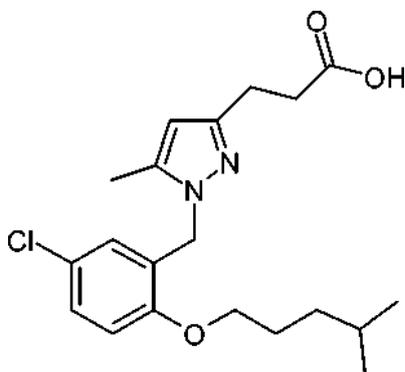
Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(2-ciclopentiletoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **54**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 2-cloroetilciclopentano.

Ejemplo de referencia 40

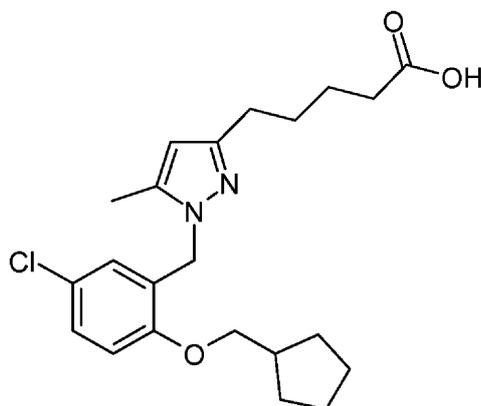
10 Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(4-metilpentiloxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **55**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloro-4-metilpentano.

Ejemplo de referencia 41

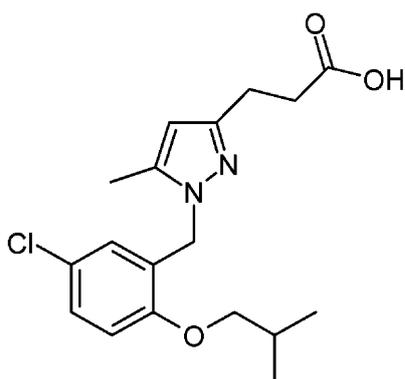
Ácido 5-[1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]pentanoico, **56**.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo (ejemplo 1 etapa 6) de 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 2-cloroetilciclopentano.

25 Ejemplo de referencia 42

Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(2-metilpropiloxi)benzil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico **57**.

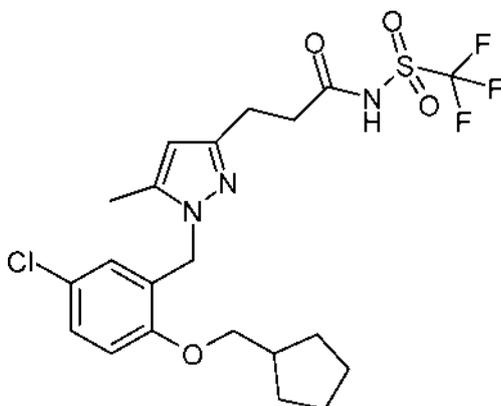


El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloro-2-metilpropano.

5

Ejemplo de referencia 43

N-(3-[1-(5-Cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **58**.



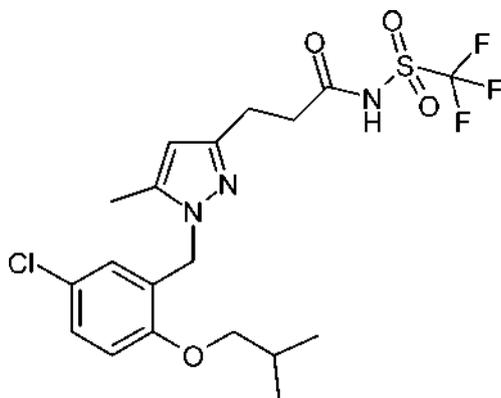
10

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10.

Ejemplo 44

15

N-(3-[1-(5-Cloro-2-(2-metilpropiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **59**.



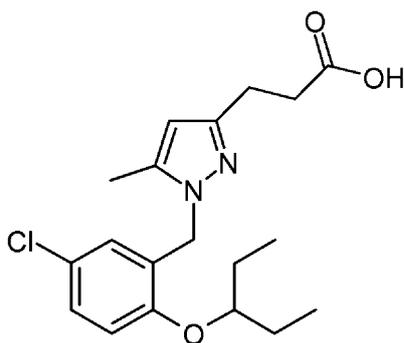
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 10.

Ejemplo 45

Ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-etilpropiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **60**.

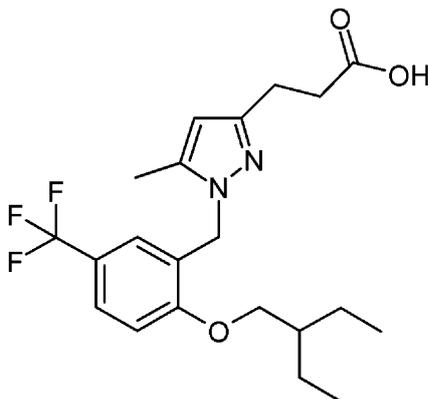
25



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2 partiendo (ejemplo de referencia 2 etapa 5) de éster metílico del ácido 3-[1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico reemplazando el método del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por el método de Mitsunobu y el 3-clorometilpentano por 3-pentanol.

Ejemplo 46

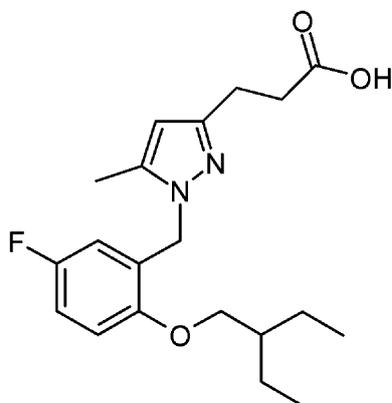
10 Ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico **61**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-trifluorometil-2-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 47

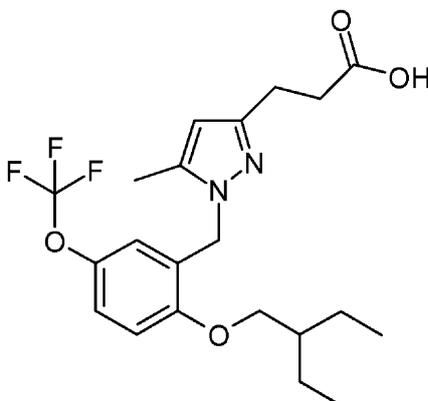
20 Ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-fluorobencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico **62**.



25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo de referencia 48

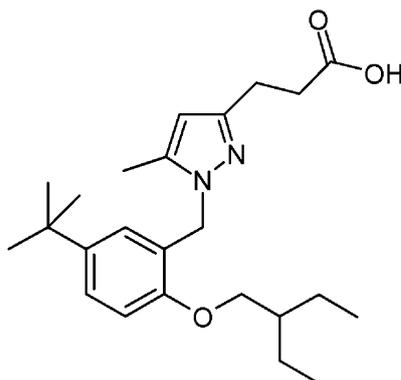
Ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometoxibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico **63**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-trifluorometoxi-2-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 49

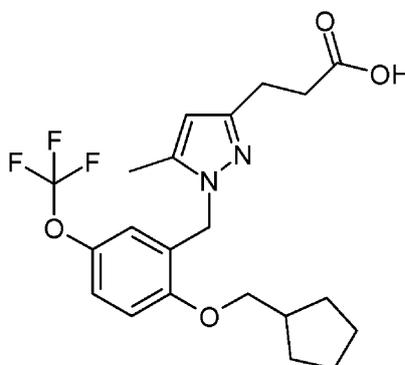
10 Ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-terc-butilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico **64**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-terc-butil-2-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo de referencia 50

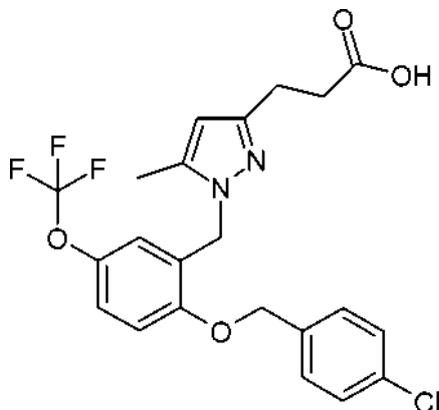
20 Ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **65**.



25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-trifluorometoxi-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-clorometilciclopentano.

Ejemplo de referencia 51

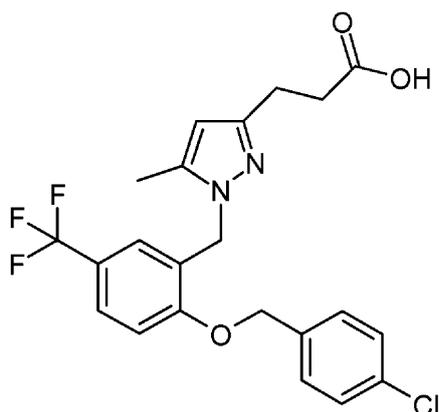
Ácido 3-[1-[2-(4-clorobenciloxi)-5-trifluorometoxibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **66**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-trifluorometoxi-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloruro de 4-clorobencilo.

10 Ejemplo de referencia 52

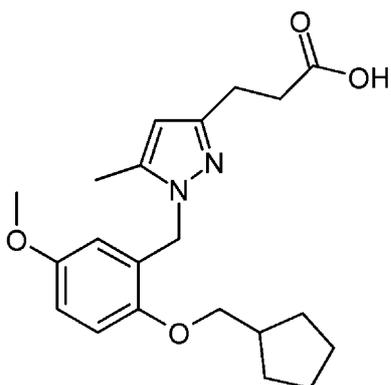
Ácido 3-[1-[2-(4-clorobenciloxi)-5-trifluorometilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **67**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-trifluorometil-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por cloruro de 4-clorobencilo.

20 Ejemplo 53

Ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **68**.

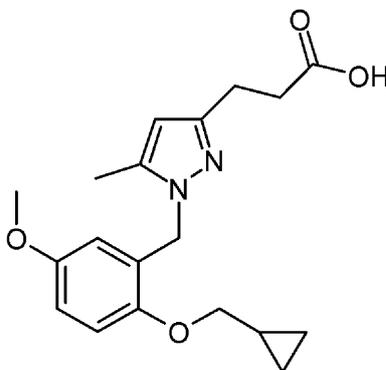


25

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-metoxi-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo 2 etapa 6 por 1-clorometilciclopentano.

5 Ejemplo 54

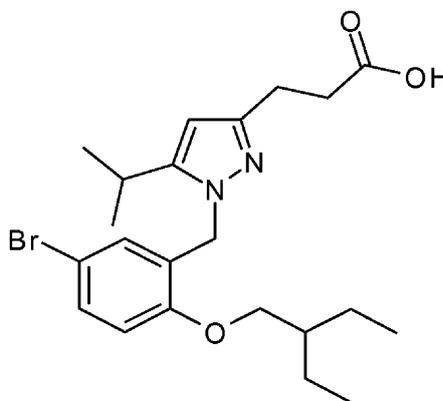
Ácido 3-[1-(2-ciclopropilmetoxi-5-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **69**.



10 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 5-metoxi-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando el 3-clorometilpentano del ejemplo de referencia 2 etapa 6 por 1-clorometilciclopropano.

15 Ejemplo de referencia 55

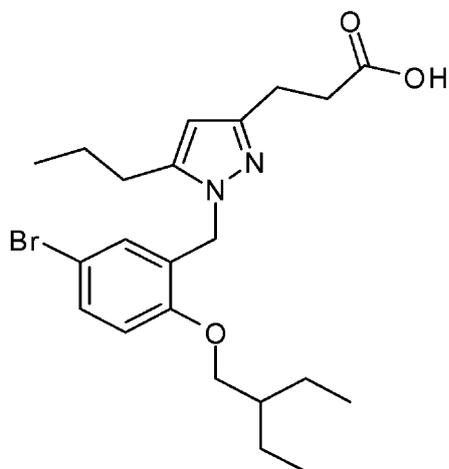
Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-isopropil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **70**.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 2,4-dioxopentanoato de etilo (ejemplo de referencia 1 etapa 2) por éster etílico del ácido 4-metil-3-oxopentanoico.

25 Ejemplo de referencia 56

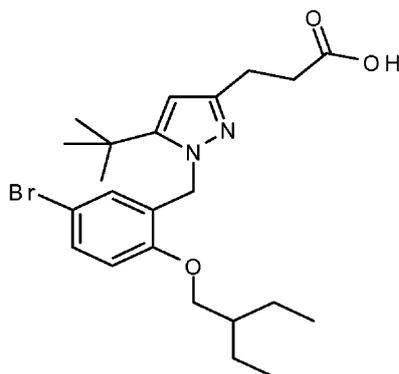
Ácido 3-[1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-propil-1H-pirazol-3-il]propiónico, **71**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 2,4-dioxopentanoato de etilo (ejemplo de referencia 1 etapa 2) por éster etílico del ácido 3-oxohexanoico.

Ejemplo de referencia 57

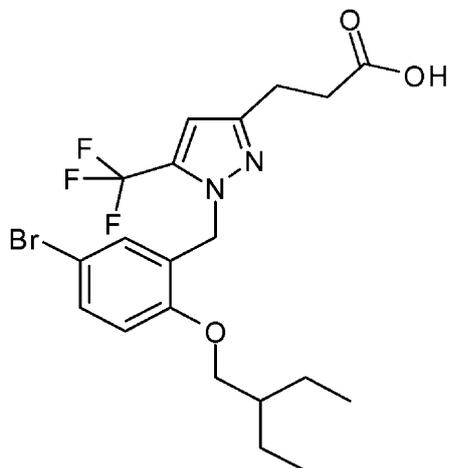
10 Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)benzil]-5-terc-butil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **72**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el 2,4-dioxopentanoato de etilo (ejemplo de referencia 1 etapa 2) por éster etílico del ácido 4,4-dimetil-3-oxopentanoico.

