

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 941**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 239/62	(2006.01)
A61K 31/4152	(2006.01)	C07D 207/26	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 207/32	(2006.01)
A23L 2/52	(2006.01)	C07D 207/333	(2006.01)
C07D 333/22	(2006.01)	C07D 213/50	(2006.01)
C07D 233/78	(2006.01)	C07D 235/02	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07C 233/31	(2006.01)
C07D 239/22	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2014 PCT/US2014/017212**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14130582**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2014 E 14754162 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2958897**

54 Título: **Compuestos útiles como moduladores de TRPM8**

30 Prioridad:

19.02.2013 US 201361766458 P
31.05.2013 US 201361829530 P
31.05.2013 US 201361829367 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2019

73 Titular/es:

SENOYX, INC. (100.0%)
4767 Nexus Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

CHUMAKOVA, LYUDMYLA;
PATRON, ANDREW;
PRIEST, CHAD;
KARANEWSKY, DONALD, S.;
KIMMICH, RACHEL;
BOREN, BRANT, C.;
HAMMAKER, JEFFREY, R.;
CHUMAKOV, VOLODYMYR;
ZHAO, WEN;
NONCOVICH, ALAIN y
UNG, JANE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 717 941 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

Compuestos útiles como moduladores de TRPM8

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como moduladores de TRPM8.

Antecedentes de la invención

10

La presente invención proporciona compuestos útiles como moduladores del canal de potencial de receptor transitorio melastatina 8 (TRPM8). El TRPM8 es un canal implicado en sensaciones quimioestéticas, tales como temperaturas de frescas a frías, así como las sensaciones de agentes refrescantes conocidos, tales como mentol e icilina. Sin embargo, muchos de los moduladores de TRPM8 conocidos actualmente tienen deficiencias con respecto a la fuerza y/o la duración del efecto, irritación de la piel y/o mucosa, olor, sabor, solubilidad y/o toxicidad.

15

El documento WO2012/061698 describe moduladores de TRPM8, productos que comprenden estos moduladores y su uso en la inducción de sensaciones quimioestéticas.

20

I. H. Hall et al. "hypolipidemic triazolidine-3,5-diones, 3,5-pyrazolidinediones, 3,5-isoxazolidinediones, 1,3,5-triazabicyclo[3.1.0]hexanes-2,4-diones as HMG-CoA reductase, ACAT, GPAT, and PP inhibitors and NCEH activators", en Recent Research Developments in Lipids Research, 1999, vol. 1, p. 297-304 divulga un compuesto que comprende un segundo grupo oxo en el anillo de pirazol.

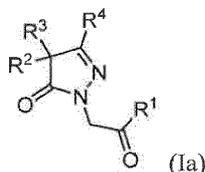
25

El documento WO2011/002067 divulga un derivado heterocíclico, que tiene una excelente actividad inhibidora de la producción de β -amiloide, y un uso del derivado heterocíclico.

Sumario de la invención

30

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico de cinco miembros que tiene la fórmula estructural (Ia):



35

o una sal o un solvato del mismo;

en la que

40

R^1 es arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

45

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; y

50

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

55

en los que a) cuando la sustitución se encuentra en un carbono saturado, el sustituyente en el carbono saturado se selecciona del grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-OR^b$, $-SR^b$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

60

b) cuando la sustitución se encuentra en un carbono insaturado, el sustituyente en el carbono insaturado se selecciona del grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

5 c) cuando la sustitución se encuentra en un átomo de nitrógeno de un grupo cicloheteroalquilo, el sustituyente en el átomo de nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

10 en los que, en los casos a) a c) anteriores, R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o, alternativamente, los dos R^c pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O (oxígeno), N (nitrógeno) y S (azufre).

15 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un producto personal que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo.

20 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un procedimiento para modular el elemento melastatina 8 del canal de potencial de receptor transitorio (TRPM8) que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo.

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un procedimiento para modular la sensación refrescante de una composición que comprende combinar la composición con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo, para formar una composición modificada.

25 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un procedimiento para inducir una sensación refrescante en un ser humano o un animal que comprende poner en contacto el ser humano o el animal con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo.

30 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una afección, enfermedad o trastorno asociado con un receptor TRPM8 que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo.

35 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento para modular el elemento de melastatina 8 del canal de potencial de receptor transitorio (TRPM8), siendo preferentemente el compuesto un agonista del receptor TRPM8.

40 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo, para formar una composición modificada para su uso en un procedimiento para modular la sensación refrescante de una composición.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una sal o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento para inducir una sensación refrescante en un ser humano o un animal.

45 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una sal o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento para tratar una afección, una enfermedad o un trastorno asociado con un receptor TRPM8 mediante la administración a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo.

50 Descripciones detalladas de la invención

55 Varias formas de realización y ventajas de la presente invención se expondrán en parte en la descripción siguiente, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Se entenderá que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solo a modo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la invención tal como se describe.

Definiciones

60 Los términos "uno" y "una" no denotan una limitación de la cantidad, sino que más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia. El término "o" o "y/o" se utiliza como una palabra funcional para indicar que dos palabras o expresiones deben tomarse conjuntamente o individualmente. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como expresiones abiertas (es decir, que significan "que incluye, pero no se limita a"). Los puntos finales de todos los intervalos dirigidos al mismo componente o a la misma propiedad son inclusivos y se pueden combinar de forma independiente.

65

Las expresiones "presente(s) compuesto(s)" o "compuesto(s) de la presente invención" se refieren a compuestos abarcados por la fórmula estructural divulgada en el presente documento, tal como la fórmula (I) o la fórmula (Ia), e incluye cualquier subgénero y compuestos específicos dentro de la fórmula cuya estructura se divulga en el presente documento. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o su denominación química. Cuando la estructura química y la denominación química entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. En consecuencia, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluidas la forma estereoisomérica pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. En consecuencia, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas, y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o ser N-óxidos. Determinados compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfos. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se pretende que se encuentren dentro del alcance de la presente invención. Además, se entenderá que cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula. El término "tautómero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a isómeros que se transforman uno en otro con gran facilidad para que puedan existir juntos en equilibrio.

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclico saturado derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. El término "alquilo" incluye "cicloalquilo", tal como se define en el presente documento más adelante. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo; etilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares. En algunas formas de realización, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$). En otras formas de realización, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). En otras formas de realización más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$). El alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ también se conoce como "alquilo inferior".

Nótese que cuando un grupo alquilo está conectado adicionalmente a otro átomo, se convierte en un grupo "alquileno". En otras palabras, el término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ es un etilo, mientras que $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ es un etileno. Es decir, "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un único átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino parental. El término "alquileno" incluye "cicloalquileno", tal como se define en el presente documento más adelante. Se pretende que el término "alquileno" incluya específicamente grupos que tengan cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono sencillos, grupos que tienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, grupos que tienen uno o más enlaces carbono-carbono triples y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. En algunas formas de realización, un grupo alquileno comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquileno $\text{C}_1\text{-C}_{20}$). En otras formas de realización, un grupo alquileno comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquileno $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). En otras formas de realización más, un grupo alquileno comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquileno $\text{C}_1\text{-C}_6$).

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclico insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno parental. El término "alquenilo" incluye "cicloalquenilo", tal como se define más adelante en el presente documento. El grupo puede presentar la conformación *cis* o *trans* con respecto al doble enlace o a los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares. En algunas formas de realización, un grupo alquenilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$). En otras formas de realización, un grupo alquenilo comprende de 2 a 10 átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$). En otras formas de realización más, un grupo alquenilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$) o de 2 a 4 átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$). El alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ también se conoce como "alquenilo inferior".

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclico insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino parental. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. En algunas formas de realización, un grupo alquinilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono (alquinilo C₂-C₂₀). En otras formas de realización, un grupo alquinilo comprende de 2 a 10 átomos de carbono (alquinilo C₂-C₁₀). En otras formas de realización más, un grupo alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono (alquinilo C₂-C₆) o 2 a 4 átomos de carbono (alquinilo C₂-C₄). El alquinilo C₂-C₆ también se conoce como "alquinilo inferior".

"Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula-O-R¹⁹⁹, en la que R¹⁹⁹ es alquilo o alquilo sustituido tal como se definen en el presente documento.

"Acilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -C(O)R²⁰⁰, en el que R²⁰⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido tal como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas formas de realización, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C₆-C₂₀). En otras formas de realización, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C₀-C₁₅). En otras formas de realización más, un grupo arilo comprende de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₀).

"Arilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*³, está reemplazado por un grupo arilo tal como se define en el presente documento. Es decir, el arilalquilo también se puede considerar como un alquilo sustituido con arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se desean restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas formas de realización, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₃₀), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₁₀) y el resto arilo es arilo (C₆-C₂₀). En otras formas de realización, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₂₀), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₈) y el resto arilo es arilo (C₀-C₁₂). En otras formas de realización más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₁₅), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₅) y el resto arilo es arilo (C₆-C₁₀).

"Carbocíclico" o "carbociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico, pero no aromático, saturado o parcialmente saturado, que incluye cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo tal como se definen en el presente documento. Los grupos carbociclilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃-C₁₀). En otras formas de realización, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃-C₇). El carbociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más heteroátomos que incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo mediante un enlace monovalente o multivalente.

"Heteroalquilo", por sí mismo o como parte de otros sustituyentes, se refiere a grupos alquilo en los que uno o más de los átomos de carbono, cada uno independientemente de otro, están reemplazados por los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden disponerse en cualquier posición interior del grupo alquilo. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷R²⁰⁸- y similares, en los que R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷ y R²⁰⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Heterocíclico" o "heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados independientemente por el mismo o diferente

heteroátomo. El heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más heteroátomos que incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del heterociclilo mediante un enlace monovalente o multivalente. Los heteroátomos típicos para reemplazar el/los átomo(s) de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Los grupos heterociclilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina y similares. En algunas formas de realización, el grupo heterociclilo comprende de 3 a 10 átomos de anillo (heterociclilo de 3-10 miembros). En otras formas de realización, el grupo heterociclilo comprende de 5 a 7 átomos de anillo (heterociclilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C₁-C₆). Como ejemplos específicos, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo están incluidos dentro de la definición de "heterociclilo". Un grupo heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

"Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillo heteroaromático parental tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras formas de realización, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen aquellos derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*³, está reemplazado por un grupo heteroarilo. Cuando se desean restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C₁-C₆) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras formas de realización, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C₁-C₃) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"N-óxido", también conocido como óxido de amina o amina-N-óxido, significa un compuesto que se deriva de un compuesto de la presente invención mediante la oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido normalmente contiene el grupo funcional R₃N⁺-O⁻ (a veces escrito como R₃N=O o R₃N→O).

"Grupo de protección" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tal como bencilo y éteres de tritilo, así como éteres alquílicos, éteres tetrahidropiranílicos, éteres trialkilsilílicos y éteres alílicos.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas disolventes. Cuando el disolvente es agua, el solvato correspondiente es un "hidrato".

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado están reemplazados, independientemente uno de otro, por el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero sin limitación, $-R^a$, halo, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o, alternativamente, los dos R^c pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, se pretende que $-NR^cR^c$ incluya NH_2 , $-NH$ -alquilo, N -pirrolidinilo y N -morfolinilo. Como otro ejemplo específico, se pretende que un alquilo sustituido incluya $-alquilo-O$ -alquilo, $-alquilo$ -heteroarilo, $-alquilo$ -cicloheteroalquilo, $-alquilo$ - $C(O)OR^b$, $-alquilo$ - $C(O)NR^bR^b$ y $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$. Los, uno o más, grupos sustituyentes, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico que incluye cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

De forma similar, los grupos sustituyentes útiles para sustituir los átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero sin limitación, $-R^a$, halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a , R^b y R^c son tal como se han definido anteriormente.

Los grupos sustituyentes útiles para sustituir los átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero sin limitación, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a , R^b y R^c son tal como se han definido anteriormente. Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para los expertos en la técnica.

El término "sustituido" prevé específicamente y permite una o más sustituciones que son comunes en la técnica. No obstante, los expertos en la técnica entienden generalmente que los sustituyentes deberán seleccionarse de forma que no afecten adversamente a las características útiles del compuesto o interfieran adversamente con su función. Los sustituyentes adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos halógeno, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenoilo, grupos alquinoilo, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos arilalquilo o heteroarilalquilo, grupos arilalcoxi o heteroarilalcoxi, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos carboxilo, grupos alcóxicarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos cicloalquilo, grupos ciano, grupos alquiltio C_1-C_6 , grupos ariltio, grupos nitro, grupos ceto, grupos acilo, grupos boronato o boronilo, grupos fosfato o fosfonilo, grupos sulfamilo, grupos sulfonilo, grupos sulfínilo y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "arilalquilo sustituido", pueden estar sustituidos o bien el grupo arilo o bien el grupo alquilo, o pueden estar sustituidos ambos grupos arilo y alquilo, con uno o más sustituyentes. Además, en algunos casos, los sustituyentes adecuados pueden combinarse para formar uno o más anillos, tal como saben los expertos en la técnica.

La expresión "opcionalmente sustituido" denota la presencia o la ausencia del o de los grupos sustituyentes. Es decir, significa "sustituido o no sustituido". Por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido incluye tanto alquilo no sustituido como alquilo sustituido. Los sustituyentes utilizados para sustituir un grupo especificado pueden sustituirse adicionalmente, por lo general con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de los diversos grupos especificados anteriormente.

"Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto.

El término "quimioestesia" o la expresión "sensación quimioestética" en el presente documento se refiere a la sensibilidad de la superficie corporal, por ejemplo, las superficies de la piel y/o de la mucosa que aparece cuando la superficie corporal está expuesta al calor o al frío o cuando compuestos químicos activan receptores asociados con los sentidos que median el dolor, el tacto y la percepción de calor/frío. En particular, estas reacciones inducidas por sustancias químicas no encajan en las categorías de sentido tradicionales de gusto y olfato. Los ejemplos de sensaciones quimioestéticas incluyen la irritación similar a una quemadura causada por el chile picante, el frescor del mentol en los enjuagues bucales y las cremas analgésicas tópicas, el picor u hormigueo de la carbonatación en la nariz y la boca, y la inducción de lágrimas por cebollas. Es decir, pueden aparecer sensaciones químicas mediante la activación química directa de los canales iónicos en las fibras nerviosas sensoriales, por ejemplo TRPM8. Debido a que las fibras nerviosas con sensibilidad quimioestética están presentes en todos los tipos de piel, las sensaciones quimioestéticas pueden despertarse desde cualquier parte de la superficie del cuerpo, así como desde las superficies mucosas de la nariz, la boca, los ojos, etc.