Ejemplo de referencia 58

20 Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)benzil]-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **73**.

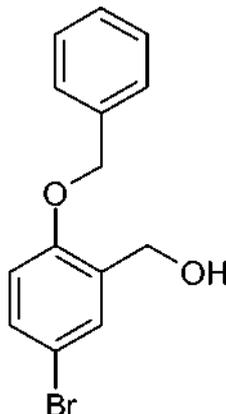


El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico **77** siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2.

5 Preparación del éster etílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico, **77**:

Etapa 1

(2-Benciloxi-5-Bromofenil)metanol, **74**.



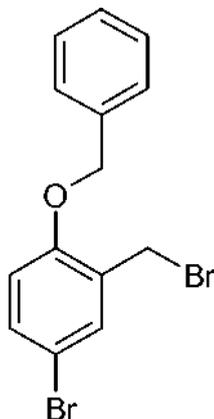
10

Una solución de 5-bromo-2-hidroxibencilalcohol (3,677 g, 18,11 mmol) en EtOH abs. (80 ml) y NaOH (0,797 g, 19,921 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ durante 20 min a TA; a continuación, se añadió una solución de bromuro de bencilo (2,15 ml, 18,11 mmol) en EtOH abs. (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre HCl (2 M ac.) y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MPLC (cartucho de 50 g de SiO₂, eluyente isohexano 90 % - EtOAc 10 %) obteniéndose 4,36 g de (2-benciloxi-5-bromofenil)metanol.

15

Etapa 2

20 1-Benciloxi-4-bromo-2-bromometilbenceno, **75**

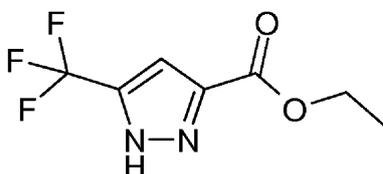


25

A una solución de (2-benciloxi-5-bromofenil)metanol (4,36 g, 14,87 mmol) en DCM (200 ml) enfriada con baño de hielo en atmósfera de N₂, se añadió una solución 1 M de PBr₃ en DCM (14,87 ml, 14,87 mmol). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 15 min y después a TA durante la noche. La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad.

Etapa 3

30 Éster etílico del ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico, **76**

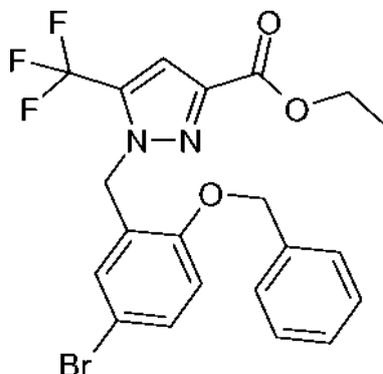


A una solución de 2-bromo-3,3,3-trifluoro-1-propeno (1 g, 5,716 mmol) en éter dietílico (2 ml) enfriada con baño de hielo en atmósfera de N₂ se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (1,06 ml, 8,574 mmol) en éter dietílico (3 ml). La mezcla se calentó a TA y a continuación se sometió a reflujo durante 3 horas. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. La destilación al vacío proporcionó el compuesto del título.

5

Etapa 4

Éster etílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico, **77**.



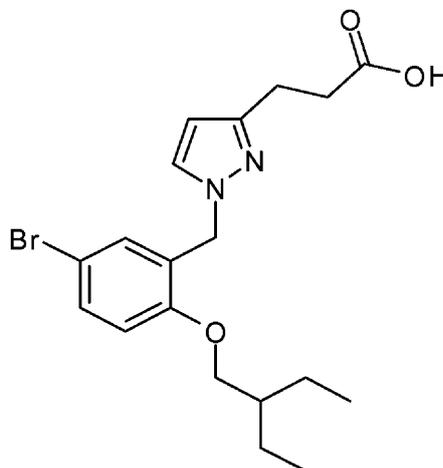
10

A una solución de éster etílico del ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,114 g, 0,55 mmol) y 1-benciloxi-4-bromo-2-bromometilbenzo (0,196 g, 0,55 mmol) en DMF (2 ml) enfriado a TA en atmósfera de N₂ se añadió K₂CO₃ (0,19 g, 1,375 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, a continuación se acidificó con HCl (2 M, ac.) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MPLC (cartucho de 10 g de SiO₂, eluyente isohexano 90 % - EtOAc 10 %) obteniéndose 0,18 g del compuesto del título.

15

Ejemplo 59

20 Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-1H-pirazol-3-il}propiónico, **78**.

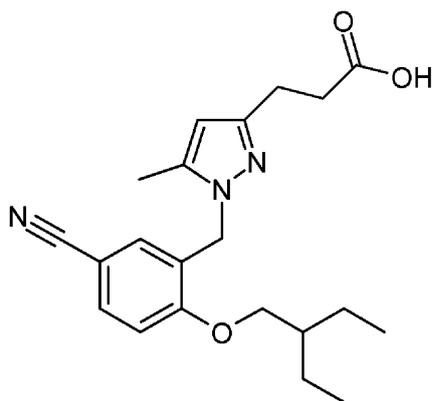


25

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2 y en el ejemplo de referencia 62, pero reemplazando el éster etílico del ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico por ácido metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Ejemplo 60

30 Ácido 3-{1-[5-ciano-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico **79**.

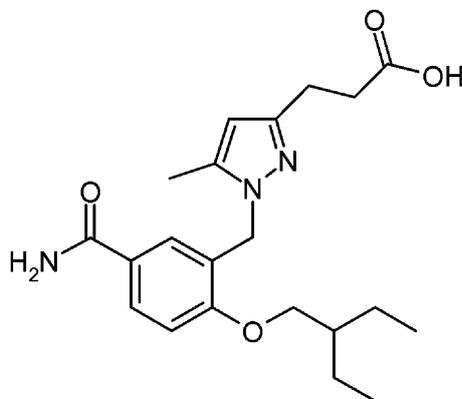


Una mezcla de éster metílico del ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico (0,309 g, 0,71 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,0831 g, 0,71 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,025 g, 0,021 mmol) en DMF (6 ml) calentada a 160 °C en un reactor de microondas en atmósfera de N_2 durante 20 min. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante MPLC (10 g de cartucho de SiO_2 , eluyente isohexano 95 % - EtOAc 5 %) obteniéndose éster metílico del ácido 3-{1[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico. Este se disolvió en THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y se añadió solución de LiOH 0,82 M (0,5 ml, 0,41 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 20 min, a continuación se repartió entre HCl 2 M y EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante MPLC (cartucho de 2 g de SiO_2 , eluyente isohexano 80 % - EtOAc 20 %) obteniéndose el compuesto del título.

Ejemplo 61

15

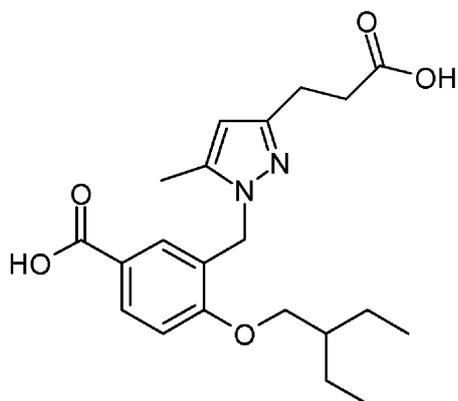
Ácido 3-{1-[5-carbamoil-2-(2-etilbutoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico **80**.



20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1 3-{1-[5-ciano-2-(2-etilbutoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 64.

Ejemplo 62

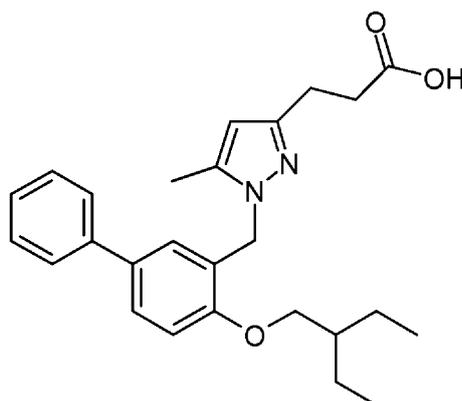
25 Ácido 3-{1-[5-carboxi-2-(2-etilbutoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico **81**.



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-{1-[5-ciano-2-(2-etilbutoxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 64, pero reemplazando el LiOH por NaOH y añadiendo MeOH como codisolvente mientras se calienta a 140 °C en un reactor de microondas durante 30 min.

Ejemplo 63

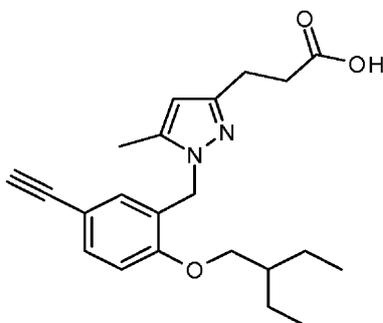
Ácido 3-{1-[4-(2-etilbutoxi)bifenil-3-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico **82**.



El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico y ácido bencenoborónico utilizando química de Suzuki y siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 8.

Ejemplo 64

Ácido 3-{1-[5-etinil-2-(2-etilbutoxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico **83**.

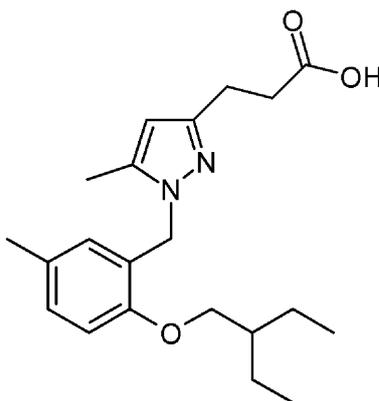


Una mezcla de éster metílico del ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)benzil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico (0,0774 g, 0,18 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0,007 g, 0,01 mmol), PPh₃ (0,0094 g, 0,018 mmol) mmol), CuI (2 mg, 0,01 mmol), trimetilsililacetileno (0,0196 g, 0,2 mmol), Et₂N (0,07314 g, 2,72 en DMF (1 ml)) calentada a 120 °C en un reactor de microondas en atmósfera de N₂ durante 50 min. La mezcla se repartió entre HCl 0,1 M y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante

MPLC (cartucho de 20 g de SiO₂, eluyente isohexano 90 % - EtOAc 10 %) obteniéndose éster metílico del ácido 3-{1-[5-trimetilsilaniletinil-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico (0,0396 g). Este se disolvió en THF (20 ml), MeOH (20 ml), ácido acético glacial (8 ml) y se añadió solución de Bu₄NF (24 ml, 1 M). La mezcla se agitó a TA durante la noche y a continuación se calentó a 60 °C durante 3 horas, y después se enfrió a TA y se repartió entre solución de NH₄Cl y EtOAc; la capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante MPLC (cartucho de 20 g de SiO₂, eluyente isohexano 85 % - EtOAc 15 %) obteniéndose éster metílico del ácido 3-{1-[5-etinil-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico (0,0078 g), que se convirtió en el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 8.

10 Ejemplo 65

Ácido 3-{1-[2-(2-etilbutoxi)-5-metilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **84**.

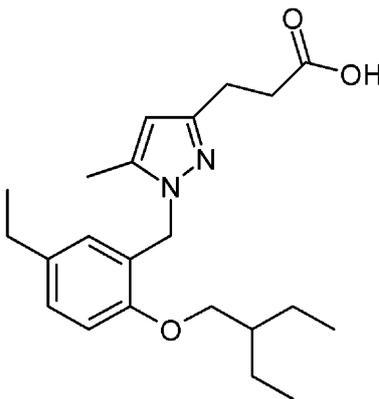


15 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-{1-[5-Bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico (0,1363 g, 0,31 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,00506 g, 0,00621 mmol), Zn(CH₃)₂ (0,31 mg, 0,62 mmol en 1,4-dioxano (0,93 ml) calentada a 105 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h 50 min. La mezcla se enfrió a TA, se desactivó con MeOH (0,2 ml) y se repartió entre HCl 1 M y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se convirtió en el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 8.

20 Ejemplo 66

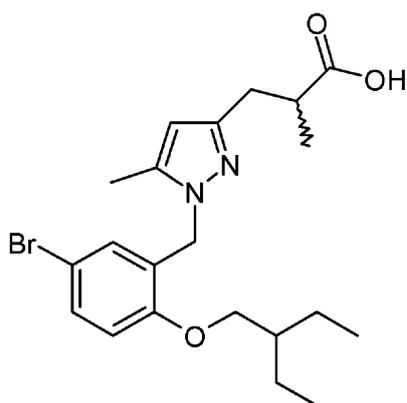
Ácido 3-{1-[5-etil-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico **85**.

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2 y en el ejemplo 69, pero reemplazando el dimetilcinc por dietilcinc.



30 Ejemplo 67

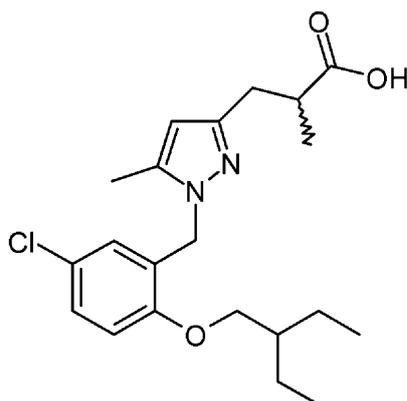
Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico **86**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (ejemplo de referencia 2 etapa 4) por (etoxicarboniletil)trifenilfosforano.