Un "modificador de la sensación quimioestética" o "agente modificador de la sensación quimioestética" en el presente documento se refiere a un compuesto, o una sal o un solvato del mismo, que modula, incluyendo el aumento o la potenciación, la inducción o el bloqueo, la sensación quimioestética en un animal o un ser humano.

Una "cantidad moduladora de la sensación quimioestética" en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para alterar (ya sea inducir, aumentar o reducir) la sensación quimioestética en un producto personal de forma suficiente como para ser percibida por un animal o un ser humano. En muchas formas de realización de la invención tendrían que estar presentes al menos aproximadamente 0,001 ppm del presente compuesto para que la mayor parte de los sujetos animales o humanos perciban una modulación de la sensación quimioestética en un producto personal que comprende el presente compuesto. Un amplio intervalo de concentración que normalmente se emplearía para proporcionar económicamente un grado deseable de modulación de la sensación quimioestética puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 1000 ppm, o de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 300 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 200 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 150 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 100 ppm.

Una "cantidad que induce una sensación quimioestética" o "cantidad que aumenta una sensación quimioestética" en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para inducir o aumentar una sensación quimioestética tal como la percibe un animal o un ser humano. Un amplio intervalo de una cantidad que induce/aumenta la sensación quimioestética puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o un intervalo estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades que inducen/aumentan la sensación quimioestética pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

Tal como se usa en el presente documento, una "composición ingerible" incluye cualquier sustancia que, ya sea sola o junto con otra sustancia, se pueda tomar por vía oral, ya sea para consumo o no. La composición ingerible incluye tanto "productos alimenticios o bebidas" como "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o bebidas" se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo humano o animal, incluidos sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). El término "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye cualquier producto o composición que pueda tomarse por seres humanos o animales para fines distintos del consumo o como alimento o bebida. Por ejemplo, el producto no comestible o la composición no comestible incluyen suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado que se afirma que tiene propiedades que promueven la salud y/o que previenen enfermedades más allá de la función nutricional básica del suministro de nutrientes), medicamentos farmacéuticos y de venta libre, productos para el cuidado bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos tales como bálsamos endulzados para los labios y otros productos para el cuidado personal que pueden o no contener edulcorantes.

Un "vehículo o excipiente aceptable para su ingesta" es un medio y/o una composición que se usa para preparar una forma de dosificación dispersada deseada del compuesto de la invención, a fin de administrar el compuesto de la invención en una forma dispersada/diluida, de forma que la eficacia biológica del compuesto de la invención se maximice. El medio y/o la composición pueden encontrarse en cualquier forma dependiendo del uso previsto de un producto, por ejemplo, en forma de sólido, semisólido, líquido, pasta, gel, loción, crema, material espumoso, suspensión, solución, o cualquier combinación de las mismas (tal como un líquido que contiene contenidos sólidos). Los vehículos aceptables para su ingesta incluyen muchos ingredientes alimenticios comunes, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, zumos de frutas o vegetales, vinagre, adobos, cerveza, vino, emulsiones naturales de agua/grasa tales como leche o leche condensada, aceites y mantecas comestibles, ácidos grasos y sus ésteres alquílicos, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, ésteres glicerílicos de ácidos grasos y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medios acuosos, sales tales como cloruro de sodio, harinas de trigo, disolventes tales como etanol, diluyentes comestibles sólidos tales como polvos o harinas vegetales, u otros vehículos líquidos; adyuvantes de la dispersión o la suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y similares.

Un "sabor" en el presente documento se refiere a la percepción del gusto en un sujeto, que incluye dulce, ácido, salado, amargo y umami (también conocido como sabroso). El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

5 Un "agente aromatizante" en el presente documento se refiere a un compuesto o a una sal o un solvato del mismo aceptable para su ingesta que induce un sabor en un animal o un ser humano. El agente aromatizante puede ser natural, semisintético o sintético.

10 Un "modulador" en el presente documento se refiere a un compuesto que puede regular la actividad de TRPM8. Dicha regulación incluye activar TRPM8, bloquear TRPM8 o potenciar/reducir la activación de TRPM8. Es decir, los moduladores incluyen agonistas, antagonistas, potenciadores, etc.

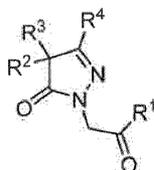
15 Un "producto personal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier producto que se use por, o sea útil para, una persona o un animal, opcionalmente en contacto con la persona o animal durante su uso previsto, por ejemplo, en contacto con una superficie tal como en contacto con la piel o la mucosa con la persona o el animal durante su uso previsto.

20 "Tratar" o "tratamiento de" cualquier afección, enfermedad o trastorno se refiere a mejorar la afección, enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otras formas de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras formas de realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la afección, enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otras formas de realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar la aparición de la afección, enfermedad o trastorno.

25 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del presente compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una afección, enfermedad o trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento contra la afección, enfermedad o trastorno. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la condición, enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.

30 Formas de realización de los compuestos

35 En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico de cinco miembros que tiene la fórmula estructural (Ia):



o una sal o un solvato del mismo;

40 en la que

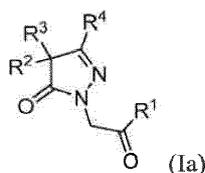
R¹ es arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

45 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

50 R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

55 En una forma de realización de la fórmula (Ia), el carbociclilo opcionalmente sustituido o el heterociclilo opcionalmente sustituido es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquenilo opcionalmente sustituido.

En una forma realización, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico de cinco miembros que tiene la fórmula estructural (Ia):



o una sal o un solvato del mismo;

en la que

5

R^1 es arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

10

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; y

15

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

20

En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^1 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización de R^1 , el heteroarilo opcionalmente sustituido es un heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En una forma de realización de R^1 , el arilo opcionalmente sustituido es fenilo opcionalmente sustituido; y el heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, furanilo y pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

25

En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^2 es arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización de R^2 , el carbociclilo opcionalmente sustituido es un carbociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un carbociclilo bicíclico de 9 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

30

En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^3 es alquilo opcionalmente sustituido o alquenilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^3 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

35

En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^2 es carbociclilo opcionalmente sustituido; y R^3 es alquilo opcionalmente sustituido.

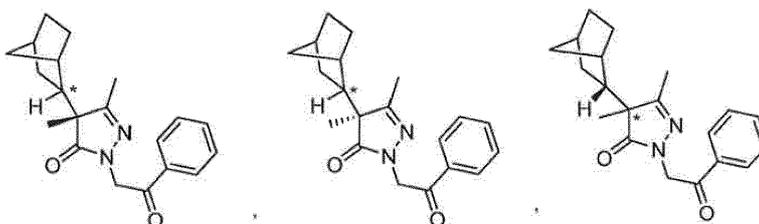
40

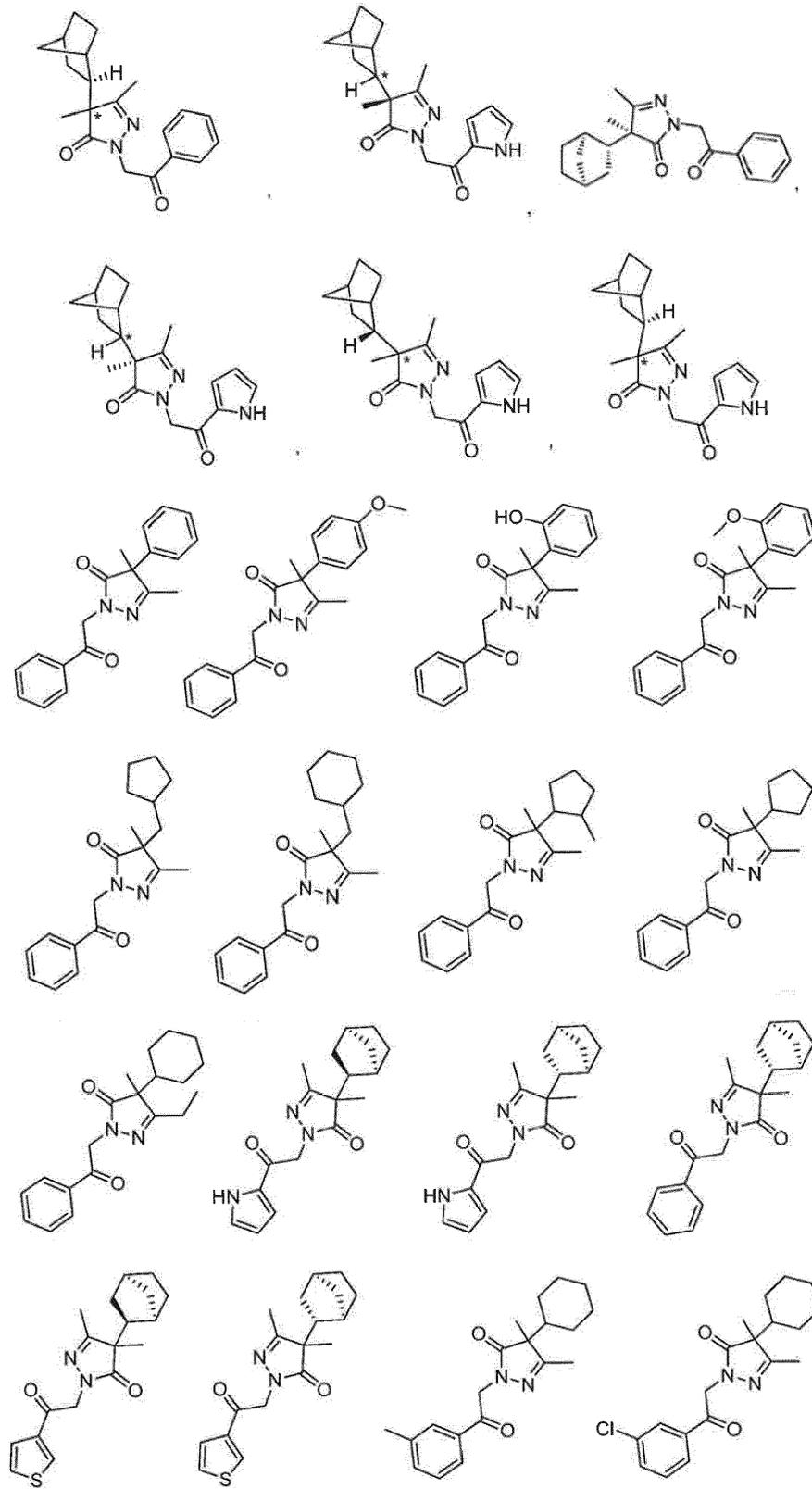
En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^4 es alquilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización de la fórmula (Ia), R^4 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

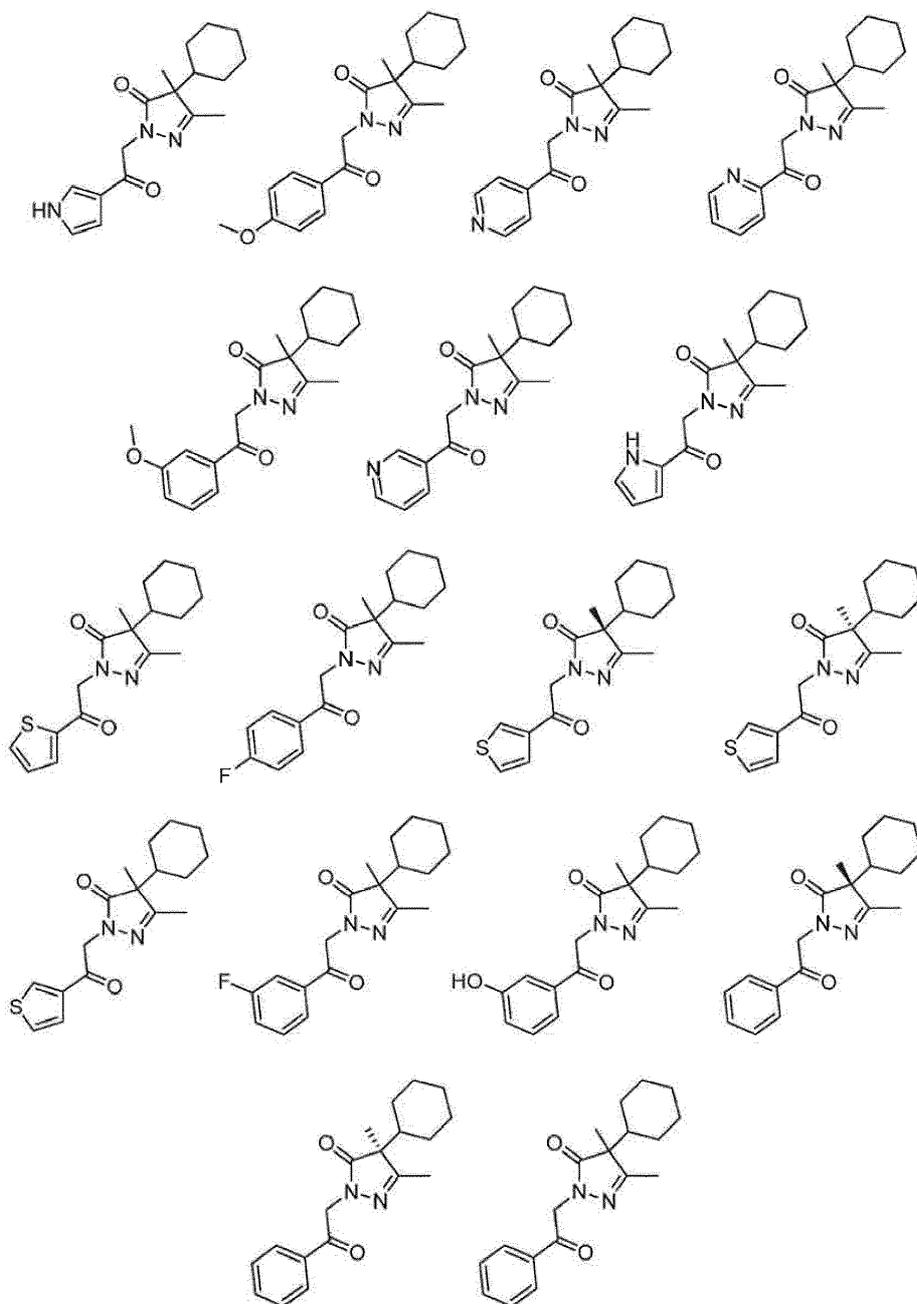
45

En una forma de realización de la fórmula (Ia), el sustituyente opcional puede ser uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, N-alquil-amino, N-dialquil-amino, halo, nitro, ciano, acilo, carboxilo, éster carboxílico o amida; o dos sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas formas de realización específicas de la fórmula (Ia), el presente compuesto se selecciona del grupo que consiste en:







5

10

15

20

en los que un átomo de carbono marcado con un asterisco indica un centro quiral que puede encontrarse en una configuración de R, o S, o R y S mixta que incluye R y S racémicos. En una forma de realización, el átomo de carbono marcado con un asterisco indica un centro quiral, y el compuesto es una mezcla racémica. En otras formas de realización, el átomo de carbono marcado con un asterisco indica un centro quiral, y el centro quiral tiene una configuración S. En determinadas formas de realización, el átomo de carbono marcado con un asterisco indica un centro quiral, y el compuesto es una mezcla enriquecida en un isómero con respecto al otro isómero (por ejemplo, enriquecida en el isómero R con respecto al isómero S, o enriquecida en el isómero S con respecto al isómero R). En algunas formas de realización, los presentes compuestos pueden ser diastereoméricos. En algunas formas de realización, el compuesto puede ser un diastereómero y puede ser ópticamente puro. En otras formas de realización, el compuesto puede no ser ópticamente puro, pero puede estar enriquecido en un diastereómero. En otras formas de realización más, el compuesto puede ser una mezcla de todos los diastereómeros posibles.