Ejemplo de referencia 68

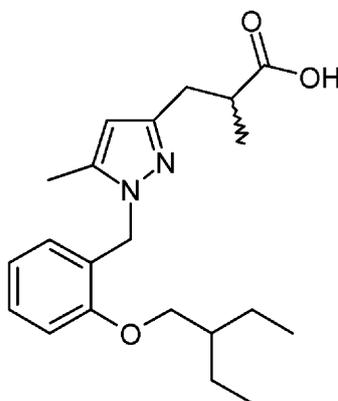
10 Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)benzyl]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico **87**.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (ejemplo de referencia 2 etapa 4) por (etoxicarboniletil)trifenilfosforano.

Ejemplo 69

20 Ácido 3-{1-[2-(2-etilbutoxi)benzyl]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico **88**.

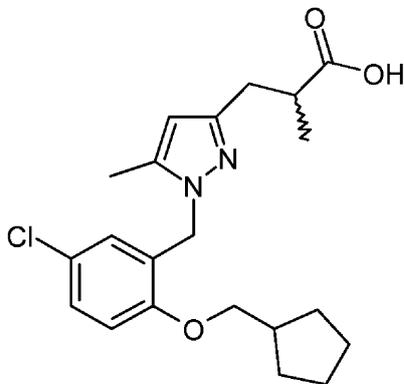


25 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (ejemplo de referencia 2 etapa 4) por (etoxicarboniletil)trifenilfosforano.

Ejemplo 70

Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-ciclopentilmetoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico **89**.

5



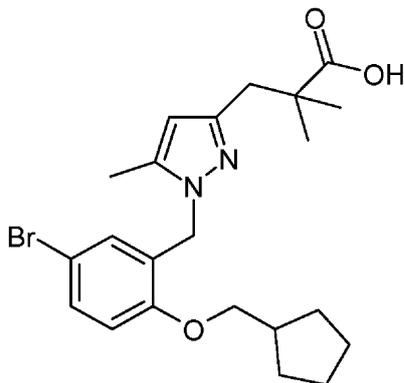
El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1 y en el ejemplo de referencia 2, pero reemplazando el (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (ejemplo de referencia 2 etapa 4) por (etoxicarbonil)trifenilfosforano.

10

Ejemplo de referencia 71

Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-ciclopentilmetoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2,2-dimetilpropiónico **90**.

15



A una solución de éster etílico del ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-ciclopentilmetoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico (0,14 g, 0,3 mmol) en THF seco (5 ml) en atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,8 ml, 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de la adición de una solución en THF (1 ml) de MeI (0,255 g, 0,18 mmol). Después de agitar durante 3 horas más a -78 °C la mezcla se dejó a TA durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante MPLC (10 g de cartucho de SiO₂, eluyente 95-90 % isohexano - 5-10 % EtOAc) para dar 0,033 g de éster etílico del ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-ciclopentilmetoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2,2-dimetilpropiónico, que se convirtió en el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo de referencia 1, etapa 8.

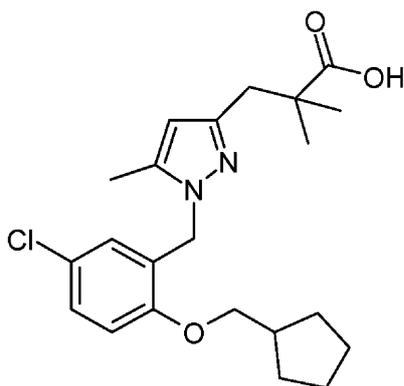
20

25

Ejemplo 72

Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-ciclopentilmetoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2,2-dimetilpropiónico **91**.

30

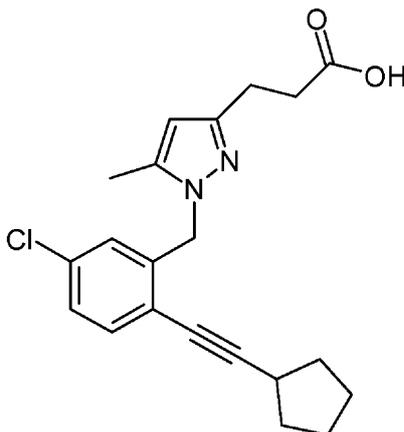


El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2 y en el ejemplo de referencia 71.

5

Ejemplo de referencia 73

Ácido 3-{1-[5-cloro-2-ciclopentiletinilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **92**.



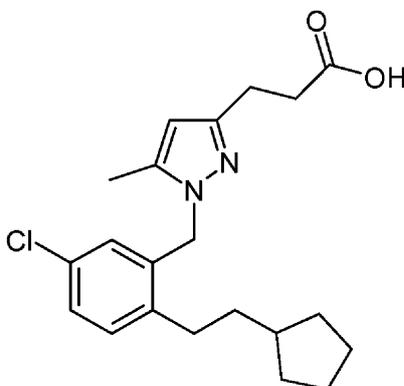
10

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo inicialmente (ejemplo de referencia 1 etapa 1) de 2-bromo-5-clorobenzaldehído, y en el ejemplo de referencia 68.

15

Ejemplo 74

Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-ciclopentiletilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **93**.



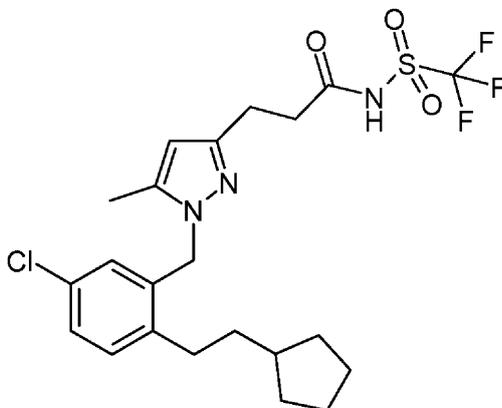
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2, pero remplazando el ácido acético y el HCl (ejemplo de referencia 2 etapa 5) por EtOAc y en el ejemplo de referencia 78.

25

Ejemplo de referencia 75

3-{1-[5-Cloro-2-(2-ciclopentiletilbencil)]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propano-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, **94**.

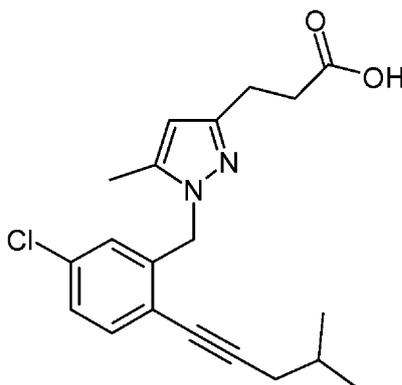


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2 y en el ejemplo de referencia 79.

10 Ejemplo 76

Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(4-metilpentinil)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico, **95**.



15

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo de referencia 1, en el ejemplo de referencia 2 y en el ejemplo de referencia 68.

20 Los compuestos anteriores se ensayaron para determinar la actividad del antagonista de PG como sigue utilizando las líneas celulares estables de receptores de prostanoideos recombinantes humanos (DP₁, EP₁₋₄, FP, IP y TP):

Para medir la respuesta de receptores de prostanoide acoplados a G_s y G_i como señal de Ca²⁺, se utilizaron ADNc de proteína G quimérica. Las líneas celulares estables que sobreexpresan los receptores de prostanoideos humanos DP₁, EP₁₋₄, FP, IP, y TP se establecieron del siguiente modo:

25

En resumen, se cotransfectaron ADNc de receptores de prostanoideos humanos DP₁, EP₂, y EP₄ con ADNc de G_{qs} quimérica que contiene un epítipo de hemaglutinina (HA); los receptores de prostanoideos humanos EP₃ se cotransfectaron con G_{qi} quimérica-HA; se expresaron ADNc de receptores humanos EP₁, FP, IP, y TP sin proteínas G exógenas. Se clonaron ADNc quiméricos de G_{qs} y G_{qi} (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE. UU.), así como los ADNc de receptores prostanoideos, en un vector pCEP₄ con un marcador de selección de higromicina B. La transfección en células HEK-293 EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) se logró con el reactivo de transfección FuGENE 6 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, EE. UU.). Se seleccionaron transfectantes estables en función de la resistencia a higromicina. Debido a que G_{qs} y G_{qi} contenían un epítipo de HA, se detectó expresión de proteína G mediante análisis de transferencia Western utilizando anticuerpo monoclonal anti-HA de ratón y anticuerpo secundario conjugado con horseradish peroxidase (peroxidasa de rábano picante – HRP), mientras se detectaba la expresión funcional de receptores prostanoideos mediante análisis FLIPR (Matias y col., 2004). Estas líneas celulares estables se validaron utilizando antagonistas previamente publicados a 10 μM frente a diluciones seriadas de agonistas estándares por medio de ensayos funcionales FLIPR para la señalización de Ca²⁺ (como se describe a continuación).

35

Se realizaron estudios de señalización de Ca^{2+} utilizando un sistema FLIPR TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE. UU.) en el formato 384. Este es un instrumento de alto rendimiento para ensayos basados en células para monitorizar la señalización de Ca^{2+} asociada a los GPCR y a los canales iónicos. Las células se sembraron a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en placas de 384 pocillos de fondo transparente con paredes negras, recubiertos con poli-D-lisina BioCoat (BD Biosciences, Franklin lakes, NJ, EE. UU.) y se permitió su fijación durante la noche en un incubador a $37^\circ C$. A continuación, las células se lavaron dos veces con tampón HBSS-HEPES (solución salina equilibrada de Hanks sin bicarbonato y rojo de fenol, HEPES 20 mM, pH 7,4) utilizando una ELx405 Select CW Microplate Washer (Biotek, Winooski, VT, EE. UU.). Después de 60 min de carga de colorante en la oscuridad utilizando el colorante sensible a Ca^{2+} Fluo-4AM (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE. UU.), a una concentración final de 2×10^{-6} M, las placas se lavaron 4 veces con tampón HBSS-HEPES para retirar el exceso de colorante y dejando 50 μ l de tampón en cada pocillo. Seguidamente las placas se colocaron en el instrumento FLIPR TETRA y se dejaron equilibrar a $37^\circ C$. Se añadió AGN-211377 en un volumen de 25 μ l a cada pocillo para dar concentraciones finales de 0,1 μ M, 0,3 μ M, 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M y 30 μ M; o 0,067 μ M, 0,1 μ M, 0,2 μ M, 0,3 μ M, 0,67 μ M, y 1 μ M para las células que sobrexpresan receptores TP. Después de 4,5 minutos, se inyectó una dilución seriada de 7 puntos del agonista estándar para el receptor correspondiente, en un volumen de 25 μ l, a las concentraciones finales de 10^{-11} M a 10^{-5} M en incrementos de dilución seriada de 10 veces por células que expresan los receptores recombinantes humanos DP₁, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP e IP. El intervalo de dosis para el agonista estándar para receptores TP recombinantes humanos fue de 10^{-12} M a 10^{-6} M. Se utilizó el tampón HBSS-HEPES como control negativo para los agonistas estándares. Las células se excitaron con excitación de LED (diodo emisor de luz) a 470-495 nm y la emisión se midió a través de un filtro de emisión a 515-575 nm. Las placas de ensayo se leyeron durante 3,5 minutos utilizando el FLIPR^{TETRA}. Se registró el aumento máximo de intensidad de fluorescencia para cada pocillo. En cada placa, los controles negativos, la respuesta a la dosis de controles positivos y los cotratamientos de antagonista-agonista para cada dosis se ensayaron por triplicado. Los agonistas estándares fueron los siguientes: DP =BW 245C, EP₁-EP₄=PGE₂, FP =17-fenil-PGF_{2 α} , IP =Cicaprost, y TP =U-46619. El cambio de fluorescencia máximo en cada pocillo que contenía medicamento se expresó con respecto a los controles de vehículo con el agonista estándar a una concentración de 10^{-6} M (el control positivo). Para obtener curvas de concentración-respuesta, los compuestos se ensayaron por triplicado en cada placa en el intervalo de concentración deseado.

Estudios de señal de Ca^{2+} en el receptor prostanoido recombinante humano DP₂

Se llevaron a cabo ensayos funcionales FLIPR en Millipore para monitorizar la actividad antiasmática frente a los receptores DP₂ humanos expresados de forma estable en la línea celular huésped registrada Chem-5 generada por Millipore. Antes de la adición del agonista estándar, los compuestos se adicionaron a 10 μ M junto con el control del vehículo (etanol al 1 % en tampón HBSS-HEPES) por todos los pocillos de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos en la oscuridad. A continuación, se llevó a cabo una respuesta a dosis de dilución seriada de 8 puntos de 10^{-12} M a 10^{-5} M del agonista estándar PGD₂. Las placas de ensayo se leyeron durante 90 segundos utilizando el FLIPR^{TETRA}. Se tomaron las mediciones de fluorescencia para calcular los valores de CI₅₀. Los ensayos se realizaron al menos 3 veces para dar n=3.

Procesamiento de datos

Todas las placas se sometieron a correcciones iniciales apropiadas. Se exportaron los valores máximos de fluorescencia. Los datos sin tratar de n=1 se procesaron primero mediante Activity Base utilizando un ajuste de curva de regresión no lineal para calcular el porcentaje de actividad de cada punto de datos con respecto al control positivo ($=10^{-6}$ M del agonista estándar). A continuación, se exportaron n=3 de estos datos a GraphPad Prism 4 para calcular el promedio de CE₅₀ del agonista estándar, y se calculó la CI₅₀ (la concentración del antagonista necesaria para inhibir la mitad de la actividad agonista estándar) utilizando un ajuste de curva de regresión no lineal, con restricciones de límite inferior constante de valor igual a 0 y límite superior constante igual a 100. Cálculo de Kb = [Concentración de antagonista]/ (CI₅₀/CE₅₀-1). Cuando no se detectó antagonismo o cuando Kb \geq 10.000 nM, el antagonista se define como no activo (NA).

Los resultados de las pruebas anteriores se indican a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo n.º	FP	DP ₁	EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄	IP	TP
1*	140	280	22	3100	1400	150	620	12
4a*	110	280	80	4500	NA	180	1200	3
5*	63	220	24	3400	NA	240	6800	7
3a*	180	220	71	2900	7100	68	1100	5
4*	75	240	24	1200	7800	120	1600	30
3*	75	140	40	2300	NA	85	1600	9
6*	400	180	380	NA	8800	1100	1800	10

ES 2 711 356 T3

7	90	490	90	NA	NA	600	3500	2
8*	90	110	40	NA	6400	400	1700	1
9	400	750	11	NA	NA	600	4800	2
10	70	360	12	NA	NA	100	4200	2
11	110	380	36	NA	NA	430	NA	25
12*	30	110	30	1700	NA	500	3600	30
13*	100	900	30	NA	8300	1000	8800	10
14	1000	400	180	NA	NA	1900	NA	160
15	500	400	PAg	NA	NA	8100	2000	500
16*	70	200	14	2700	NA	1000	NA	14
17*	400	200	15	NA	1000	35	2700	< 1
18	250	400	14	NA	NA	300	3100	2
19*	220	200	14	NA	700	30	1400	1
20	160	700	PAg	NA	NA	7900	1600	150
21*	225	PAg	350	8200	NA	1000	5525	30
22	90	340	140	NA	NA	600	5200	< 1
23*	NA	160	1500	PAg	NA	Ag	Ag	Ag
24*	800	800	50	5500	2500	900	1000	30
25*	400	1330	6	NA	4500	Ag	7900	< 1
26*	140	500	3	NA	7100	8400	1000	PAg
27*	90	200	PAg	NA	500	150	400	PAg
28	NA	NA	230	NA	NA	NA	NA	540
29*	5900	790	70	9800	NA	NA	PAg	Ag
30	5100	2200	130	NA	NA	6400	4000	7
31*	200	300	300	2500	NA	7400	1200	9
32*	550	2500	PAg	NA	6300	PAg	550	1
33	4000	NA	800	NA	NA	NA	NA	1000
34	200	240	Ag	NA	NA	2500	Ag	Ag
35*	110	PAg	100	3200	5400	500	3700	20
36*	170	PAg	Ag	PAg	NA	Ag	Ag	Ag
37	1000	400	180	NA	NA	1900	NA	160
38	600	1900	140	NA	NA	3600	6000	8
39*	300	PAg	PAg	PAg	NA	PAg	PAg	PAg
40*	360	PAg	200	1400	5700	1700	720	40
41*	200	PAg	350	8200	NA	1000	5500	30
42*	180	260	30	2500	NA	1600	NA	40
43*	400	PAg	6	PAg	1700	80	800	2
44	500	800	14	NA	NA	500	NA	5
45	660	500	240	NA	NA	NA	6100	35
46	240	700	40	NA	NA	170	2100	3
47	2300	240	370	NA	NA	400	NA	100
48*	150	PAg	80	3000	NA	400	2300	40
49	1700	270	40	NA	NA	1800	2500	24
50*	90	Ag	35	4500	7100	200	1500	20
51*	20	600	15	500	6600	7000	PAg	Ag
52*	30	100	5	2200	2800	1500	PAg	PAg
53	1900	1500	600	NA	NA	1890	6900	700
54	1000	1700	560	NA	NA	4700	NA	1200
55*	110	540	60	NA	3700	80	1100	250
56*	900	800	60	NA	2700	3	1300	70
57*	500	1600	150	NA	6600	700	800	500
58*	PAg	60	370	NA	PAg	PAg	PAg	150
59	1200	300	160	NA	NA	100	2700	1
60	1400	4400	2100	NA	NA	2400	5400	120

61	NA	NA	NA	NA	NA	800	NA	1100
62	NA	NA	2000	NA	NA	NA	NA	3700
63	60	170	700	NA	NA	4000	2200	PAg
64	50	800	270	NA	NA	500	2000	9
65	1300	550	150	NA	NA	100	2300	10
66	500	260	100	NA	NA	900	1500	8
67	140	400	10	NA	NA	70	1500	20
68*	400	260	70	45	5200	130	5700	16
69	2500	700	180	NA	NA	600	NA	300
70	130	450	30	NA	NA	80	2000	120
71*	200	900	50	NA	3200	80	3100	8
72	450	560	70	NA	NA	180	1700	40
73*	50	700	6	NA	2700	600	1600	2
74	3500	600	1300	NA	NA	3300	2200	190
75*	1500	350	60	NA	1600	1000	1900	12
76	160	PAg	200	NA	NA	1200	4500	7

*: Ejemplo de referencia
(FLIPR) K_b (nM), NA = inactivo

5 Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de esta invención son panantagonistas que tienen actividad en los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP, pero son inactivos en los receptores EP₂ y EP₃. Por lo tanto, estos compuestos tienen un perfil de selectividad biológico que los hace útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por los receptores EP₂ y/o EP₃, sin los efectos secundarios mediados por los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP.

10 Por tanto, los compuestos del compuesto de esta invención pueden ser útiles para tratar enfermedades o afecciones mediadas por los receptores DP1, FP, EP1, TP y/o EP4.

15 Por ejemplo, dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con la inflamación, o dicha enfermedad o afección mediada por receptores DP1, FP, EP1, TP y/o EP4 puede seleccionarse del grupo que consiste en afecciones alérgicas, asma, asma alérgico, rinitis alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren el control de la formación y resorción de hueso, trastornos de la fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunes y autoinmunes, afecciones inflamatorias, crecimiento tumoral metastásico, migraña, trastornos de secreción de moco, 20 congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación (*by-pass*), afecciones respiratorias, hirsutismo, rinorrea, shock, trastornos del sueño, y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

25 Dicho compuesto puede administrarse como un adyuvante quirúrgico en oftalmología para eliminar cataratas y para la inserción de lentes artificiales, procedimientos de implantes oculares, queratotomía radial fotorrefractiva y otros procedimientos quirúrgicos por láser, o como adyuvante quirúrgico en un procedimiento que implique incisiones realizadas en la piel, alivio del dolor y la inflamación y formación de cicatrices/queloides después de la cirugía, para tratamiento de lesiones deportivas y dolor general en músculos y articulaciones.

30 Preferiblemente, dicha afección o enfermedad mediada por receptores DP₁, FP, EP₁, TP, y/o EP₄ es una afección o enfermedad mediada por un receptor EP₁ y/o EP₄.

35 Preferiblemente, dicha afección o enfermedad mediada por receptores DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es una enfermedad alérgica, p. ej., una alergia dermatológica, o una alergia ocular, o una alergia respiratoria, p. ej., congestión nasal, rinitis y asma.

Dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con el dolor.

40 Dicha afección o enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en artritis, migraña y dolor de cabeza.

45 Dicha afección o enfermedad puede estar asociada con el tracto gastrointestinal, en donde dicha afección o enfermedad puede ser úlcera péptica, acidez estomacal, esofagitis de reflujo, esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, alrinitis y síndrome del colon irritable.

Dicha afección o enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en hiperalgesia y alodinia, o dicha afección o enfermedad puede relacionarse con la secreción mucosa, en donde dicha secreción mucosa es gastrointestinal o se produce en la nariz, senos, garganta o pulmones.

- 5 Dicha afección o enfermedad está relacionada con calambres abdominales, p. ej., dicha afección o enfermedad puede ser el síndrome de colon irritable.

Dicha afección o enfermedad puede ser un trastorno de sangrado, o un trastorno del sueño, o mastocitosis.

- 10 Dicha afección o enfermedad puede estar asociada a una temperatura corporal elevada, o hipertensión ocular y glaucoma, o hipotensión ocular.

Dicha afección puede estar relacionada con procedimientos quirúrgicos para tratar el dolor, la inflamación y otras secuelas no deseadas, en donde dicho procedimiento quirúrgico incluye incisión, cirugía láser o implantación.

- 15 La presente descripción también se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de la inflamación resultante de enfermedades inflamatorias caracterizada por la infiltración monocítica ocasionada por la secreción de citoquinas y/o quimioquinas mediante la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.

- 20 El descubrimiento actual de que los compuestos de esta invención son eficaces para atenuar la producción de citoquinas de la familia TNF (TNF α), y citoquina de la familia de interleucina-1 clásica (IL-1) es especialmente importante. Estas citoquinas ejercen un amplio espectro de efectos biológicos y patológicos. Desempeñan papeles clave en la inflamación y la patogénesis de la AR estimulando la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, incluidas ellas mismas, a través de la ruta de señalización NF- κ B. Aunque palia los síntomas de la AR en 50-65 % de los pacientes, un anticuerpo de TNF α es de un uso muy costoso en comparación con moléculas pequeñas sintetizadas químicamente, incómodo de administrar, requiriendo normalmente inyecciones y se ha relacionado con tuberculosis, linfoma y otros efectos adversos. A diferencia de un anticuerpo de TNF α que elimina totalmente todo el TNF α en circulación en el sistema, los compuestos de esta invención atenúan únicamente la producción de TNF α inhibiendo los receptores proinflamatorios de PG. Por lo tanto, son menos probables los efectos adversos asociados con un anticuerpo de TNF α en la elevación de la tendencia infecciosa y cancerosa.

- 35 Los elementos proinflamatorios TNF, RANTES y MCP-1 están implicados en la cascada de eventos en las etapas tempranas y tardías de la aterosclerosis. Los niveles de MCP-1 en plasma se han relacionado con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en estudios clínicos. La activación de las plaquetas da lugar a la liberación de MIP-1 α , RANTES e IL-8, que atraen a los leucocitos y activan de forma adicional otras plaquetas. Estas evidencias proporcionan un vínculo directo entre la homeostasis, la infección y la inflamación y el desarrollo de la aterosclerosis. Los compuestos de esta invención son capaces de dirigirse a múltiples biomarcadores de inflamación, trombosis, y aterotrombosis simultáneamente, lo que puede conferir un potencial farmacéutico a los compuestos de esta invención para tratar la aterosclerosis y la aterotrombosis. Como resultado, es improbable que los compuestos de esta invención estén asociados a riesgo cardiovascular como sucede en el caso de los COXIB; al contrario, pueden incluso tener un efecto beneficioso sobre la función cardiovascular.

- 45 En resumen, debido a su capacidad para suprimir la síntesis de algunas citoquinas/quimioquinas proinflamatorias clave IL-8, MCP-1, MDC, RANTES y TNF α , los compuestos de la presente invención no solo son al menos tan eficaces como los COXIB y AINE en el tratamiento de la AR, sino que también son una terapia más segura en el tratamiento de la AR. También constituyen una terapia potencial para enfermedades cardiovasculares.

- 50 Los compuestos de esta invención son útiles para tratar o prevenir la inflamación, al menos en parte debido a la disminución de la cantidad de secreción de determinadas citoquinas y/o quimioquinas que resultan de la exposición del paciente a un estimulante. En particular, la secreción de VEGF, MIP-1 β , IL-8, MCP-1, MDC, y RANTES se reduce en los casos en los que dichas secreciones son activadas por lipopolisacáridos (LPS) y/o TNF α .

- 55 Interleucina-8 (IL-8): funciona como un potente quimioatrayente y activador de neutrófilos; la IL-8 se produce en respuesta a la estimulación con IL-1 o TNF α . La IL-8 no solo representa una proporción significativa de la actividad quimiotáctica para neutrófilos en los fluidos sinoviales de la artritis reumatoide (AR), sino que también es un factor angiogénico potente en la membrana sinovial de AR.

- 60 Proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1, o CCL-2): se cree que no solo desempeña un papel en las enfermedades inflamatorias caracterizadas por la infiltración monocítica, como la artritis reumatoide (AR), la psoriasis, y la aterosclerosis, sino que también está implicada en otras enfermedades, tales como la dermatitis atópica, enfermedad renal, pleuresía, alergia y asma, colitis, endometriosis, polimiositis y dermatomiositis, uveítis, reestenosis, inflamación cerebral y obesidad. La MCP-1 también controla el tráfico de leucocitos en las células vasculares implicadas en la diabetes y en la aterosclerosis inducida por diabetes. Los anticuerpos de MCP-1 son posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias múltiples mediadas por MCP-1/CCR2.

- 65

Factor de necrosis tumoral α (TNF α): es secretado principalmente por macrófagos y se reconoce su importancia en la activación de la cascada de citoquinas. El TNF α estimula la producción de citoquinas/quimioquinas proinflamatorias, colagenasas, metaloproteinasas y otros mediadores inflamatorios; activa las células endoteliales y los neutrófilos; promueve el crecimiento de linfocitos T y B, y estimula la reabsorción ósea. El anticuerpo de TNF α infliximab no solo reduce la producción de citoquinas/quimioquinas proinflamatorias locales y sistémicas, sino que reduce también la producción de MMP-3 en suero, la actividad de la óxido nítrico sintasa, la liberación de VEGF y la angiogénesis en articulaciones inflamadas.

La macrophage-derived chemokine (quimioquina derivada de macrófagos - MDC) induce quimiotaxis para las células dendríticas derivadas de monocitos, linfocitos T activados y células natural killer (linfocitos citolíticos - NK) (Ho y col., 2003). Con una elevada expresión por los tres tipos de células principales implicadas en la inflamación alérgica: eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2 (García y col., 2005), y también con una elevada expresión en la dermatitis atópica (Pivarcsi y col., 2005), la MDC desempeña un papel en enfermedades inflamatorias como el asma alérgico y la dermatitis atópica (Ho y col., 2003). Aumentada significativamente en los queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica, la MDC podría ser un posible objetivo terapéutico para enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica (Qi y col., 2009). La MDC también está implicada en la actividad patológica de la AR. Después del tratamiento combinado con los medicamentos antiinflamatorios modificadores de enfermedad leflunomida y metotrexato en pacientes con AR, las concentraciones de MCP-1 y MDC en plasma fueron significativamente menores, como también lo fue el reclutamiento de células inflamatorias en los sitios de inflamación (Ho y col., 2003).