Formas de realización de las utilidades de los presentes compuestos

25 Los compuestos de la presente invención, o una sal o un solvato de los mismos, se pueden utilizar como moduladores, por ejemplo, agonistas, del receptor TRPM8 en productos personales para modular, por ejemplo inducir, sensaciones quimioestéticas, particularmente sensaciones de frío o frescor.

Los presentes compuestos son importantes para la industria de los aromatizantes y las fragancias debido a que pueden aumentar o inducir/generar una sensación refrescante o de frío que a menudo se asocia con la frescura y la limpieza.

Como moduladores del receptor TRPM8, los presentes compuestos también tienen un efecto repelente en insectos, un efecto terapéutico en tratamientos antitumorales (por ejemplo, influyen sobre los tumores de próstata), actividad en el tratamiento del dolor inflamatorio/hiperalgesia y eficacia (como antagonistas de TRPM8) en el tratamiento del síndrome de vejiga o vejiga hiperactiva.

El producto personal se puede proporcionar como una composición que comprende uno o más del presente compuesto y opcionalmente al menos un vehículo. La composición puede encontrarse en cualquier forma física, tal como un sólido, semisólido, emplasto, solución, suspensión, loción, crema, espuma, gel, pasta, emulsión o una combinación de los mismos. Los ejemplos de la composición incluyen, pero sin limitación, una composición farmacéutica, una composición ingerible, un concentrado quimioestético, una composición para el cuidado personal y una combinación de los mismos. En una forma de realización de la presente invención, la composición comprende una cantidad del presente compuesto moduladora de la sensación quimioestética. En otra forma de realización de la presente invención, la composición comprende una cantidad del presente compuesto que induce una sensación quimioestética. En determinadas formas de realización, la sensación quimioestética es una sensación de frío o refrescante. En una forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 0,0001 ppm a 100.000 ppm. En otra forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 0,001 ppm a 10.000 ppm. En otra forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 0,01 ppm a 1.000 ppm. En otra forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 0,1 ppm a 500 ppm. En otra forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 1 ppm a 500 ppm. En otra forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 10 ppm a 500 ppm. En otra forma de realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 1 ppm a 400 ppm.

La presente composición ingerible comprende típicamente uno o más compuestos de la presente invención y al menos un vehículo aceptable para su ingesta. La composición ingerible incluye tanto "productos alimenticios o bebidas" como "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o bebidas", se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo humano o animal, incluidos sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). La expresión "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye composiciones nutracéuticas, suplementos dietéticos, composiciones nutricionales y productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado que se afirme que tiene propiedades para promover la salud y/o para prevenir enfermedades más allá de la función nutricional básica de suministro de nutrientes).

En una forma de realización, los presentes compuestos se añaden a productos o formulaciones de alimentos o bebidas. Los ejemplos de productos o formulaciones de alimentos y bebidas incluyen, entre otros, recubrimientos, baños o glaseados para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría de Sopa, la categoría de Alimento procesado seco, la categoría de Bebida, la categoría de Comida preparada, la categoría de Alimento enlatado o en conserva, la categoría de Alimento procesado congelado, la categoría de Alimento refrigerado procesado, la categoría Alimento de aperitivo, la categoría de Producto horneado, la categoría de Producto de confitería, la categoría de Producto lácteo, la categoría de Helado, la categoría de Sustituto de comidas, la categoría de Pasta y fideos y la categoría de Salsas, aderezos, condimentos, la categoría de Alimentos para bebés y/o la categoría de Alimentos untables.

En general, la categoría de Sopa se refiere a sopa enlatada/en conserva, deshidratada o liofilizada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. Para los fines de esta definición, sopa(s) significa un alimento preparado a partir de carne, ave, pescado, hortalizas, cereales, fruta y otros ingredientes, cocinado en un líquido que puede incluir trozos visibles de algunos o de todos estos ingredientes. Puede ser transparente (tal como un caldo) o espesa (tal como una crema), sin trozos, en forma de puré o con trozos, lista para servir, semicondensada o condensada, y se puede servir caliente o fría, como primer plato o como el plato principal de una comida, o como aperitivo entre comidas (que se toma a sorbos como una bebida). La sopa se puede usar como un ingrediente para preparar otros componentes de la comida, y puede variar de caldos (consomé) a salsas (crema o sopas a base de queso). Las sopas deshidratadas o liofilizadas incluyen mezclas de sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas y sopas listas para cocinar deshidratadas.

La categoría de Bebida significa habitualmente bebidas, mezclas de bebidas y concentrados, que incluyen, pero sin limitación, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas listas para beber, formulaciones concentradas líquidas para preparar bebidas tales como sodas, y mezclas precursoras de bebidas en polvo secas. La categoría de Bebidas también incluye bebidas alcohólicas, los refrescos, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero sin limitación, cerveza, sidra/perada,

- 5 FAB, vino y licores. Los refrescos incluyen, pero sin limitación, bebidas carbonatadas, tales como colas y bebidas carbonatadas que no son de cola; jugo de frutas, tal como zumo, néctares, bebidas de zumos y bebidas con sabor a frutas; agua embotellada, que incluye agua con gas, agua de manantial y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden estar carbonatadas o sin gas, e incluyen bebidas deportivas, energéticas o elixires; concentrados, tales como concentrados líquidos y en polvo en una medida lista para beber. Las bebidas, tanto calientes como frías, incluyen, pero sin limitación, café o café helado, tal como café fresco, instantáneo y combinado; té o té helado, tal como té negro, verde, blanco, azul y aromatizado; y otras bebidas que incluyen polvos, gránulos, bloques o tabletas a base de sabores, de malta o de plantas mezclados con leche o agua.
- 10 La categoría de Alimentos de aperitivo se refiere generalmente a cualquier alimento que puede convertirse en una comida informal ligera, incluyendo, pero sin limitación, aperitivos dulces y salados y barras de aperitivos. Los ejemplos de alimentos de aperitivo incluyen, pero sin limitación, aperitivos de frutas, patatas fritas/patatas fritas de bolsa, aperitivos extruidos, hojuelas de tortilla/maíz, palomitas, galletas saladas, nueces y otros aperitivos dulces y salados. Los ejemplos de barras de aperitivo incluyen, pero sin limitación, barritas de cereales/muesli, barritas para el desayuno, barritas energéticas, barritas de fruta y otras barritas de aperitivo.
- 15 La categoría de Productos horneados se refiere generalmente a cualquier producto comestible cuyo procedimiento para prepararlo implica la exposición al calor o a una luz solar excesiva. Los ejemplos de productos horneados incluyen, pero sin limitación, pan, bollos, galletas, panecillos, cereal, pasteles de tostadora, pasteles, obleas, tortillas, bizcochos, empanadas, bagel, tortas, quiches, tartas, cualquier producto horneado, y cualquier combinación de los mismos.
- 20 La categoría de Helados se refiere generalmente a un postre congelado que contiene crema y azúcar y aromatizante. Los ejemplos de helado incluyen, pero sin limitación: helado de consumo impulsivo; helado para llevar a casa; yogur congelado y helado artesanal; helados a base de soja, avena, haba (por ejemplo, haba roja y judía mungo), y de arroz.
- 25 La categoría de Productos de confitería se refiere generalmente a un producto comestible que es dulce al gusto. Los ejemplos de productos de confitería incluyen, pero sin limitación, caramelos, gelatinas, dulces de chocolate, dulces de azúcar, goma, y similares, y cualesquiera productos de combinación.
- 30 La categoría de Sustitutos de comidas se refiere generalmente a cualquier alimento destinado a sustituir las comidas normales, particularmente para personas que tienen problemas de salud o de estado físico. Los ejemplos de sustitutos de comida incluyen, pero sin limitación, productos de adelgazamiento y productos de convalecencia.
- 35 La categoría de Comida preparada se refiere generalmente a cualquier alimento que puede servir como comida sin una preparación o procesamiento amplios. La comida preparada incluye productos que presentan "perfeccionamientos" en la receta añadidos por el fabricante, que dan como resultado un mayor grado de disponibilidad, finalización y conveniencia. Los ejemplos de comida preparada incluyen, pero sin limitación, comidas preparadas enlatadas/en conserva, congeladas, secas, refrigeradas; mezclas para la cena; pizza congelada, pizza refrigerada; y ensaladas preparadas.
- 40 La categoría de Pasta y fideos incluye cualesquiera pastas y/o fideos, que incluyen, pero sin limitación, pasta enlatada, seca y refrigerada/fresca; y fideos sin salsa, instantáneos, refrigerados, congelados y de aperitivo.
- 45 La categoría de Alimentos enlatados/en conserva incluye, pero sin limitación, carne y productos cárnicos, pescado/marisco, hortalizas, tomates, habas, fruta, comidas preparadas, sopa, pasta en lata/en conserva, y otros alimentos enlatados/en conserva.
- 50 La categoría de Alimentos procesados congelados incluye, pero sin limitación, carne roja procesada congelada, ave procesada, pescado/marisco procesado, hortalizas procesadas, sustitutos de la carne, patatas procesadas, productos de panadería, postres, comidas preparadas, pizza, sopa, fideos y otros alimentos congelados.
- 55 La categoría de Alimentos procesados secos incluye, pero sin limitación, arroz, rebozados, mezclas de postres, comidas preparadas secas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos sin salsa, preparaciones deshidratadas o ambientales de platos precocinados, comidas y platos en formato individual que incluyen platos de patata y arroz, y fideos instantáneos.
- 60 La categoría de Alimentos procesados refrigerados incluye, pero sin limitación, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco procesados, kits para el almuerzo, frutas cortadas frescas, comidas preparadas, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pasta y fideos frescos.
- 65 La categoría de Salsas, aderezos y condimentos incluye, pero sin limitación, pastas y purés de tomate, escabeches, consomés y productos similares al consomé en tubos prensados, tabletas, o polvos o formas granuladas, pastillas de caldo, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas para barbacoa, salsas húmedas/para cocinar, salsas secas/mezclas en polvo, ketchup, mayonesa,

mostaza, aderezos para ensaladas, aliños para ensaladas, vinagretas, salsas, productos encurtidos, mezclas de recetas líquidas, concentrados y otras salsas, aderezos y condimentos.

5 La categoría de Alimentos para bebés incluye, pero sin limitación, una fórmula a base de leche o de haba de soja; y alimento para bebés preparado, seco y de otro tipo.

10 La categoría de Alimentos untables incluye, pero sin limitación, mermeladas y conservas, miel, mezclas de masa, alimentos untables de larga conservación, alimentos untables de chocolate, alimentos untables a base de frutos secos y alimentos untables a base de levadura.

15 La categoría de Productos lácteos se refiere generalmente a un producto comestible producido a partir de leche de mamífero. Los ejemplos de producto lácteo incluyen, pero sin limitación, productos de leche para beber, queso, yogur y bebidas de leche agria, y otros productos lácteos.