Más aún, la MDC también amplifica la activación plaquetaria y se ha asociado con la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica, incluida la trombosis (Gleissner y col., 2008).

La proteína regulada por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales (RANTES) es un quimioatrayente para monocitos de la sangre, linfocitos T auxiliares de memoria y eosinófilos, y desempeña un papel activo en el reclutamiento de leucocitos en sitios inflamatorios. También estimula la liberación de histamina de los basófilos, activa a los eosinófilos y da lugar a los eosinófilos hipodensos, lo que está asociado a enfermedades como el asma y la rinitis alérgica. El receptor de RANTES CCR5 también se expresa en células implicadas en la aterosclerosis (p. ej., monocitos/macrófagos, linfocitos T, o células de tipo Th1), y está especializado en mediar en la formación de la placa aterosclerótica activada por RANTES (Zemecke y col., 2008). Como sucede con MCP-1, la estimulación con RANTES mejora la producción de IL-6 y IL-8 en células sinoviales similares a fibroblastos de AR; la producción elevada de MMP-3 por los condrocitos, y síntesis inhibida de proteoglicano y liberación mejorada de proteoglicano de los condrocitos (Iwamoto y col., 2008). Se descubrió que tanto MCP-1 como RANTES desempeñan un papel importante en la inflamación alérgica de los pulmones, en la infiltración de leucocitos pulmonares, en la hipersensibilidad bronquial y en el reclutamiento de eosinófilos en la patogénesis del asma (Conti y col., 2001). De modo similar a MCP-1, RANTES también mejora la respuesta inflamatoria dentro del sistema nervioso, la cual desempeña un papel aparente en la patogénesis de la esclerosis múltiple (Conti y col., 2001). Los inhibidores para RANTES pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de la inflamación, trastornos del SNC, enfermedades parasitarias, cáncer, enfermedades autoinmunes y coronarias (Castellani y col., 2007).

Aunque el uso de los compuestos de esta descripción ha demostrado disminuir la secreción de las citoquinas anteriores en las figuras 2 a 9, se cree que los compuestos de esta invención son eficaces para reducir la secreción de ENA-7, PAI-1, CD-10, G-CSF, GM-CSF, IL-1 α e IL-18.

Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que para la administración de los compuestos descritos en la presente memoria pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que, de por sí, son bien conocidos en la técnica. De forma específica, un medicamento que se vaya a administrar de forma sistémica, puede formularse en forma de polvo, pastilla, comprimido o similar, o como una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para la administración por vía oral o parenteral o por inhalación.

En formas de dosificación sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, aunque no de forma limitativa, grados farmacéuticos del manitol, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la sacarina sódica, los polialquilenglicoles, el talco, la celulosa, la glucosa, la sacarosa y el carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción constante durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las patentes de EE. UU. n.º. 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. Las formas de dosificación farmacéuticamente administrables líquidas pueden comprender, por ejemplo, una solución o suspensión de uno o más de los compuestos de la presente invención y coadyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se pretende administrar también puede contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares. Ejemplos típicos de estos agentes auxiliares son el

acetato de sodio, el monolaurato de sorbitán, la trietanolamina, el acetato de sodio, el oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales para preparar estas formas de dosificación son conocidos o serán claros para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase *Pharmaceutical Sciences* de Remington, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16^a edición, 1980. La composición de la formulación que se va a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Por lo general, la administración parenteral se caracteriza por inyección, bien subcutánea, intramuscular o intravenosa. Las formulaciones inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que se pretende administrar también pueden contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.

La cantidad del compuesto o compuestos actualmente útiles de la presente invención administrada depende, naturalmente, del efecto terapéutico o de los efectos deseados, del mamífero específico que se esté tratando, de la gravedad y la naturaleza de la afección del mamífero, del modo de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos empleados en cada caso, y del juicio del médico que lo esté tratando. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos actualmente útiles está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/kg/día o de aproximadamente 1 ng/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Para la aplicación oftálmica, las soluciones se preparan a menudo utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deben mantenerse, preferiblemente, a un pH confortable con un sistema de tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los conservantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden utilizarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque no de forma limitativa, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH, siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. En consecuencia, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden utilizarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según se necesite.

De modo similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, aunque no de forma limitativa, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edentato disódico, aunque también pueden utilizarse otros agentes quelantes en lugar de, o junto con el mismo.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la presente invención. Por lo general, las formulaciones tópicas pueden estar compuestas de un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

La dosis real de los compuestos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se trate; la selección de la dosis adecuada está bien dentro del conocimiento del técnico experto.

El alcance de la presente invención no debe quedar limitado por las realizaciones ilustradas, que deberán interpretarse únicamente como ilustraciones de aspectos concretos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:
- 5 ácido 3-[1-(5-bromo-2-(3-metilpentiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-(5-bromo-2-((E)-2-metil-but-2-eniloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-(5-bromo-2-(2-metilbutoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 10 ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etil-2-metilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 ácido 3-[1-(5-bromo-2-(1-trifluorometilciclopentilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 15 ácido 3-[1-(5-bromo-2-heptiloxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 N-(3-{1-[5-bromo-2-(2-ciclopentilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)trifluorometanosulfonamida;
 20 N-(3-{1-[5-bromo-2-isobutoxibencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propionil)-N(dimetil)sulfonamida;
 ácido 3-[1-(5-cloro-2-(3-metilpentiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 N-(3-[1-(5-cloro-2-(2,4-diclorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)benzenosulfonamida;
 25 (3-[1-(5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)amida del ácido etanosulfónico;
 ácido 3-[1-(5-cloro-2-(tetrahidrofuran-2-il-metoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 30 ácido 3-[1-(5-cloro-2-(ciclohexilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-trifluorometilciclopentilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-trifluorometilciclobutilmetoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 35 N-(3-[1-(5-cloro-2-(2-metilpropiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida;
 ácido 3-[1-(5-cloro-2-(1-etilpropiloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 40 ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-fluorobencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-[2-(2-etilbutoxi)-5-terc-butilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 45 ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 ácido 3-[1-(2-ciclopropilmetoxi-5-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico;
 50 ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 ácido 3-{1-[5-ciano-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 ácido 3-{1-[5-carbamoil-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 55 ácido 3-{1-[5-carboxi-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 ácido 3-{1-[4-(2-etilbutoxi)bifenil-3-ilmetil]-5-metil-1 H-pirazol-3-il}propiónico;
 60 ácido 3-{1-[5-etinil-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 ácido 3-{1-[2-(2-etilbutoxi)-5-metilbencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 ácido 3-{1-[5-etil-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico;
 65 ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico;

ácido 3-{1-[2-(2-etilbutoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico;

5

ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-ciclopentilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2-metilpropiónico;

ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-ciclopentilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-2,2-dimetilpropiónico; y

10

ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-ciclopentiletilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propiónico; y

ácido 3-{1-[5-cloro-2-(4-metilpentinil)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}propiónico.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar la inflamación en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto.

15

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 2, en donde el método es útil para atenuar la producción de (TNF α), e interleucina-1 para reducir la inflamación.

20

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar un trastorno autoinmune.

FIG. 1

Preparación del ejemplo 1

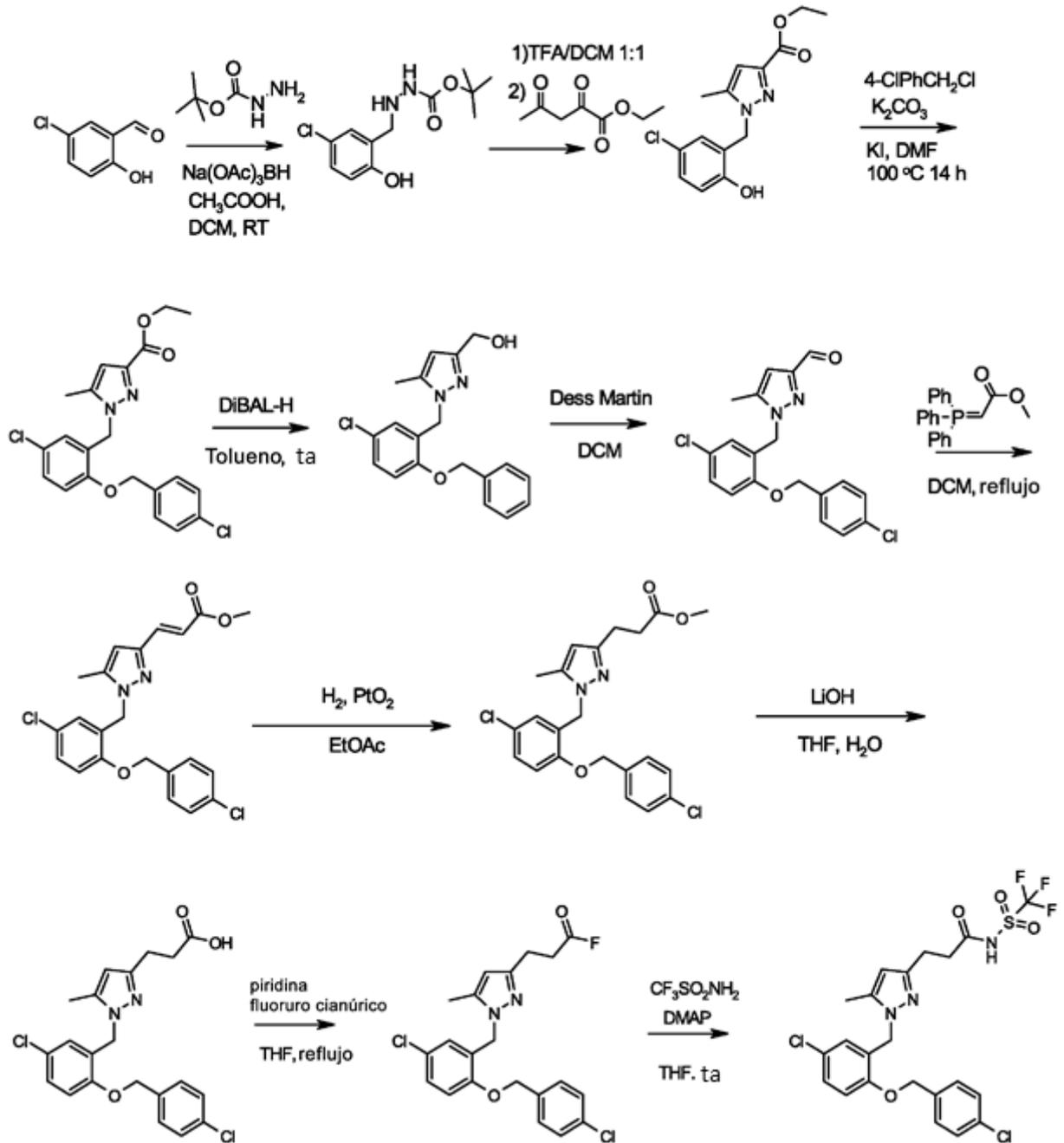


FIG. 1a

Preparación del ejemplo 2-4

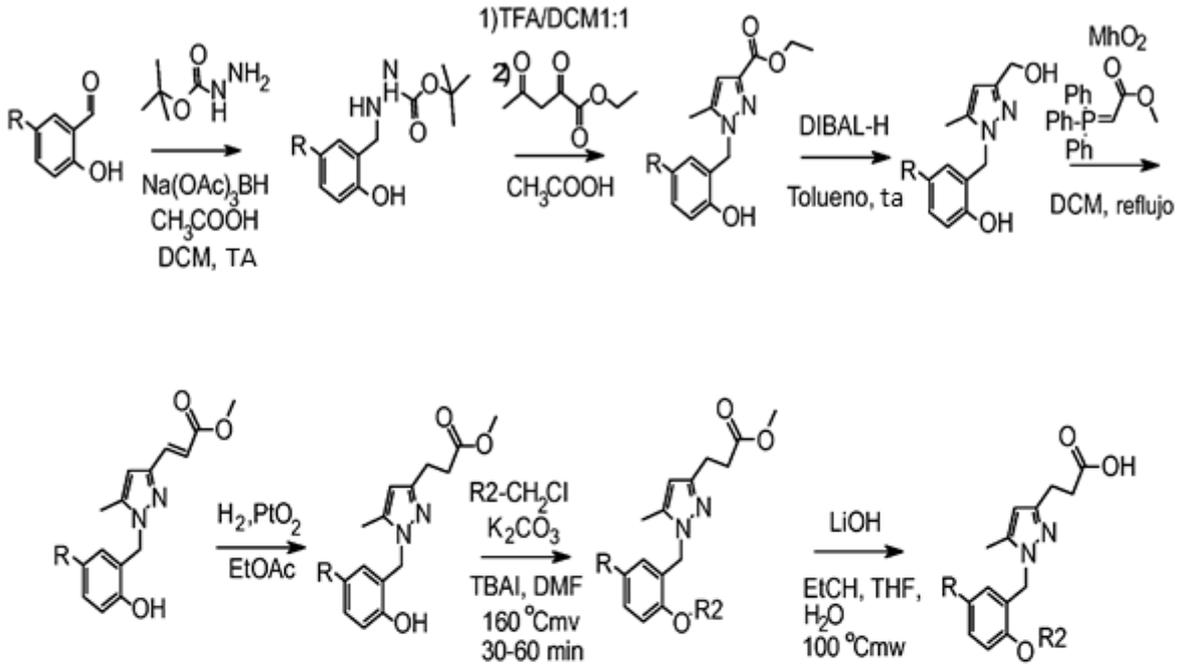


FIG. 1b

Preparación del ejemplo 3a

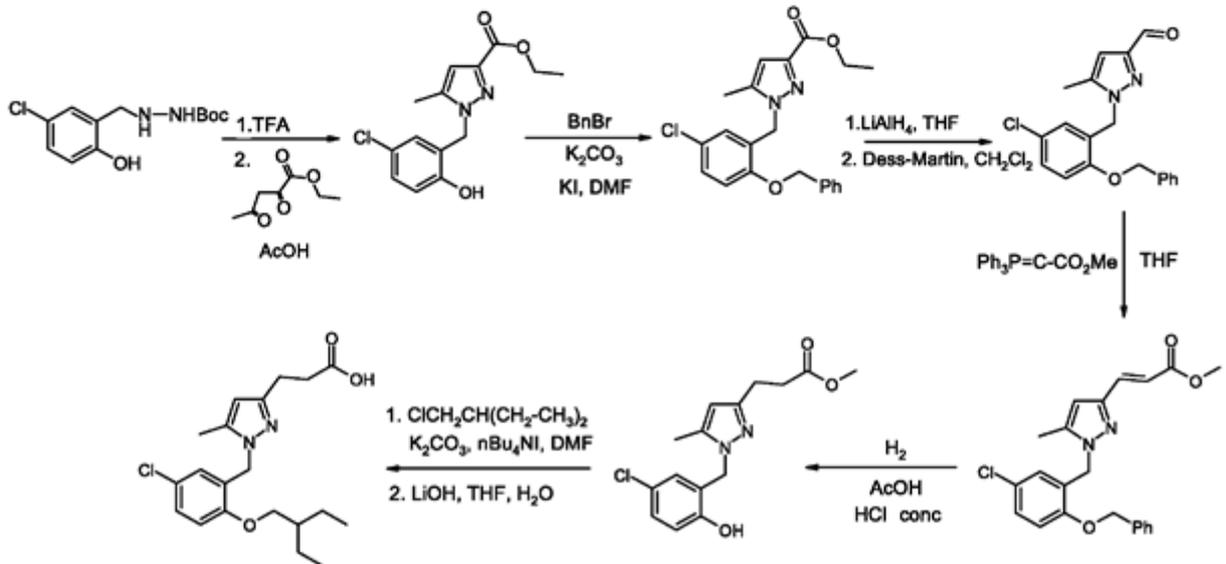


FIG. 2

Secreción de Il-8 de macrófagos humanos inducidos por TNF α

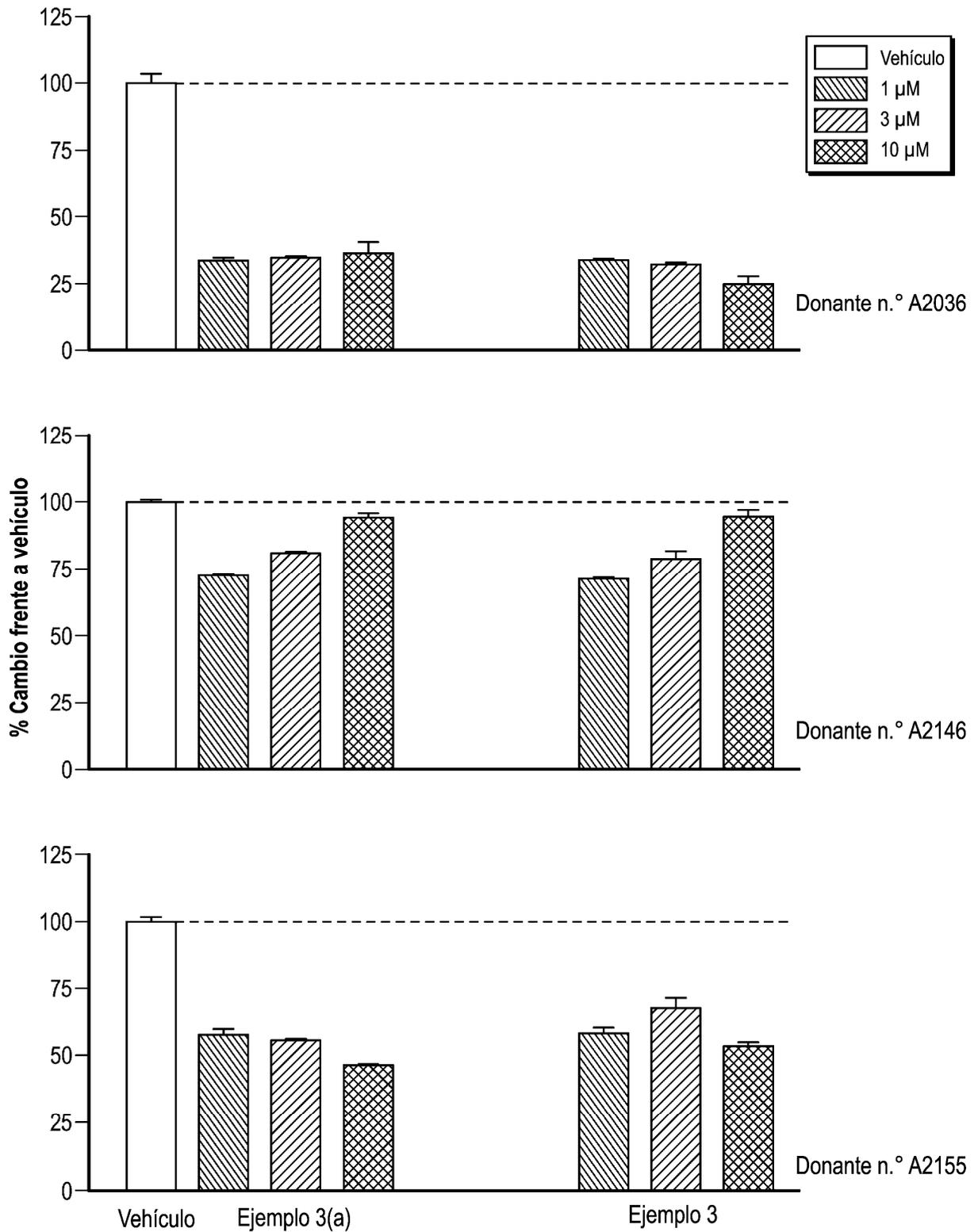


FIG. 3

Secreción de MCP-1 de macrófagos humanos inducidos por TNF α

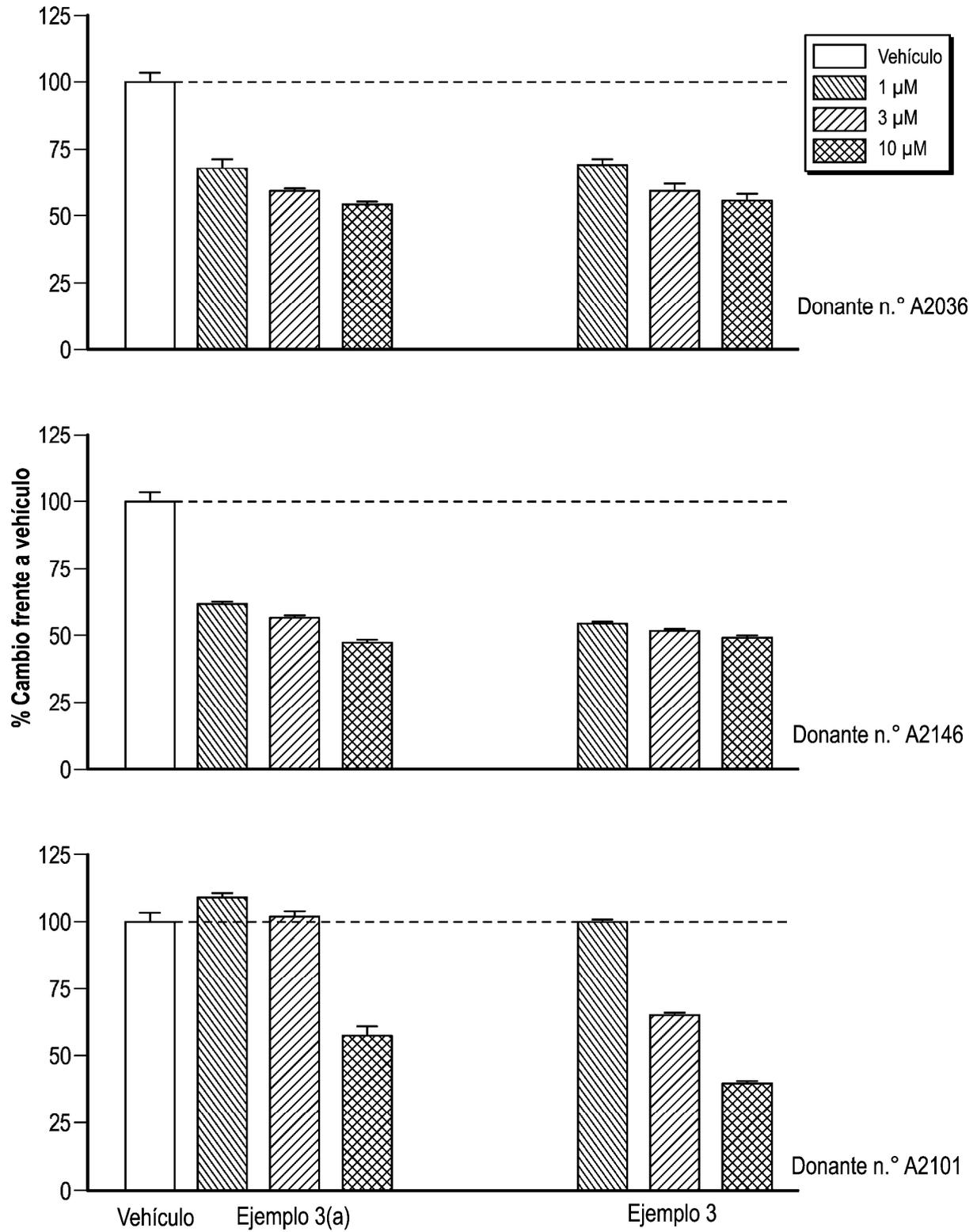


FIG. 4