20 A continuación se proporcionan ejemplos adicionales de la composición comestible, en particular productos o formulaciones de alimentos y bebidas. Las composiciones comestibles ejemplares incluyen uno o más dulces, dulces de chocolate, tabletas, chocolatinas, pequeñas chocolatinas en bolsa/chocolatinas del mismo tipo en bolsa, cajas de surtidos, cajas de surtidos estándar, miniaturas envueltas, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otros dulces de chocolate, caramelos de menta, caramelos de menta estándar, caramelos de menta fuertes, dulces hervidos, pastillas, gomas, jaleas y productos masticables, tofes, caramelos y turroneos, dulces medicinales, piruletas, regaliz, otros dulces de azúcar, goma, goma de mascar, goma azucarada, goma sin azúcar, goma funcional, chicles, pan, pan envasado/industrial, pan sin envasar/artesanal, pasteles, tartas, tartas envasadas/industriales, tartas no envasadas/artesanales, galletas, galletas recubiertas de chocolate, galletas tipo sándwich, galletas rellenas, galletas saladas y galletitas saladas, sustitutos del pan, cereales de desayuno, cereales listos para comer, cereales de desayuno familiares, copos, muesli, otros cereales, cereales para el desayuno de los niños, cereales calientes, helados, helados de consumo impulsivo, helados lácteos individuales, helados a base de agua individuales, helados lácteos en envase múltiple, helados a base de agua en envase múltiple, helados para llevar a casa, helados lácteos para llevar a casa, postres de helado, helados a granel, helados a base de agua para llevar a casa, yogur congelado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche entera fresca/pasteurizada, leche semidesnatada fresca/pasteurizada, leche de larga duración/UHT, leche entera de larga duración/UHT, leche semidesnatada de larga duración/UHT, leche desnatada de larga duración/UHT, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche natural condensada/evaporada, leche aromatizada, funcional y de otra tipo, bebidas de leche aromatizadas, bebidas de leche aromatizadas solo con lácteos, bebidas de leche aromatizadas con zumo de frutas, leche de soja, bebidas lácteas agrias, bebidas lácteas fermentadas, blanqueadores de café, leche en polvo, bebidas de leche en polvo aromatizadas, nata, queso, queso procesado, queso procesado untable, queso procesado no untable, queso no procesado, queso no procesado untable, queso duro, queso duro envasado, queso duro sin envasar, yogur, yogur normal/natural, yogur aromatizado, yogur de frutas, yogur probiótico, yogur bebible, yogur bebible normal, yogur bebible probiótico, postres refrigerados y de larga conservación, postres a base de lácteos, postres a base de soja, aperitivos refrigerados, queso fresco y cuajada, queso fresco y cuajada naturales, queso fresco y cuajada aromatizados, aperitivos dulces y salados, aperitivos de frutas, patatas fritas/patatas fritas de bolsa, aperitivos extruidos, hojuelas de tortilla/maíz, palomitas de maíz, galletas saladas, frutos secos, otros aperitivos dulces y salados, barritas de aperitivo, barritas de cereales, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de fruta, otras barritas de aperitivo, productos de sustitución de comidas, productos para adelgazar, bebidas de convalecencia, comidas preparadas, comidas preparadas enlatadas, comidas preparadas congeladas, comidas preparadas secas, comidas preparadas refrigeradas, mezclas para cenas, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta refrigerada/fresca, fideos, fideos sin salsa, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/cuenco, fideos instantáneos en bolsa, fideos refrigerados, fideos de aperitivo, comida enlatada, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/marisco enlatado, hortalizas enlatadas, tomates enlatados, habas enlatadas, fruta enlatada, comidas preparadas enlatadas, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, carne de ave procesada congelada, pescado/marisco congelado procesado, hortalizas congeladas procesadas, sustitutos de la carne congelados, patatas congeladas, patatas fritas horneadas, otros productos de patatas horneados, patatas congeladas no horneadas, productos de panadería congelados, postres congelados, comidas preparadas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos deshidratados, mezclas para postre, comidas preparadas secas, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos sin salsa, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/cuenco, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado recubierto refrigerado, pescado ahumado refrigerado, kit de almuerzo refrigerado, comidas preparadas refrigeradas, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta refrigerada/fresca, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite de hortalizas y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas unttables, aceites y grasas funcionales unttables, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, pastillas de consomé/de caldo, pastillas de caldo, gránulos de salsa, materiales y bases líquidas, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas, mezclas de salsas/en polvo secas, ketchup, mayonesa normal, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas normales, aderezos para ensaladas bajos en grasa, vinagretas, salsas, productos encurtidos, otras salsas, aderezos y

condimentos, alimentos para bebés, fórmula de leche, fórmula de leche estándar, fórmula de leche de continuación, fórmula de leche para bebés mayores, fórmula de leche hipoalérgica, alimentos para bebés preparados, alimentos para bebés secos, otros alimentos para bebés, alimentos untables, mermeladas y confituras, miel, alimentos untables de chocolate, alimentos untables a base de frutos secos y alimentos untables a base de levadura. Las composiciones comestibles ejemplares también incluyen dulces, productos de panadería, helados, productos lácteos, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos para bebés o alimentos untables o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica incluye tanto los medicamentos recetados como los medicamentos de venta libre. El presente compuesto puede o no ser el ingrediente terapéuticamente activo de la composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede utilizarse mediante cualquier modo de administración conocido por un experto en la técnica, en particular mediante administración tópica, tal como la aplicación de crema analgésica a la superficie de la piel. En general, el producto de venta libre (OTC) y el producto de higiene bucal generalmente se refieren al producto para uso doméstico y/o personal que puede venderse sin receta médica y/o sin una visita a un profesional médico. Los ejemplos de productos OTC incluyen, pero sin limitación, vitaminas y suplementos dietéticos; analgésicos y/o anestésicos tópicos; remedios para la tos, el resfriado y las alergias; antihistamínicos y/o remedios para las alergias; y combinaciones de los mismos. Las vitaminas y los suplementos dietéticos incluyen, pero sin limitación, vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, suplementos dietéticos, cualquier otro producto nutritivo o relacionado con, o que proporcione, nutrición, y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualesquiera cremas/pomadas/geles de uso tópico utilizados para aliviar molestias y dolores superficiales o profundos, por ejemplo el dolor muscular; gel de dentición; parches con ingrediente analgésico; y combinaciones de los mismos. Los remedios para la tos, el resfriado y la alergia incluyen, pero sin limitación, descongestionantes, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, dulces medicinales, antihistamínicos y remedios para la tos, el resfriado y las alergias específicos para niños; y productos de combinación. Los antihistamínicos y/o los remedios para las alergias incluyen, pero sin limitación, tratamientos sistémicos para la fiebre del heno, alergias nasales, picaduras y mordeduras de insectos. Los ejemplos de productos de higiene bucal incluyen, entre otros, tiras de limpieza bucal, pasta de dientes, cepillos de dientes, enjuagues bucales/enjuagues dentales, cuidado de dentaduras postizas, refrescantes bucales, humectantes bucales, blanqueadores de dientes domésticos e hilo dental.

Tal como se usa en el presente documento, una "composición para el cuidado personal" se refiere a una composición que se aplica directamente a la piel, la mucosa u otra área superficial del cuerpo. Los ejemplos de composiciones para el cuidado personal incluyen, pero sin limitación, productos de papel personales, tales como papel de seda, servilletas y toallitas de papel; una composición para el cuidado bucal, tal como pasta de dientes, goma de mascar, refrescante del aliento, dentífricos y enjuagues bucales; una composición para el cuidado de la piel o el cuidado del cabello, tal como crema protectora solar, lociones para quemaduras solares, crema de afeitado, emplastos, champús, acondicionadores, limpiadores faciales, jabones, aceites de baño o espuma de baño, antitranspirantes y desodorantes; una composición cosmética, tal como crema hidratante, bálsamos para los labios, una base, etc.; una composición repelente de insectos; o una composición de insecticida.

En una forma de realización de la invención, los presentes compuestos se proporcionan en una formulación de concentrado quimioestético, por ejemplo, adecuada para su procesamiento posterior para producir un producto listo para su uso (es decir, listo para servir). Por "una formulación de concentrado quimioestético", se entiende una formulación que debe reconstituirse con uno o más medios de dilución para convertirla en una composición lista para su uso. La expresión "composición lista para su uso" se utiliza en el presente documento de forma intercambiable con "composición ingerible", que denota cualquier sustancia que, ya sea sola o junto con otra sustancia, se pueda tomar por vía oral, ya sea para consumo o no. En una forma de realización, la composición lista para su uso incluye una composición que puede consumirse directamente por un ser humano o un animal. La formulación de concentrado quimioestético se usa típicamente mezclándola o diluyéndola con uno o más medios de dilución, por ejemplo, cualquier ingrediente o producto consumible o ingerible, para impartir o modificar una sensación quimioestética al medio de dilución. Dicho proceso de uso se denomina a menudo reconstitución. La reconstitución puede llevarse a cabo en un entorno doméstico o industrial. Por ejemplo, un consumidor en una cocina puede reconstituir el concentrado de zumo de fruta congelado con agua u otro medio acuoso para obtener la bebida de zumo de fruta lista para su uso. En otro ejemplo, un concentrado de enjuague bucal puede reconstituirse con agua u otro medio acuoso mediante una fabricación a gran escala industrial para producir el enjuague bucal listo para su uso. Dado que la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto y opcionalmente un agente aromatizante y/o un agente modificador del sabor en una concentración superior a la de la composición lista para su uso, la formulación de concentrado quimioestético típicamente no es adecuada para consumirla directamente sin reconstitución. Existen muchos beneficios en usar y producir una formulación de concentrado quimioestético. Por ejemplo, un beneficio es la reducción en el peso y el volumen para el transporte, ya que la formulación de concentrado quimioestético se puede reconstituir en el momento de su uso mediante la adición de un disolvente adecuado, sólido o líquido.

En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético comprende i) como ingrediente modificador de la sensación quimioestética, un compuesto de la presente invención; ii) un vehículo; y iii) opcionalmente al menos un adyuvante. La expresión "como ingrediente modificador de la sensación quimioestética" indica que el compuesto de la presente invención actúa como un modulador de una sensación quimioestética (tal como un modulador de una sensación de frío o refrescante) en la formulación. El término "vehículo" denota una sustancia accesoria generalmente inactiva, tal como disolventes, aglutinantes u otro medio inerte, que se usa en combinación con el presente compuesto y uno o más adyuvantes opcionales para formar la formulación. Por ejemplo, el agua o el almidón pueden ser un vehículo para una formulación de concentrado aromatizante. En algunas formas de realización, el vehículo es el mismo que el medio de dilución para reconstituir la formulación de concentrado quimioestético; y en otras formas de realización, el vehículo es diferente del medio de dilución. El término "vehículo", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, un vehículo aceptable para su ingesta.

El término "adyuvante" denota un aditivo que complementa, estabiliza, mantiene o mejora la función o efectividad pretendida del ingrediente activo, tal como el compuesto de la presente invención. En una forma de realización, el, al menos un, adyuvante comprende uno o más agentes aromatizantes. El agente aromatizante puede ser de cualquier sabor conocido por los expertos en la técnica o los consumidores, tal como el sabor a chocolate, café, té, moca, vainilla francesa, mantequilla de cacahuete, té chai o combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, el, al menos un, adyuvante comprende uno o más edulcorantes. En otra forma de realización, el, al menos un, adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteínas, sales y combinaciones de los mismos. Ejemplos de emulsionantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteínas, y sales se describen en el documento U.S. 6.468.576, cuyos contenidos se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

En una forma de realización, la presente formulación de concentrado quimioestético puede encontrarse en una forma seleccionada del grupo que consiste en líquido que incluye solución y suspensión, sólido, material espumoso, pasta, gel, crema y una combinación de los mismos, tal como un líquido que contiene una determinada cantidad de contenidos sólidos. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético se encuentra en forma de un líquido que incluye una base acuosa y una no acuosa. La presente formulación de concentrado quimioestético puede ser carbonatada o no carbonatada.

La formulación de concentrado quimioestético puede comprender adicionalmente un depresor del punto de congelación, un agente de nucleación, o ambos, como el, al menos un, adyuvante. El depresor del punto de congelación es un compuesto o agente aceptable para su ingesta que puede disminuir el punto de congelación de un líquido o disolvente al que se añade el compuesto o agente. Es decir, un líquido o solución que contiene el depresor del punto de congelación tiene un punto de congelación más bajo que el líquido o el disolvente sin el depresor del punto de congelación. Además de disminuir el punto de congelación de inicio, el depresor del punto de congelación también puede reducir la actividad de agua de la formulación de concentrado aromatizante. Los ejemplos del depresor del punto de congelación incluyen, pero sin limitación, carbohidratos, aceites, alcohol etílico, poliol, por ejemplo, glicerol, y combinaciones de los mismos. El agente de nucleación denota un compuesto o agente aceptable para su ingesta que es capaz de facilitar la nucleación. La presencia de un agente de nucleación en la formulación de concentrado aromatizante puede mejorar la sensación en la boca de los granizados y ayudar a mantener las propiedades físicas y las características positivas del granizado a temperaturas de congelación aumentando el número de centros de cristalización de hielo deseables. Los ejemplos de agentes de nucleación incluyen, pero sin limitación, silicato de calcio, carbonato de calcio, dióxido de titanio y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético está formulada de forma que tenga una actividad de agua baja para un periodo de conservación prolongado. La actividad de agua es la relación entre la presión de vapor del agua en una formulación y la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene una actividad de agua inferior a aproximadamente 0,85. En otra forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene una actividad de agua inferior a aproximadamente 0,80. En otra forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene una actividad de agua inferior a aproximadamente 0,75.

En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 2 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 5 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 10 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 15 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una

concentración que es al menos 20 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 30 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 40 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 50 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es al menos 60 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una forma de realización, la formulación de concentrado quimioestético presenta el presente compuesto en una concentración que es hasta 100 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso.

El producto personal puede proporcionarse como un producto textil. Los ejemplos del producto textil incluyen, pero sin limitación, camisas, pantalones, calcetines, toallas, etc. El presente compuesto se puede aplicar al producto textil en cualquier procedimiento adecuado conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el presente compuesto puede asociarse con el textil mediante recubrimiento por rotación, impresión, en forma de microencapsulación, incorporación directa en el material textil (por ejemplo, extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (mediante grupos espaciadores/enlazadores adecuados, por medio de los cuales la molécula se une reversiblemente o irreversiblemente al material de envasado).

El producto personal puede proporcionarse como materiales de envasado. Los ejemplos de materiales de envasado incluyen envoltura de papel y plástico, que puede estar en diversas formas de procesamiento que incluyen fibras, telas y molduras. El presente compuesto se puede aplicar al material de envasado en cualquier procedimiento adecuado conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el presente compuesto puede asociarse con el material de envasado mediante recubrimiento por rotación, impresión, en forma de microencapsulación, incorporación directa en el material de envasado (por ejemplo, extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (mediante grupos espaciadores/enlazadores adecuados, por medio de los cuales la molécula se une reversiblemente o irreversiblemente al material de envasado).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para modular el elemento de melastatina 8 del canal de potencial de receptor transitorio (TRPM8) poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención. Este proceso de modulación se puede realizar ya sea *in vitro* o *in vivo*. En una forma de realización, el compuesto es un agonista del receptor TRPM8.

Los compuestos de la presente invención también pueden formularse en un precursor de las composiciones descritas anteriormente. Por "precursor" se entiende una sustancia o composición a partir de la cual se forma otra composición, tal como las descritas anteriormente. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden proporcionarse como una formulación o composición concentrada que puede mezclarse o diluirse adicionalmente para formar otra composición adecuada para su consumo o uso personal.

Los presentes compuestos se pueden usar para modificar la sensación química de una composición poniendo en contacto los presentes compuestos con la composición para formar una composición con sabor modificado. En una forma de realización, los presentes compuestos pueden transmitir o impartir un sabor refrescante a una composición.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para modular la sensación de frío o refrescante de una composición que comprende combinar la composición con un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo, para formar una composición modificada.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para inducir una sensación de frío o refrescante en un ser humano o un animal poniendo en contacto el ser humano o el animal con un compuesto de la presente invención.

Ejemplos

1.1) Ensayo biológico

Los presentes compuestos son útiles como moduladores de TRPM8. La actividad de TRPM8 puede supervisarse fácilmente en ensayos basados en células utilizando tintes fluorescentes sensibles al calcio, tintes sensibles a potencial de membrana o tintes sensibles al sodio. La actividad de TRPM8 también se puede supervisar con configuraciones electrofisiológicas, tales como la fijación de parches y la fijación de dos electrodos de voltaje. Un derivado de línea celular de mamífero que expresa de forma estable TRPM8 se usó en ensayos biológicos en asociación con el ensayo de los presentes compuestos con propiedades de sabor fresco o sensación a frescor (Servant et al. documento US 2007/0259354 A1 y referencias citadas en el mismo). Las concentraciones típicas de compuestos analizadas fueron 100 μM , 50 μM , 10 μM , 1 μM y 0,5 μM . Los presentes compuestos han mostrado una fuerte actividad como agonistas de hTRPM8. Los resultados de los ensayos para los compuestos se ilustran en la

tabla 1 siguiente. Específicamente, los compuestos enumerados en la tabla 1.1, por ejemplo, compuestos 1.A1 a compuestos 1.A9 son los compuestos específicos tal como se describen en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto 1.A1 es el ejemplo 1.1.

5 Tabla 1.1

	Relación hTRPM8 CE50	CE50 de hTRPM8 (µM)	Solubilidad (µM) LSB	Resultados sensoriales
1.A5	25	0,123		
1.B1	10,5	0,5642		
1.B2	2,1	2,8113		
1.B3	36,0	0,0850	580	15 µM < 45 µM WS-3
1.B4	11,4	0,4504		
1.B5	7,0	0,6013		
1.B6	1,3	3,4589		
1.A9	6,1	0,6861		
1.A8	7,0	0,5988		
1.B7	65,2	0,0698		
1.A7	8,5	0,4767		
1.A6	52,5	0,0792		
1.A4	416,0	0,0100	31	5 µM > 45 µM WS-3
1.B8	34,0	0,1284		
1.B9	533,0	0,0081	117	5 µM > 45 µM WS-3
1.C1	9,1	0,6552		
1.C2	3,7	1,6314		
1.C3	15,5	0,3092		
1.C4	3,8	1,2538		
1.C5	9,0	0,5892		
1.C6	13,3	0,3987		
1.C7	3,9	1,0666		
1.C8	24,5	0,1859		
1.A3	46,0	0,0870	2316	10 µM ~ 45 µM WS-3
1.C9	45,0	0,0870	150	
1.D1	60,5	0,0747		
1.D2	60,7	0,0742		
1.D3	1,7	2,3914		
1.D4	973,4	0,0031	792	2 µM ~ 45 µM WS-3
1.D5	189,0	0,0240	766	5 µM ~ 45 µM WS-3
1.D6	117,3	0,0440		
1.A2	564,0	0,0006	94	10 µM < 45 µM WS-3
1.D7	1,0	5,7741		
1.D8	374,0	0,0170	639	2 µM ~ 45 µM WS-3
1.A1	100,0	0,0340	337	5 µM ~ 45 µM WS-3

1.2) Estudios sensoriales

10 A continuación se describen tres estudios sensoriales típicos, cada uno seguido de una tabla que resume los resultados sensoriales de los compuestos seleccionados de la invención (tablas 1.2 a 1.4).

Formulación:

Todas las muestras se produjeron con tampón de sodio bajo (LSB), pH ~7,1, y contienen etanol al 0,1%.

5 Protocolo general:

10 Los compuestos se clasifican en una escala de línea de 15 puntos en la que se clasifica WS-3 (N-etil-p-mentano-3-carboxamida) 45 μM como 5 en intensidad de frescor. En la mayor parte de los casos, nuestros compuestos se someten a ensayo para determinar a qué concentración la intensidad de frescor es equivalente a WS-3 45 μM . En cada ensayo, al panelista se le presenta una muestra de control de 0 μM , una muestra de control WS-3 45 μM y la muestra de compuesto experimental y se le pide que evalúe la intensidad de frescor de cada muestra. También se les pide a los panelistas que califiquen el amargor. En la tabla siguiente no se detectó amargor significativo a menos que se indique lo contrario. Además, en la tabla siguiente, n representa el número de ensayos completados para un experimento dado (número de panelistas x número de repeticiones).

15 Conclusiones:

20 Los panelistas encontraron que 5 μM del Compuesto A1 era significativamente más refrescante que WS-3 0 μM ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en frescor que WS-3 45 μM ($p > 0,05$). No se detectó ningún sabor amargo significativo en ninguna de las muestras ($p > 0,05$).

Tabla 1.2. Frescor medio, n = 30 (15 panelistas x 2 representantes). Valor de Tukey = 0,993 ($\alpha = 0,05$).

Tratamiento	Promedio	SD	St Er	Tukey (5%)
WS-3 0 μM	0,8	1,8	0,3	a
WS-3 45 μM	4,4	2,4	0,4	b
Compuesto 1.A1 5 μM	4,7	2,8	0,5	b

25 Conclusiones:

Los panelistas encontraron que 10 μM del Compuesto A3 era significativamente más refrescante que WS-3 0 μM ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en frescor que WS-3 45 μM ($p > 0,05$). No se detectó ningún sabor amargo significativo en ninguna de las muestras ($p > 0,05$).

30 Tabla 1.3. Frescor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 representantes). Valor de Tukey = 1,078 ($\alpha = 0,05$).

Tratamiento	Promedio	SD	St Er	Tukey (5%)
WS-3 0 μM	0,9	1,8	0,3	a
Compuesto 1.A3 10 μM	4,5	2,6	0,5	b
WS-3 45 μM	5,4	1,7	0,3	b

35 Conclusiones:

Los panelistas encontraron que 10 μM del compuesto 1.A2 era significativamente más refrescante que WS-3 0 μM ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en frescor que WS-3 45 μM ($p > 0,05$). No se detectó ningún sabor amargo significativo en ninguna de las muestras ($p > 0,05$).

40 Tabla 1.4. Frescor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 representantes). Valor de Tukey = 1,022 ($\alpha = 0,05$).

Tratamiento	Promedio	SD	St Er	Tukey (5%)
WS-3 0 μM	0,8	1,6	0,3	a
Compuesto 1.A2 10 μM	2,7	2,1	0,4	b
WS-3 45 μM	4,1	2,0	0,4	c

1.3) Preparación y ejemplos

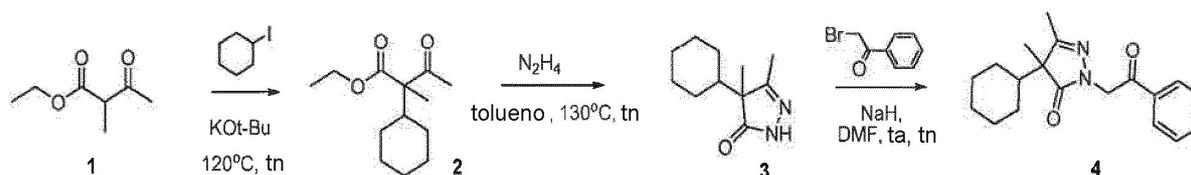
45 Los procesos estándar y la transformación química y los procedimientos relacionados son bien conocidos por los expertos en la técnica, y dichos procesos y procedimientos se han descrito, por ejemplo, en referencias estándar tales como Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2002; Organic Reactions, vol. 1-83, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2006; March J. y Smith M., Advanced Organic

Chemistry, 6^a ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY; y Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, Nueva York, 1999. Todos los textos y referencias citados en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad.

- 5 Las reacciones que usan compuestos que tienen grupos funcionales se pueden realizar en compuestos con grupos funcionales que pueden protegerse. Un compuesto o derivado "protegido" significa derivados de un compuesto en los que uno o más sitios reactivos o grupos funcionales están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención o por sí mismos; los derivados protegidos pueden ser el agente biológicamente activo. Un ejemplo de un texto completo que enumera grupos protectores adecuados se puede encontrar en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los esquemas de síntesis generales para la preparación de los presentes compuestos se proporcionan en los Esquemas 1.1 a 1.4 siguientes.

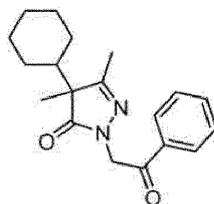
Esquema 1.1



- 15 ta = temperatura ambiente
tn = toda la noche

Ejemplo 1.A

- 20 4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5(4H)-ona



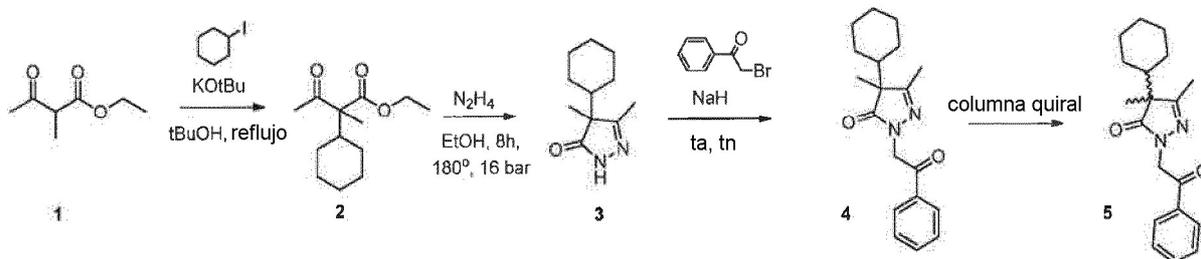
- 25 2-Ciclohexil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Compuesto 2). A la solución 1 M de KOt-Bu en t-BuOH (30 mmol, 30 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota lentamente 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (1 eq; 30 mmol; 4,27 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió yoduro de ciclohexilo a la solución resultante y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h. Se formó un precipitado de KI insoluble durante la reacción. El medio de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con Et₂O (3 X 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 5,2 g (77%) de 2-ciclohexil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite amarillo anaranjado. El éster bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 35 4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Compuesto 3). A la solución de 2-ciclohexil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Compuesto 2) (5,2 g; 23 mmol) en 20 ml de tolueno se añadió hidrazina, 98% (1,2 eq; 27,6 mmol; 892 ul). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 18 horas con un adaptador Dean-Stark. El medio de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc al 20%; R_F = 0,3) utilizando una columna de Silicycle (120 g) para obtener el compuesto del título (305 mg; 7%) en forma de un sólido cristalino amarillento.

- 45 4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5(4H)-ona: A la suspensión de NaH (60%; 1,2 eq; 0,62 mmol; 25 mg) en 5 ml de DMF anhidra se añadió una solución de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Compuesto 3) (100 mg, 0,51 mmol) en 5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 0,56 mmol; 112 ul). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de

CH₃CN/H₂O de 25 minutos del 5-95% para dar, después de evaporación de los disolventes y liofilización, el compuesto del título (79 mg, 50% de rendimiento).

Esquema 1.2

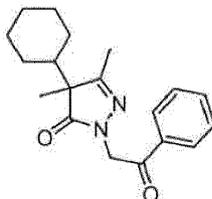


ta = temperatura ambiente

5 tn = toda la noche

Ejemplo 1.1

10 4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Compuesto B11)

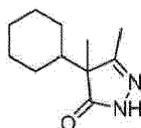


15 A una suspensión de NaH al 60% (1,2 eq; 14,77 mmol; 591 mg) en 15 ml de DMF anhidra se añadió gota a gota una solución de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.1a) (2,4 g, 12,37 mmol) en 10 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 13,6 mmol; 2,7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de CH₃CN/H₂O de 25 minutos del 5-95% para dar, después de la evaporación de los disolventes y de liofilización, la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona (2,3 g) en forma de un aceite denso amarillento, que cristalizó una vez secado a fondo.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,14-1,27 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,91-1,11 (m, 2H). MS 313 (MH⁺).

Ejemplo 1.1a

30 4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

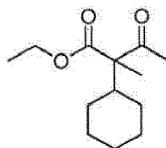


35 A una solución de 2-ciclohexil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.1b) (7,5 g; 33 mmol) dividida en 3 viales y diluida con 20 ml de EtOH cada una, se añadió hidrazina monohidratada (4 eq; 132,6 mmol; 6,46 ml, dividida igualmente entre todos los viales). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 180 °C durante 8 horas (16 bares). El medio de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se recrystalizó en hexano para obtener el compuesto del título (5,2 g; 81%) en forma de un sólido cristalino blanco.

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 1H), 1,10-1,18 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,83-0,92 (m, 1H). MS 195 (MH⁺).

Ejemplo 1.1b

2-Ciclohexil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo

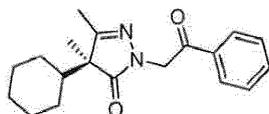


5 A una solución 1 M de KOt-Bu en t-BuOH (100 mmol, 100 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota en un periodo de 10 minutos 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (1 eq; 100 mmol; 14,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora, y después se añadió yoduro de ciclohexilo (1,2 eq; 120 mmol; 15,6 ml) a la solución resultante y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h. Se formó un precipitado de KI insoluble durante la reacción. El medio de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con Et₂O (3 X 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexano/EtOAc al 2%; R_F = 0,6), proporcionando 7,5 g (33%) de 2-ciclohexil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite amarillo claro.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,09 (c, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 2,07-2,12 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 1H), 1,43-1,47 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 1H), 1,14-1,24 (m, 2H), 1,15 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,97-1,10 (m, 2H), 0,83-0,91(m, 1H). MS 227 (MH⁺).

Ejemplo 1.2

(+)-(S)-4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

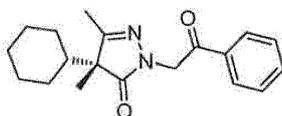


25 La separación quiral de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.1) (3,7 g) se realizó en un sistema de CL-EM Agilent usando una columna Chiral Pak AD-H (ejecución de 60 minutos, 15 ml/min, hexano/IPA al 10% isocrática), el tiempo de retención para el compuesto del título es de 56 minutos. Después de la evaporación de los disolventes y de liofilización, se obtuvo el enantiómero deseado (1043 mg) en forma de un aceite vítreo amarillento. La rotación óptica se midió en el polarímetro Perkin Elmer, modelo 341. La muestra se preparó en 10 mg/ml de EtOH. $[\alpha]_D^{20} = +114,3^\circ$.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 313 (MH⁺).

Ejemplo 1.3

(-)-(R)-4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

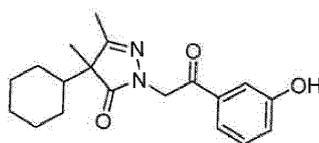


45 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.1) (3,7 g). El tiempo de retención para el compuesto del título es de 34 min. Se obtuvo el enantiómero deseado (1322 mg) en forma de un aceite vítreo amarillento. $[\alpha]_D^{20} = -113,9^\circ$.