Secreción de VEGF de macrófagos humanos inducidos por LPS

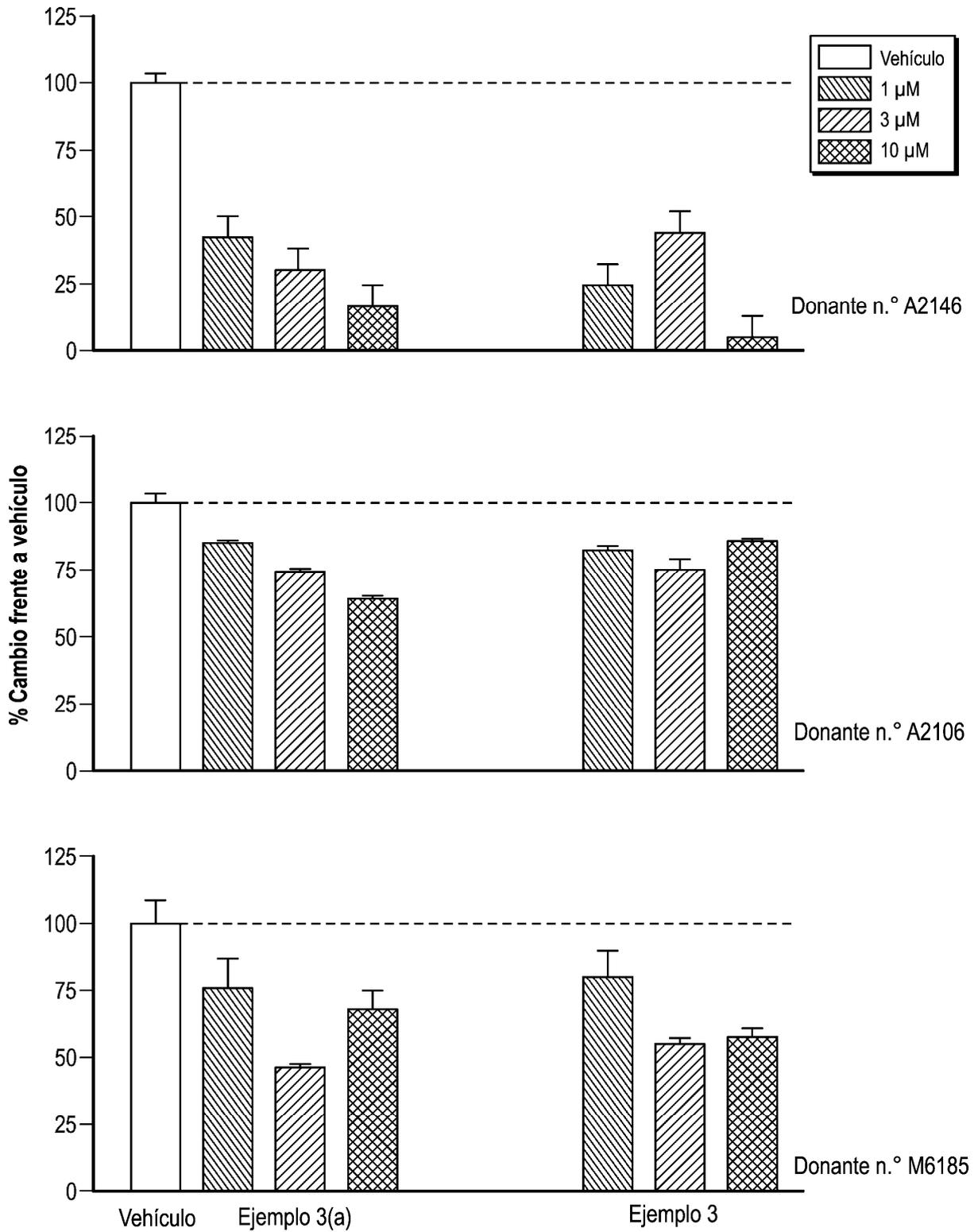


FIG. 5

Secreción de MDC de macrófagos humanos inducidos por TNF α

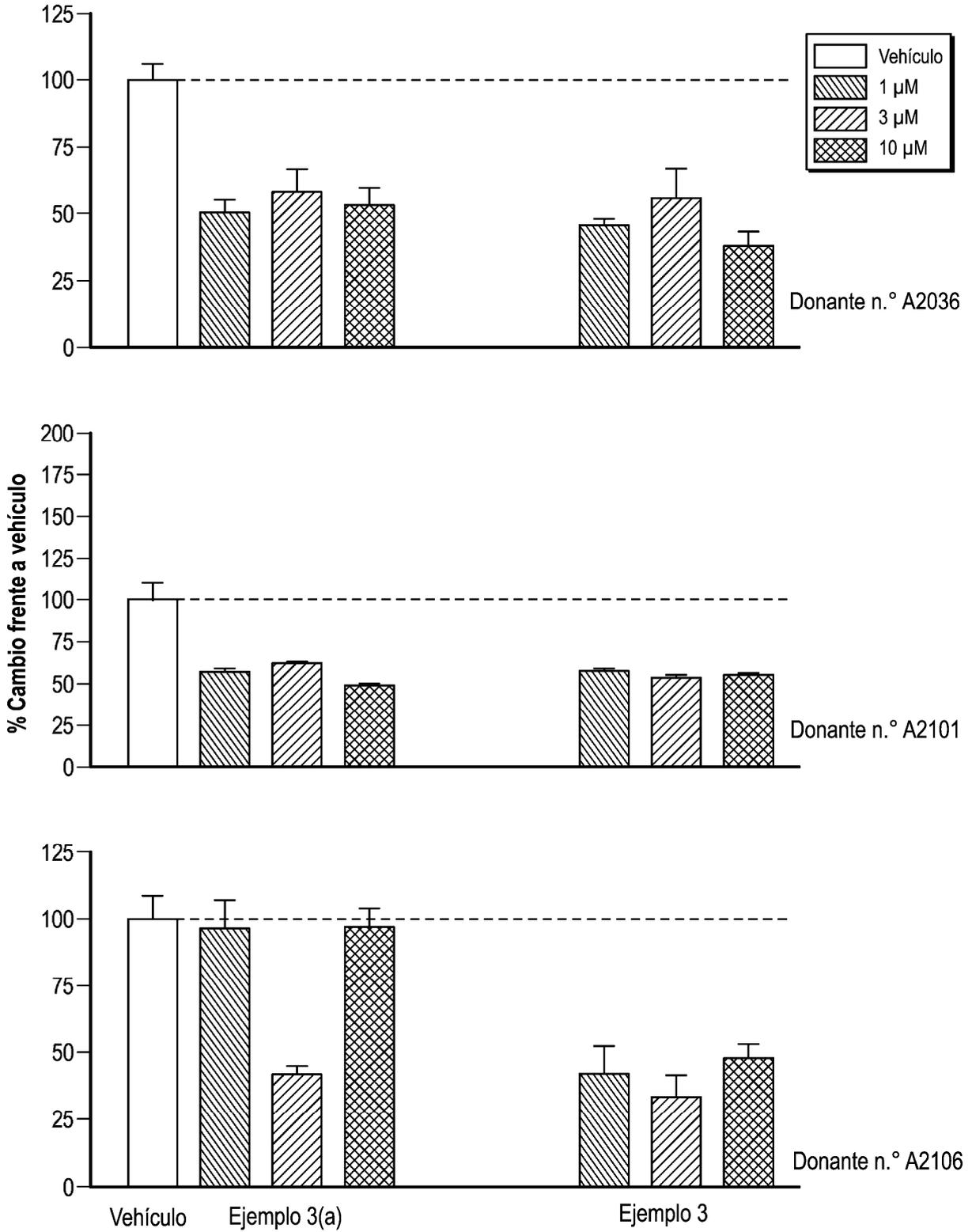


FIG. 6

Secreción de RANTES de macrófagos humanos inducidos por LPS

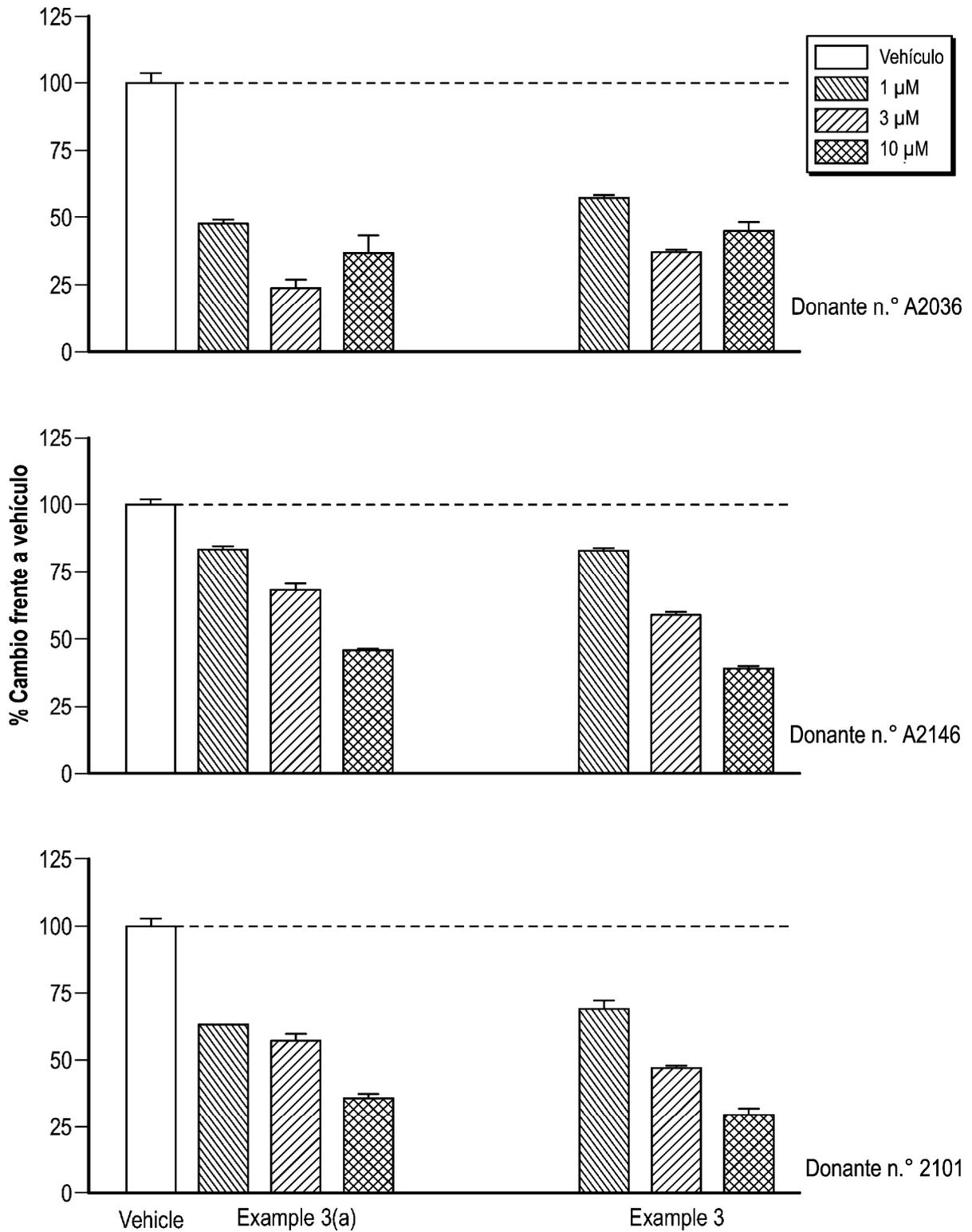


FIG. 7

Secreción de MDC de macrófagos humanos inducidos por LPS

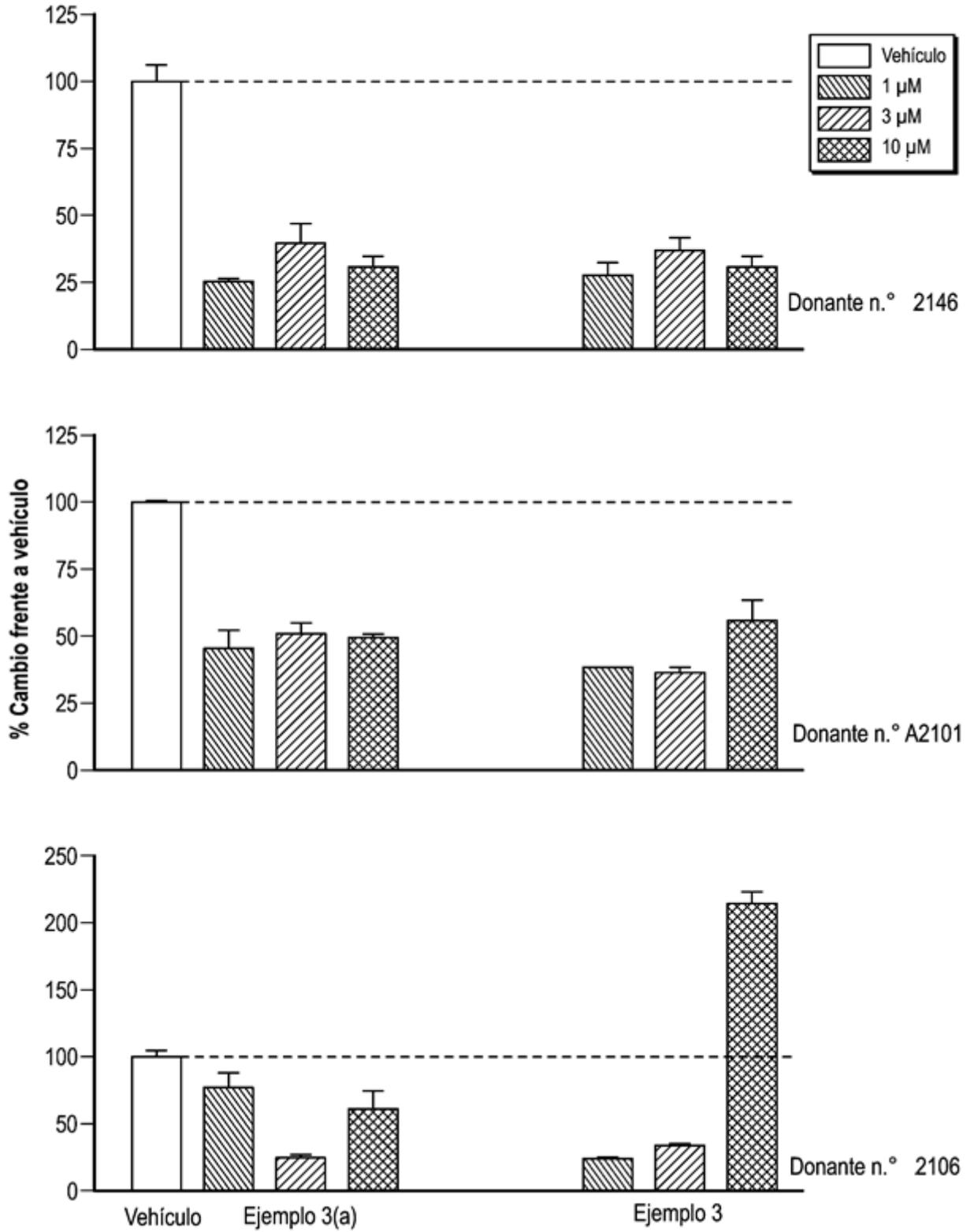


FIG. 8

Secreción de MIP-1 β de macrófagos humanos inducidos por TNF α