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 313 (MH⁺).

Ejemplo 1.4

4-Ciclohexil-1-(2-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

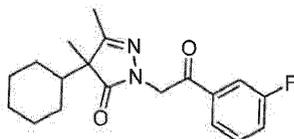


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (400 mg, 2,06 mmol) y 2-bromo-1-(3-hidroxifenil)-etanona (487 mg, 2,26 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-1-(2-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (38,7 mg, 5%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,0 (s a, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,03 (d, 1,6 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,63-1,69 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 329 (MH $^+$).

Ejemplo 1.5

4-Ciclohexil-1-(2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

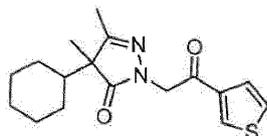


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-1-(3-fluorofenil)-etanona (119 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-1-(2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (46 mg, 28%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (dt, $J = 7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,60 (td, $J = 7,9$, 5,8 Hz, 1H), 7,53 (tdd, $J = 8,4$, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 331 (MH $^+$).

Ejemplo 1.6

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

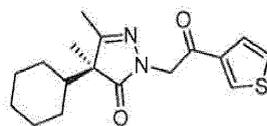


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (194 mg, 1 mmol) y 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (226 mg, 1,1 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (140,4 mg, 44%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,46-1,59 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 319 (MH $^+$).

Ejemplo 1.7

(+)-(S)-4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

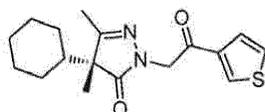


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.6) (179 mg). El tiempo de retención para el compuesto del título es de 39 min. Se obtuvo el enantiómero deseado (68,4 mg) en forma de un polvo blanco. $[\alpha]_D^{20} = +104,2^\circ$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (dd, J = 1,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,2 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,46-1,59 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 319 (MH⁺).

Ejemplo 1.8

(-)-(R)-4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

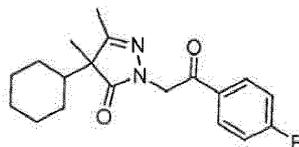


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.6) (179 mg). El tiempo de retención para el compuesto del título es de 20 min. Se obtuvo el enantiómero deseado (74,8 mg) en forma de un polvo blanco. $[\alpha]_D^{20} = -101,6^\circ$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,61 (dd, J = 1,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,2 Hz, J = 5,2 Hz, 1H) 5,00 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,46-1,59 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 319 (MH⁺).

Ejemplo 1.9

4-Ciclohexil-1-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

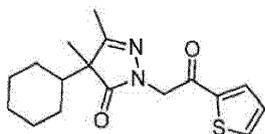


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)-etanona (119 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-1-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (55 mg, 33%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (dd, J = 5,6 Hz, J = 9,2 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 331 (MH⁺).

Ejemplo 1.10

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

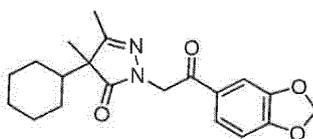


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-cloro-1-(tiofen-2-il)etanona (88 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (20,6 mg, 13%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10-8,07 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 319 (MH⁺).

Ejemplo 1.11

1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-oxoetil)-4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

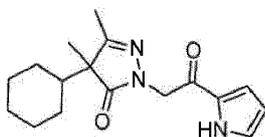


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 5-(bromoacetil)-1,3-benzo-dioxolano (134 mg, 0,55 mmol) para obtener la 1-(2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-2-oxoetil)-4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (95,5 mg, 54%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91-1,12 (m, 2H). MS 357 (MH^+).

Ejemplo 1.12

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

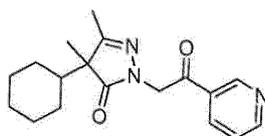


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (400 mg, 2,06 mmol) y 2-cloro-1-(1H-pirrol-2-il)etanona (326 mg, 2,26 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (105,8 mg, 17%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1NH), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,20 (dd, $J = 3,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,95-1,12 (m, 2H). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 1.13

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

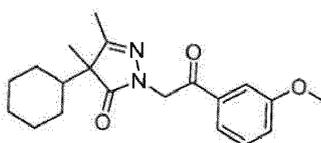


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona (155 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (42,5 mg, 27%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,82 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,31 (dt, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,8$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 314 (MH^+).

Ejemplo 1.14

4-Ciclohexil-1-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona



Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (126 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-

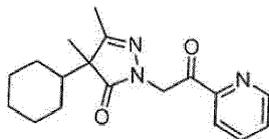
ciclohexil-1-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (75,3 mg, 44%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (ddd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,23 (ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,7 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 343 (MH⁺).

Ejemplo 1.15

10

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)1H-pirazol-5(4H)-ona

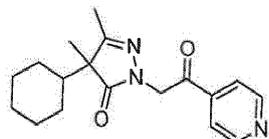


15 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona (155 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (13,6 mg, 9%) en forma de un polvo blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (ddd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,7 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,04 (td, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 314 (MH⁺).

Ejemplo 1.16

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

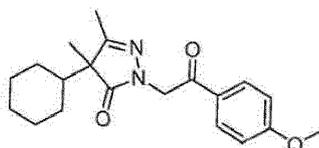


30 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanona (155 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (21,7 mg, 14%) en forma de un polvo blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 314 (MH⁺).

Ejemplo 1.17

4-Ciclohexil-1-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

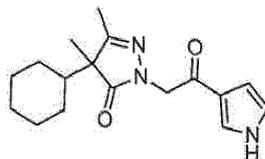


45 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-etanona (126 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-1-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (110 mg, 64%) en forma de un polvo blanco.

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 343 (MH⁺).

Ejemplo 1.18

4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

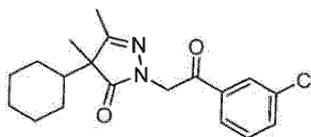


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-cloro-1-(1H-pirrol-3-il)-etanona (79 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (35,1 mg, 23%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1NH), 7,69 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,94-1,12 (m, 2H). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 1.19

1-(2-(3-Clorofenil)-2-oxoetil)-4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

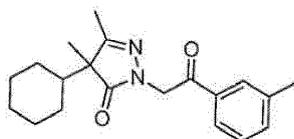


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-1-(3-clorofenil)-etanona (128 mg, 0,55 mmol) para obtener la 1-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetil)-4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (56 mg, 32%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,74 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 347 (MH^+).

Ejemplo 1.20

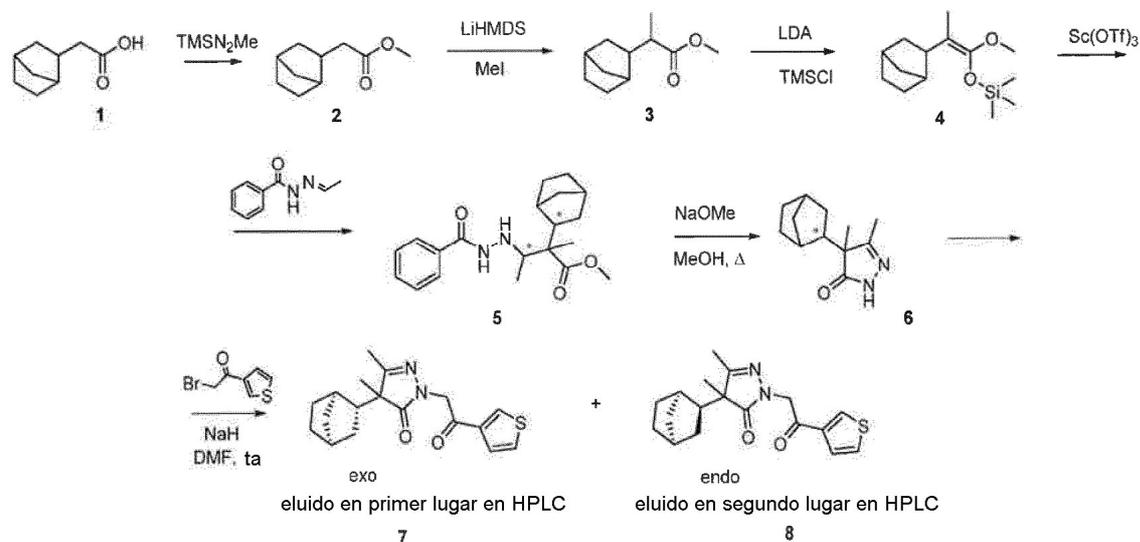
4-Ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(m-tolil)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona



Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a) (97 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-1-(m-tolil)etanona (117 mg, 0,55 mmol) para obtener la 4-ciclohexil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(m-tolil)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (99,3 mg, 61%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,63-1,71 (m, 3H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,89-1,12 (m, 2H). MS 327 (MH^+).

Esquema 1.3

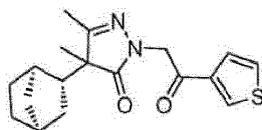


ta = temperatura ambiente

Ejemplo 1.21

5

4-((1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona



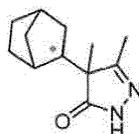
10 A una suspensión de NaH (60%; 1,2 eq; 1,92 mmol; 77 mg) en 3 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se añadió gota a gota una solución de 4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Compuesto 6, Ejemplo 1.21a) (330 mg, 1,6 mmol) en 3 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (1,1 eq; 1,76 mmol; 361 mg) en 2 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de CH₃CN/H₂O de 25 minutos del 5-95%, para dar como primera elución el producto deseado 4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (109 mg, 21%) en forma de un sólido blanco-verdoso. El análisis por RMN mostró que este producto estaba relacionado principalmente con el enantiómero exo-norborneol, en comparación con los espectros de RMN disponibles en la literatura de exo-/endo-norborneol.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (dd, *J* = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,10 (s a, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,43-1,45 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,09-1,12 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 2H). MS 331 (MH⁺).

Ejemplo 1.21a

30

4-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona



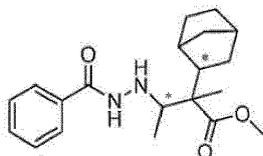
35 A la suspensión de NaOMe (95%; 3 eq; 21,3 mmol; 1,2 g) en 50 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente se añadió una solución de 3-(2-benzoilhidrazinil)-2-(biciclo[2.2.1]heptano-2-il)-2-metilbutanoato de metilo (Compuesto 5, Ejemplo 1.21b) (2,44 g, 7,09 mmol) en 5 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante

18 h. Se añadió resina Amberlite (H⁺) a la mezcla de reacción hasta obtener una solución transparente y un pH = 4. La resina se retiró por filtración, se lavó con MeOH y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/EtOAc 20%; R_F = 0,5) para obtener el compuesto del título (438 mg; 30%) en forma de un polvo blanco, mezcla de 2 isómeros.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 2,26 (s a, 0,5H), 2,15 (s a, 0,5H), 2,08 (s a, 0,5H), 1,93-1,97 (m, 0,5H), 1,87 (s, 1,5H), 1,85 (s, 1,5H), 1,62 (s a, 0,5H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H), 1,10 (s, 1,5H), 1,05-1,12 (m, 2H), 0,98 (s, 1,5H), 0,95 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 0,86 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 0,74-0,77 (m, 0,5 H). MS 207 (MH⁺).

Ejemplo 1.21b

3-(2-Benzoilhidrazinil)-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilbutanoato de metilo



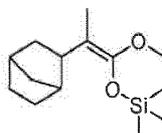
A una solución de benzohidrazida (50 mmol, 6,8 g) en 50 ml de EtOH se añadió acetaldehído (1,1 eq, 55 mmol, 3,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío para proporcionar N'-etilidenbenzohidrazida (4 g, 50% de rendimiento) que se utilizó en forma bruta posteriormente.

A una suspensión de N'-etilidenbenzohidrazida (1,5 g, 9,2 mmol) y triflato de escandio (III) (0,1 eq, 0,92 mmol, 453 mg) en 20 ml de acetonitrilo anhidro a -20 °C se añadió gota a gota una solución de (2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metoxiprop-1-eniloxi)trimetilsilano (Compuesto 4, Ejemplo 1.21c) (1,5 eq, 13,85 mmol, 3,5 g) en 5 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 20%; R_F = 0,5) para obtener el compuesto del título (2,4 g; 77%) en forma de un polvo blanco, mezcla de cuatro isómeros.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96-9,93 (m, 0,5NH), 9,91-9,88 (m, 0,5NH), 7,91-7,72 (m, 2H), 7,57-7,34 (m, 3H), 5,01 (t, J = 7,6 Hz, 0,25H), 4,94 (t, J = 7,6 Hz, 0,25H), 4,85 (t, J = 7,6 Hz, 0,25H), 4,80 (t, J = 7,6 Hz, 0,25H), 3,57 (s, 0,75H), 3,56 (s, 0,75H), 3,55 (s, 0,75H), 3,53 (s, 0,75H), 3,40-3,18 (m, 1H), 2,16 (s a, 0,5H), 2,11 (s a, 1H), 2,05-1,97 (m, 0,75H), 1,88 (t, J = 7,8 Hz, 0,25H), 1,78 (t, J = 8,0 Hz, 0,25H), 1,64 (t, J = 7,7 Hz, 0,25H), 1,37-1,52 (m, 3H), 1,20-1,37 (m, 2H), 1,17 (s, 0,75H), 1,15-1,04 (m, 3H), 1,09 (s, 1,5H), 1,05 (s, 0,75H), 1,03-0,90 (m, 3H). MS 343 (MH⁺).

Ejemplo 1.21c

(2-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metoxiprop-1-eniloxi)trimetilsilano

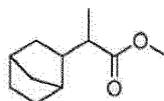


A una solución de diisopropilamina (23 mmol, 3,2 ml) en 20 ml de THF anhidro a -20 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota en un periodo de 5 minutos una solución 2,5 M de n-butillitio en hexano (23 mmol, 9,2 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió una solución de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)propanoato de metilo (3) (22,7 mmol, 4,13 g) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h, y se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (99%, 2,5 eq, 57,5 mmol, 7,3 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El precipitado formado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío, se lavó con dietil-éter y se retiró por filtración más precipitado. La solución final se concentró y se secó al vacío para dar (2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metoxiprop-1-eniloxi)trimetilsilano (5,5 g, 94%) en forma de un aceite amarillo, mezcla de isómeros E/Z que se utilizó en forma bruta posteriormente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,28 (s, 3H), 2,33 (t, J = 8,0 Hz, 0,7 H), 2,21 (t, J = 7,2 Hz, 0,3 H), 2,01 (s a, 1H), 1,79 (s a, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,27 (s, 2H), 1,21-1,28 (m, 4H), 0,96-1,12 (m, 2H), 0,87-0,91 (m, 2 H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 6H).

Ejemplo 1.21d

2-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)propanoato de metilo



5

A una solución de 2-(biciclo[2.2.1]-heptan-2-il)acetato de metilo (Ejemplo 1.21e) (6 g, 35,7 mmol) en 50 ml de THF anhidro a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 1 M de LiHMDS en THF (1,15 eq, 41 mmol, 41 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió yodometano (1,2 eq, 42,8 mmol, 2,6 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc al 2%; R_F = 0,5) para obtener el compuesto del título (4,13 g; 64%) en forma de un aceite amarillo claro.

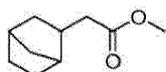
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,54 (s, 3H), 2,12 (s a, 1H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,30-1,39 (m, 4H), 1,18-1,21 (m, 1H), 0,97-1,06 (m, 4H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS 183 (MH⁺).

15

Ejemplo 1.21e

20

2-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetato de metilo



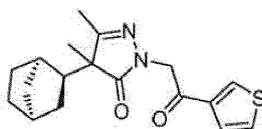
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se dispusieron en atmósfera de nitrógeno ácido 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acético (5 g, 32,46 mmol), dietil-éter anhidro (40 ml) y metanol (10 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después se añadió gota a gota a la mezcla una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en dietil-éter (2 eq., 65 mmol, 32,5 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetato de metilo (6 g, 100% de rendimiento) que se utilizó en forma bruta posteriormente.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,55 (s, 3H), 2,25 (dd, J = 8,0 Hz, J = 16,0 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,10 (dd, J = 8,0 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 1,92 (s a, 1H), 1,74-1,81 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 3H), 1,27-1,30 (m, 1H), 0,97-1,14 (m, 4H). MS 169 (MH⁺).

35

Ejemplo 1.22

4-((1R,2S,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona



40

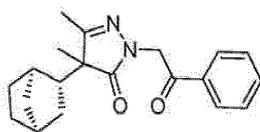
Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21 partiendo de 4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.21a) (330 mg, 1,6 mmol) y 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (1,1 eq; 1,76 mmol; 361 mg) y se eluyó en segundo lugar en una columna de HPLC preparativa, para obtener la 4-((1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (99,3 mg, 61%) en forma de un polvo blanco. El análisis de RMN mostró que este producto se relacionaba principalmente con el enantiómero endo-norbornilo, en comparación con los espectros de RMN disponibles en la literatura de exo-/endo-norborneolⁱⁱ.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,74 (s a, 1H), 1,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,30-1,43 (m, 2H), 1,20-1,31 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,09-1,12 (m, 2H), 0,87 (d a, J = 9,0 Hz, 1H). MS 331 (MH⁺).

55

Ejemplo 1.23

4-((1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

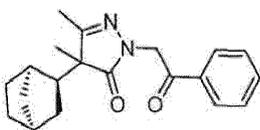


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21 partiendo de 4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.21a) (180 mg, 0,87 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 0,96 mmol; 190 mg) y se eluyó en primer lugar en una columna de HPLC preparativa, para obtener la 4-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (126 mg, 39%) en forma de un polvo blanco. El análisis de RMN mostró que este producto se relacionaba principalmente con el enantiómero exo-norbornilo, en comparación con los espectros de RMN disponibles en la literatura de exo-/endo-norborneolⁱⁱⁱ.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,43-1,45 (m, 2H), 1,21-1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,09-1,12 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 2H). MS 325 (MH⁺).

Ejemplo 1.24

4-((1R,2S,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

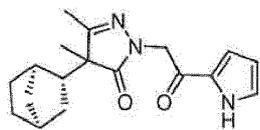


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21 partiendo de 4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.21a) (180 mg, 0,87 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 0,96 mmol; 190 mg) y se eluyó en segundo lugar en una columna de HPLC preparativa, para obtener la 4-((1R,2S,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (50 mg, 17%) en forma de un polvo blanco. El análisis de RMN mostró que este producto se relacionaba principalmente con el enantiómero endo-norbornilo, en comparación con los espectros de RMN disponibles en la literatura de exo-/endo-norborneol^{iv}.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,98-2,01 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,74 (s a, 1H), 1,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,37-1,43 (m, 2H), 1,20-1,31 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,88-0,85 (m, 1H). MS 325 (MH⁺).

Ejemplo 1.25

4-((1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

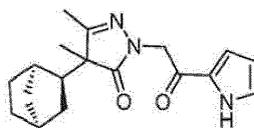


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21 partiendo de 4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.21a) (378 mg, 1,83 mmol) y 2-cloro-1-(1H-pirrol-2-il)etanona (1 eq; 1,83 mmol; 263 mg) y se eluyó en primer lugar en una columna de HPLC preparativa, para obtener la 4-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (16,5 mg, 3%) en forma de un polvo blanco. El análisis de RMN mostró que este producto se relacionaba principalmente con el enantiómero exo-norbornilo, en comparación con los espectros de RMN disponibles en la literatura de exo-/endo-norborneol^v.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 1NH), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,20 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,89-4,77 (m, 2H), 2,40 (s a, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,43-1,45 (m, 2H), 1,21-1,32 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,09-1,12 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 2H). MS 314 (MH⁺).

Ejemplo 1.26

4-((1R,2S,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

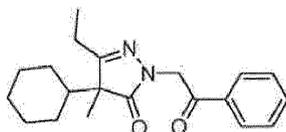


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21 partiendo de 4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.21a) (378 mg, 1,83 mmol) y 2-cloro-1-(1H-pirrol-2-il)etanona (1 eq; 1,83 mmol; 263 mg) y se eluyó en segundo lugar en una columna de HPLC preparativa, para obtener la 4-((1R,2S,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (17,4 mg, 3%) en forma de un polvo blanco. El análisis de RMN mostró que este producto se relacionaba principalmente con el enantiómero endo-norbornilo, en comparación con los espectros de RMN disponibles en la literatura de exo-/endo-norborneol^{vi}.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1NH), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,20 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88-4,76 (m, 2H), 2,14 (s a, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (s a, 1H), 1,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,09-1,14 (m, 2H), 0,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 314 (MH⁺).

Ejemplo 1.27

4-Ciclohexil-3-etil-4-metil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

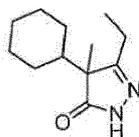


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21 partiendo de 4-ciclohexil-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.27a) (104 mg, 0,5 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 0,55 mmol; 110 mg) para obtener la 4-ciclohexil-3-etil-4-metil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (53 mg, 32%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 3H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,16-1,30 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,06-1,17 (m, 3H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,90-1,02 (m, 1H). MS 327 (MH⁺).

Ejemplo 1.27a

4-Ciclohexil-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona

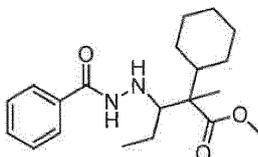


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21a partiendo de 3-(2-benzoihidrazinil)-2-ciclohexil-2-metilpentanoato de metilo (Ejemplo 1.27b) (1,4 g, 4 mmol) y metóxido de sodio (3 eq; 12 mmol; 690 mg) para obtener la 4-ciclohexil-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (462 mg, 55%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s, 1NH), 2,22 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,24-1,27 (m, 1H), 1,06-1,14 (m, 3H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,81-0,85 (m, 1H). MS 209 (MH⁺).

Ejemplo 1.27b

3-(2-Benzoihidrazinil)-2-ciclohexil-2-metilpentanoato de metilo

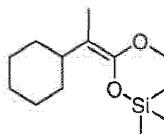


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21b partiendo de ((2-ciclohexil-1-metoxiprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (Ejemplo 1.27c) (2,9 g, 12,35 mmol) y N'-propilidenbenzohidrazida (8,23 mmol; 1,45 g) para obtener el 3-(2-benzoil-hidrazinil) 2-ciclohexil-2-metilpentanoato de metilo deseado (462 mg, 50%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (d, J = 4,0 Hz, 0,4NH), 9,92 (d, J = 8,0 Hz, 0,6NH), 7,80 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 5,54 (t, J = 8,0 Hz, 0,6NH), 4,96 (t, J = 4,0 Hz, 0,4NH), 3,58 (s, 0,3 H), 3,57 (s, 1,0 H), 3,55 (s, 1,7H), 3,23-3,20 (m, 0,4 H), 3,02 (t, J = 8,0 Hz, 0,6H), 1,85-1,93 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,43-1,48 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 3H), 1,18 (s, 1,2 H), 1,02-1,11 (m, 3H), 1,04 (s, 1,8H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,83-0,66 (m, 1H). MS 347 (MH⁺).

Ejemplo 1.27c

((2-Ciclohexil-1-metoxiprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano

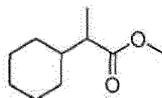


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21c partiendo de 2-ciclohexilpropanoato de metilo (Ejemplo 1.27d) (5 g, 29,4 mmol) y cloruro de trimetilsililo (99%, 2,5 eq, 75 mmol; 9,46 ml) para obtener el metil-((2-ciclohexil-1-metoxiprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano deseado (6,23 g, 87%) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,43 (s, 1,8 H), 3,42 (s, 1,2H), 1,65-1,74 (m, 3H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 1,2 H), 1,36 (s, 1,8H), 1,14-1,23 (m, 5H), 1,04-1,03 (m, 1H), 0,14 (s, 3H), 0,13 (s, 6H).

Ejemplo 1.27d

2-Ciclohexilpropanoato de metilo

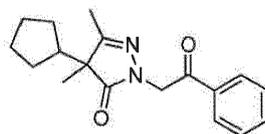


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.21d partiendo de 2-ciclohexilacetato de metilo (5 g, 32 mmol) y yoduro de metilo (1,2 eq, 38,4 mmol; 2,4 ml) para obtener el 2-ciclohexilpropanoato de metilo deseado (5 g, 93%) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,56 (s, 3H), 2,19-2,22 (m, 1H), 1,40-1,67 (m, 6H), 1,07-1,18 (m, 3H), 1,00 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,96-0,85 (m, 2H). MS 171 (MH⁺).

Ejemplo 1.28

4-Ciclopentil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

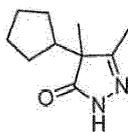


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-ciclopentil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.28a) (100 mg, 0,56 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq, 0,67 mmol; 134 mg) para obtener la 4-ciclopentil-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (43 mg, 26%) en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,40-1,64 (m, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,02-1,11 (m, 1H). MS 299 (MH⁺). MS 299 (MH⁺).

Ejemplo 1.28a

4-Ciclopentil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

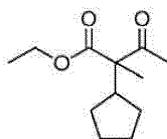


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1a partiendo de 2-ciclopentil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.28b) (950 mg, 4,48 mmol) e hidrazina (98%, 1,2 eq; 5,37 mmol; 175 ul) para obtener la 4-ciclopentil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (217 mg, 27%) en forma de un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1NH), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,39-1,55 (m, 6H), 1,08 (s, 3H), 0,87-0,91 (m, 1H). MS 181 (MH $^+$).

Ejemplo 1.28b

2-Ciclopentil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo

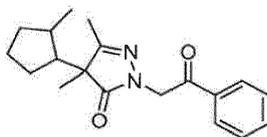


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1b partiendo de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (2,02 ml, 14,2 mmol) y yoduro de ciclopentilo (1,1 eq; 15,61 mmol; 3,06 g) para obtener el 2-ciclopentil-2-metil-3-oxobutanoato de etilo deseado (950 mg, 32%) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,09 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,43-1,67 (m, 6H), 1,23-1,29 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,04-1,09 (m, 1H). MS 212 (MH $^+$).

Ejemplo 1.29

3,4-Dimetil-4-(2-metilciclopentil)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

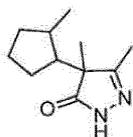


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 3,4-dimetil-4-(2-metilciclopentil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.29a) (130 mg, 0,67 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,2 eq; 0,8 mmol; 160 mg) para obtener la 3,4-dimetil-4-(2-metilciclopentil)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (11,6 mg, 6%) en forma de una película oleosa.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 2H), 5,05-5,20 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 0,5H), 2,07-2,13 (m, 0,5H), 2,04 (s, 1H), 1,99-2,00 (m, 0,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,94 (s, 0,5H), 1,88-1,94 (m, 0,5H), 1,40-1,81 (m, 5H), 1,22 (s, 0,75H), 1,217 (s, 0,75H), 1,21 (s, 0,75H), 1,18 (s, 0,75H), 1,08-1,18 (m, 1H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 0,5H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,66 (d, J = 7,2 Hz, 0,5H), 0,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H). MS 313 (MH $^+$).

Ejemplo 1.29a

3,4-Dimetil-4-(2-metilciclopentil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

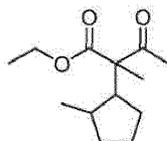


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1a partiendo de 2-metil-2-(2-metilciclopentil)-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.28b) (824 mg, 3,64 mmol) e hidrazina (98%, 1,2 eq; 4,37 mmol; 141 ul) para obtener la 3,4-dimetil-4-(2-metilciclopentil)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (131 mg, 27%) en forma de un polvo blanco, mezcla de isómeros.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 0,5H), 10,89 (s, 0,25H), 10,86 (s, 0,25H), 2,34-2,20 (m, 0,4H), 2,15-2,01 (m, 0,6H), 2,00 (s, 1H), 1,99-1,93 (m, 0,8H), 1,92 (2s, 1,5H), 1,89 (s, 0,5H), 1,77-1,51 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 1H), 1,10 (s, 1,5H), 1,09 (s, 0,5H), 1,06-0,96 (m, 0,2H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 0,61 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,53 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H). MS 195 (MH $^+$).

Ejemplo 1.29b

2-Metil-2-(2-metilciclopentil)-3-oxobutanoato de etilo

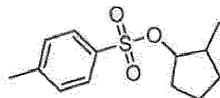


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1b partiendo de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (2,25 ml, 15,75 mmol) y 4-metilciclopentil-4-metilbencenosulfonato de 2 (Ejemplo 1.29c) (1,1 eq; 17,32 mmol; 4,4 g) para obtener el 2-metil-2-(2-metilciclopentil)-3-oxobutanoato de etilo deseado (825 mg, 23%) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,03 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,91-2,04 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,40-1,67 (m, 1H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS 227 (MH $^+$).