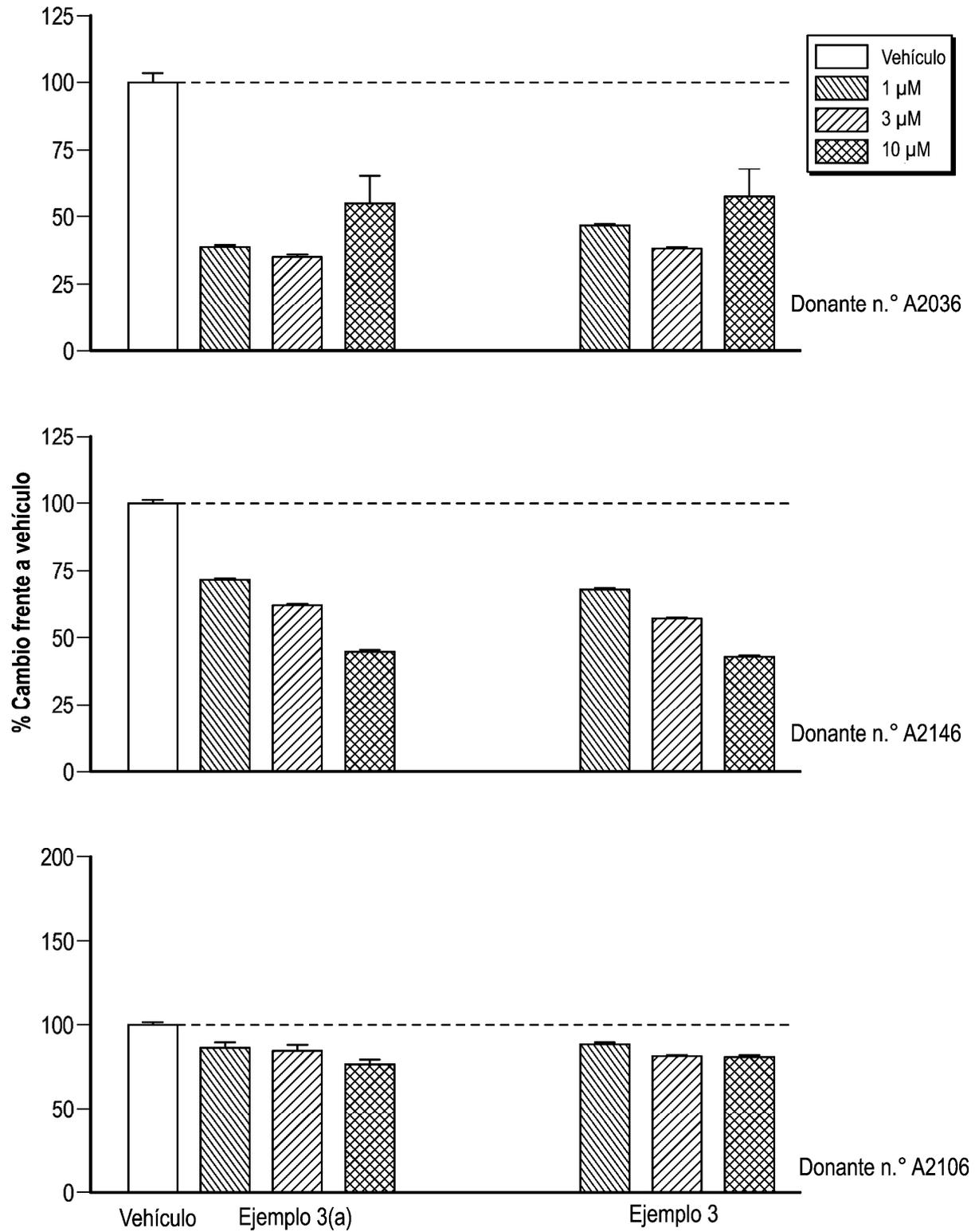
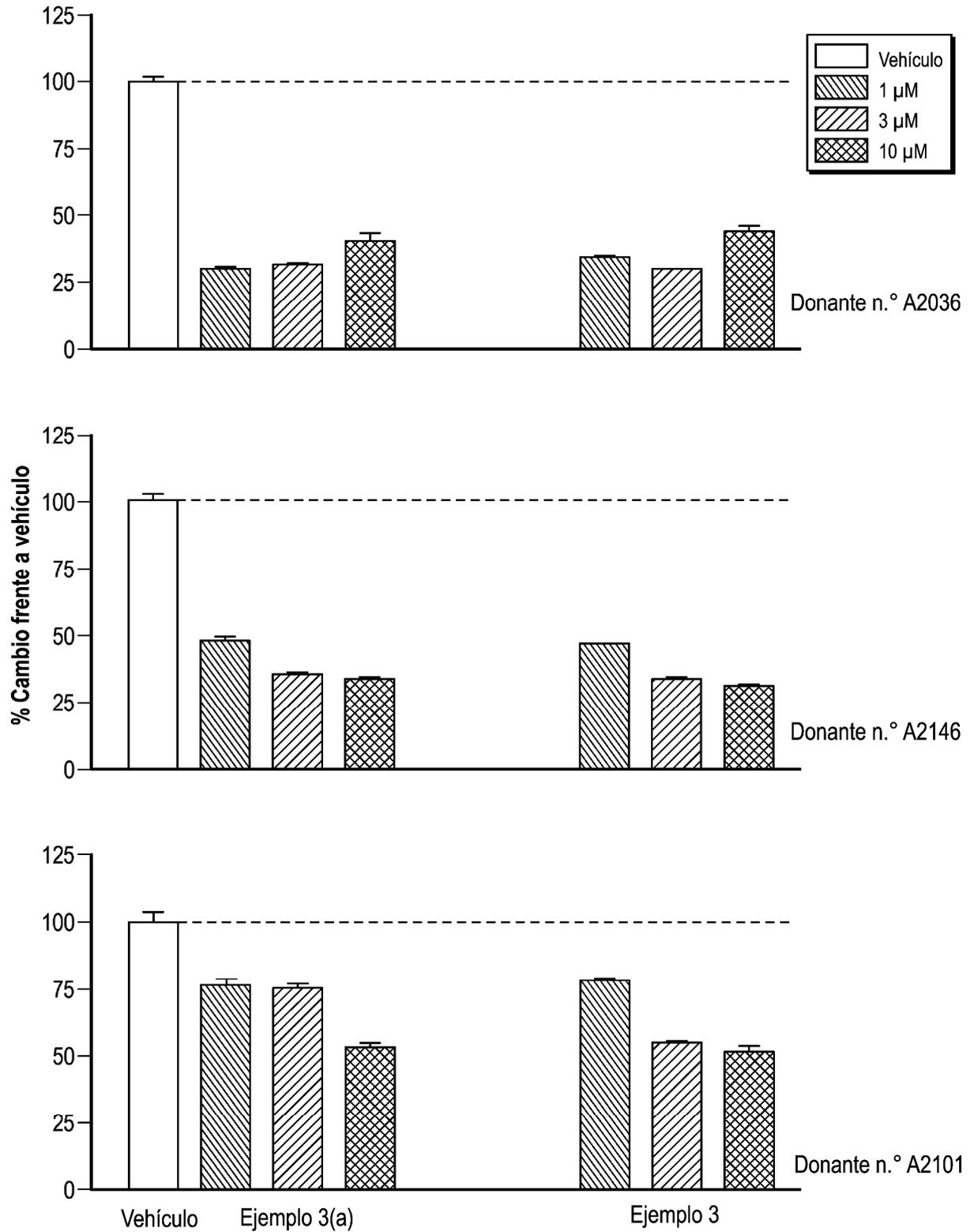


FIG. 9

Secreción de RANTES de macrófagos humanos inducidos por TNF α



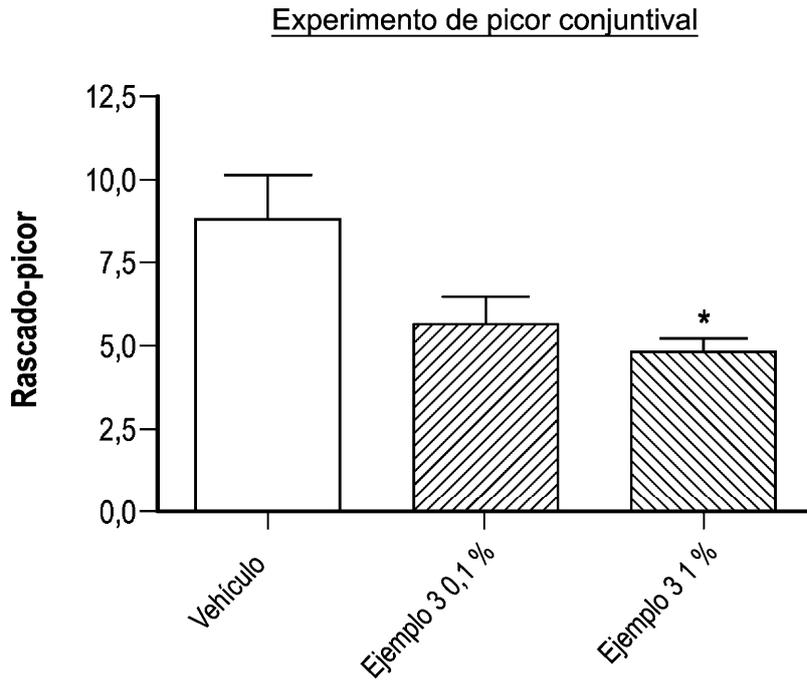


FIG. 10

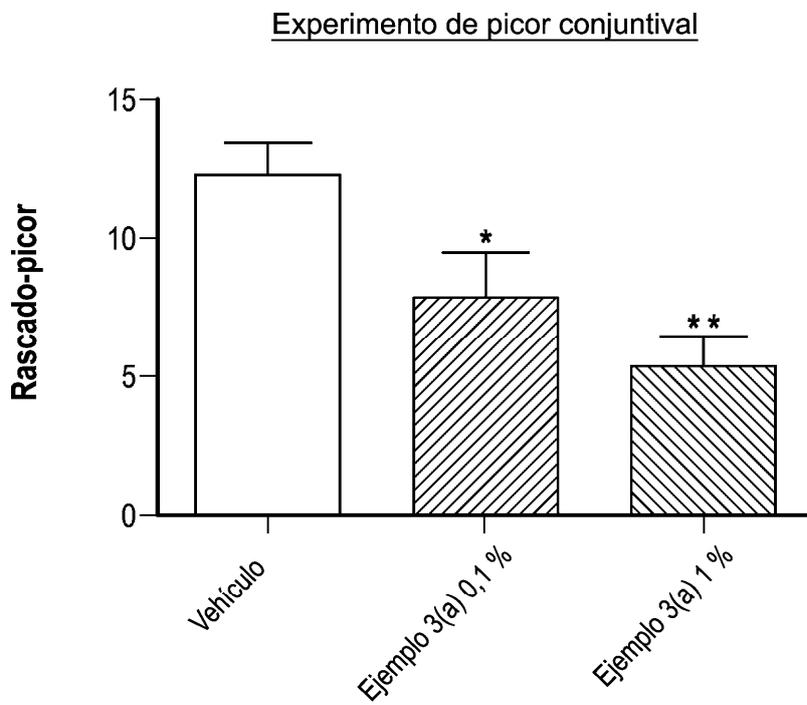


FIG. 11

Infiltración de leucocitos en la cámara anterior inducida por ácido araquidónico 0,5 % en conejos pigmentados - Puntuación por evaluación con lámpara de hendidura

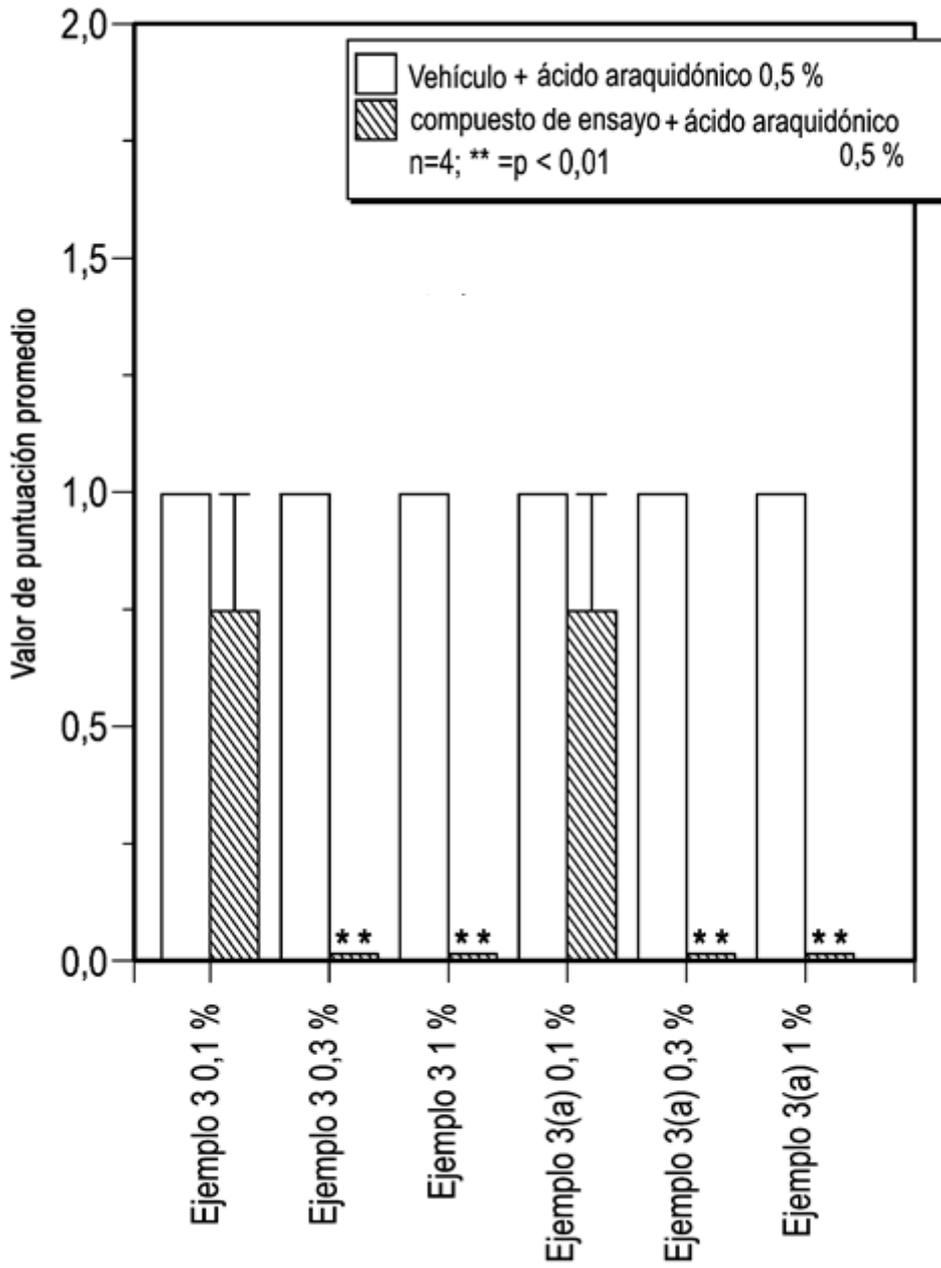


FIG. 12