Ejemplo 1.29c

4-Metilbencenosulfonato de 2-metilciclopentilo

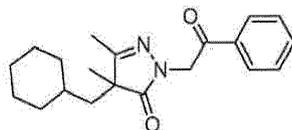


A una solución de 2-metilciclopentanol (4,5 g; 45 mmol) en piridina (14,5 ml) con enfriamiento con hielo se añadió cloruro de tosililo (1,1 eq., 49,5 mmol, 9,43 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO $_4$. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexano/EtOAc al 20%; $R_F = 0,7$), produciendo 8,85 g (77%) de 4-metilbencenosulfonato de 2-metilciclopentilo en forma de cristales blancos.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,33-4,37 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 3H), 1,00-1,07 (m, 1H), 0,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 1.30

4-(Ciclohexilmetil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

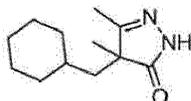


A un matraz de fondo redondo secado al horno purgado con N $_2$ se añadió DMF anhidra (8 ml), 4-(ciclohexilmetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.30a) (170,0 mg, 0,82 mmol) y a 0 °C NaH (60%, 38,0 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se añadió gota a gota 2-bromo-1-feniletanona (184,0 mg, 0,92 mmol) en DMF anhidra (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se extrajo con H $_2$ O/EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ y los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se cargó en una columna de SiO $_2$ (25 g) y se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc. El producto obtenido se purificó adicionalmente en HPLC preparativa usando un gradiente de CH $_3$ CN/H $_2$ O del 5-95% de 40 minutos, para obtener el producto deseado (131 mg, 49%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07-7,97 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,23 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,64-1,46 (m, 7H), 1,22-0,97 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 0,93-0,69 (m, 2H). MS 327 (MH^+).

5 Ejemplo 1.30a

4-(Ciclohexilmetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

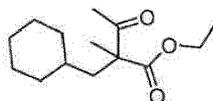


10 A un tubo de presión de 15 ml secado al horno purgado con N_2 se añadieron 2-(ciclohexilmetil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.30b) (0,5 g, 2,08 mmol), EtOH anhidro (4 ml) e hidrazina (2 ml, 63,03 mmol). El tubo de presión se selló y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar, los disolventes se evaporaron y el residuo obtenido se cargó en una columna de SiO_2 (40 g) y se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener el producto deseado (338 mg, 78%).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s a, NH), 2,00 (s, 3H), 1,74 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,70-1,54 (m, 5H), 1,51 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,17-0,99 (m, 4H), 0,93-0,81 (m, 2H). MS 209 (MH^+).

20 Ejemplo 1.30b

2-(Ciclohexilmetil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo

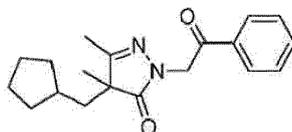


25 A un matraz de fondo redondo secado al horno purgado con N_2 se añadieron KO-t-Bu/t-BuOH 1 M (8 ml), 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (1 g, 6,94 mmol). El medio de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió (bromometil)ciclohexano (1,2 ml, 8,61 mmol) puro y gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente, se sometió a reflujo durante 21 horas a 120 °C y se extrajo con $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ (4x).
30 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se cargó en una columna de SiO_2 (80 g) y se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, para obtener el producto deseado (1,14 g, 68%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,17 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (dd, $J = 14,4$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,68 (dd, $J = 14,4$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H), 1,67-1,54 (m, 5H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22-1,02 (m, 4H), 1,01-0,85 (m, 2H). MS 241 (MH^+).

Ejemplo 1.31

40 4-(Ciclopentilmetil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

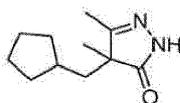


45 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.30 partiendo de 4-(ciclopentilmetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.31a) (76,4 mg, 0,39 mmol) y 2-bromo-1-feniletanona (98,0 mg, 0,49 mmol), para obtener el producto deseado (45,9 mg, 37%)

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00-7,91 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 5,13 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,93 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,72 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,13-0,92 (m, 2H). MS 313 (MH^+).

Ejemplo 1.31a

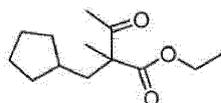
55 4-(Ciclopentilmetil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona



5 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.30a partiendo de 2-(ciclopentilmetil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.31b) (277,0 mg, 1,22 mmol) e hidrazina (2,0 ml, 63,03 mmol), para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillento (174,0 mg, 73%). EM 195 (MH⁺).

Ejemplo 1.31b

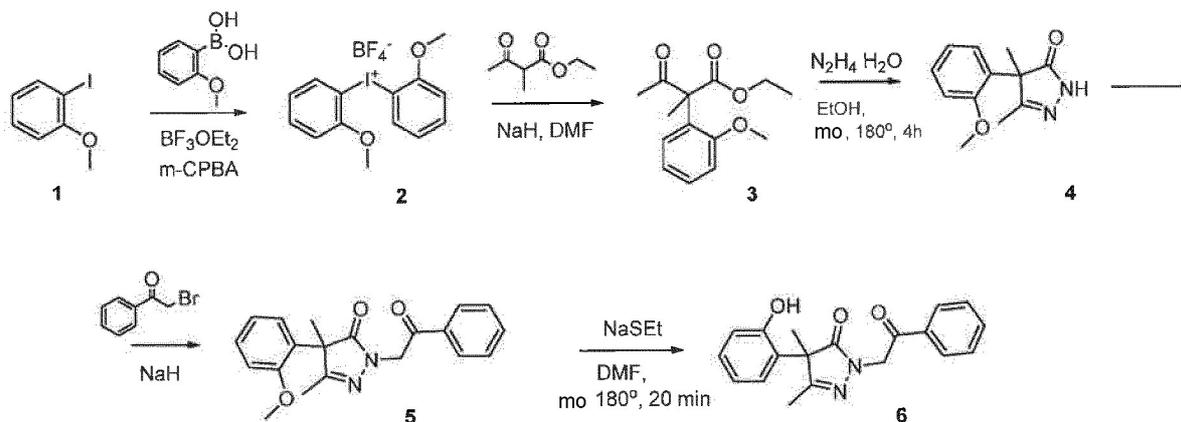
10 2-(Ciclopentilmetil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo



15 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.30b partiendo de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (0,5 g, 3,47 mmol) y (bromometil)ciclopentano (672,0 mg, 4,12 mmol), para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillento (417,4 mg, 53%).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (dd, *J* = 14,2 Hz, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, *J* = 14,2 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,78-1,64 (m, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,13-0,97 (m, 2H). MS 227 (MH⁺).

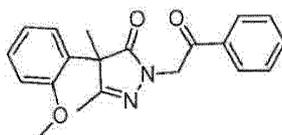
Esquema 1.4



mo = microondas

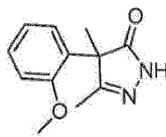
Ejemplo 1.32

25 4-(2-Metoxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona



30 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-(2-metoxifenil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Compuesto 4, Ejemplo 1.32a) (394 mg, 1,8 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 1,98 mmol; 394 mg) para obtener la 4-(2-metoxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (490 mg, 81%) en forma de un sólido blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). MS 337 (MH⁺).

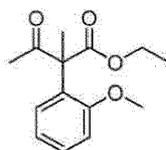
Ejemplo 1.32a**4-(2-Metoxifenil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona**

5 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1a partiendo de 2-(2-metoxifenil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.32b) (600 mg, 2,4 mmol) y hidrazina monohidratada (4 eq; 9,6 mmol, 467 ul) para obtener la 4-(2-metoxifenil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (394 mg, 75%) en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1NH), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). MS 219 (MH^+).

Ejemplo 1.32b

15 2-(2-Metoxifenil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo

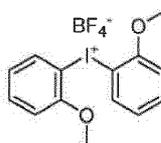


20 A una suspensión de NaH (60%; 1,3 eq; 4,05 mmol; 162 mg) en 25 ml de DMF anhidra a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente gota a gota 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (1 eq; 3,11 mmol; 444 ul). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y se añadió gota a gota una solución de sal de tetrafluoroborato de bis(2-metoxifenil)yodonio (Ejemplo 1.32c) (1,3 eq.; 4,05 mmol; 1,73 g) en 5 ml de DMF anhidra, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexano/EtOAc al 5%; R_f = 0,3) para producir 603 mg (77,5%) de 2-(2-metoxifenil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite amarillento.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,15 (t, J = 8,0 Hz, 3H). MS 251 (MH^+).

Ejemplo 1.32c

35 Sal de trafluoroborato de bis(2-metoxifenil)yodonio

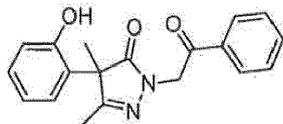


40 A una solución de ácido m-cloroperbenzoico (77% de oxidante activo; 1,11 eq.; 13,2 mmol; 2,27 g) en 40 ml de 1,2-dicloroetano anhidro a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se añadió una solución de 1-yodo-2-metoxibenceno (12 mmol; 1,56 ml) en 5 ml de 1,2-dicloroetano anhidro. La mezcla de reacción se dispuso en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota por medio de una jeringa a 0 °C una mezcla de BF₃·OEt₂ (2,5 eq.; 30 mmol; 3,77 ml) y ácido 2-metoxifenilborónico (1,11 eq.; 13,2 mmol; 2 g) disueltos en 10 ml de DCM anhidro. La solución oscura resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se cargó en un tapón de sílice (50 g) y se eluyó con DCM (200 ml) para eliminar ArI y m-CPBA sin reaccionar, seguido de DCM/MeOH (300 ml, 20:1) para eluir el producto, dejando todos los derivados de ácido borónico en la columna. La última solución se concentró al vacío y se añadió dietil-éter (10 ml) al residuo para inducir una precipitación de sal, permaneciendo en la solución todos los productos intermedios de yodo (III) y derivados de BF₃. El sólido se retiró por filtración, se lavó con dietil-éter (2 x 10 ml) y después se secó al vacío para dar sal de tetrafluoroborato de bis(2-metoxifenil)yodonio pura en forma de un polvo gris (1,73 g, 34% de rendimiento).

50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H).

Ejemplo 1.33

4-(2-Hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

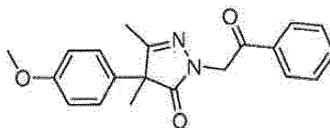


A una solución de 4-(2-metoxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.32) (490 mg; 1,46 mmol) en 6 ml de DMF anhidra, se añadió etanotiolato de sodio (5 eq; 7,3 mmol; 613 mg). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 180 °C durante 20 min, se diluyó con HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó dos veces en HPLC preparativa utilizando un gradiente de CH₃CN/H₂O del 5-95% de 25 minutos, para dar después de la evaporación de disolventes y de liofilización 4-(2-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona en forma de un sólido blanco (81,7 mg; 19%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1OH), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). MS 323 (MH⁺).

Ejemplo 1.34

4-(4-Metoxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona

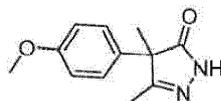


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 4-(4-metoxifenil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.32a) (55 mg, 0,25 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 0,275 mmol; 55 mg) para obtener la 4-(4-metoxifenil)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (30,2 mg, 36%) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). MS 337 (MH⁺).

Ejemplo 1.34a

4-(4-Metoxifenil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona

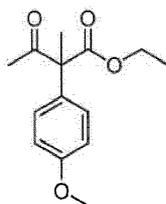


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1a partiendo de 2-(4-metoxifenil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (Ejemplo 1.32b) (460 mg, 1,84 mmol) y hidrazina monohidratada (2 eq; 3,68 mmol; 120 ul) para obtener la 4-(4-metoxifenil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (300 mg, 75%) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1NH), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). MS 219 (MH⁺).

Ejemplo 1.34b

2-(4-Metoxifenil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo

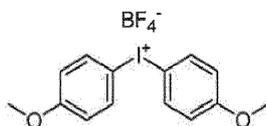


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.32b partiendo de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (425 ul, 2,98 mmol) y sal de tetrafluoroborato de bis(2-metoxifenil)yodonio (Ejemplo 1.34c) (1,3 eq; 3,05 mmol; 1,25 g) para obtener el 2-(4-metoxifenil)-2-metil-3-oxobutanoato de etilo deseado (465 mg, 62%) en forma de un líquido oleoso incoloro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,15 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,16 (t, J = 8,0 Hz, 3H). MS 251 (MH $^+$).

Ejemplo 1.34c

Sal de tetrafluoroborato de bis(4-metoxifenil)yodonio

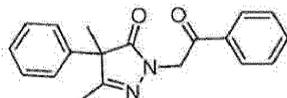


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.32c partiendo de 4-metoxiyodobenceno (1,4 ml, 6 mmol) y ácido (4-metoxifenil)borónico (1,1 eq, 6,6 mmol, 1 g) para obtener la sal de tetrafluoroborato de bis(2-metoxifenil)yodonio deseada (1,25 g, 49%) en forma de un polvo gris.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 3,76 (s, 6H).

Ejemplo 1.35

3,4-Dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-4-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona

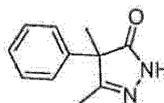


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1 partiendo de 3,4-dimetil-4-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1.35a) (94 mg, 0,5 mmol) y 2-bromoacetofenona (1,1 eq; 0,55 mmol; 109 mg) para obtener la 3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-4-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (87 mg, 57%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). MS 307 (MH $^+$).

Ejemplo 1.35a

3,4-Dimetil-4-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona

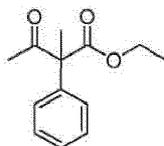


Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1a partiendo de 2-metil-3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo (Ejemplo 1.35b) (1,9 g, 8,6 mmol) e hidrazina monohidratada (2 eq; 17,27 mmol; 558 ul) para obtener la 3,4-dimetil-4-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona deseada (917 mg, 57%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1NH), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). MS 189 (MH $^+$).

Ejemplo 1.35b

2-Metil-3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo

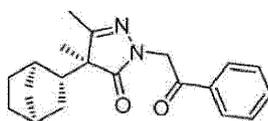


5 Se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.32b partiendo de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo (1,9 ml, 10 mmol) y yoduro de metilo (3 eq; 30 mmol; 1,87 ml) para obtener el 2-metil-3-oxo-2-fenilbutanoato deseado (1,9 g, 86%) en forma de un líquido oleoso incoloro.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,17 (t, J = 8,0 Hz, 3H). MS 221 (MH^+).

Ejemplo 1.36

15 4-((1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,4-dimetil-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H-pirazol-5(4H)-ona



20 Se preparó mediante separación quiral del ejemplo 23 usando HPLC quiral estándar.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,43-1,45 (m, 2H), 1,21-1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,09-1,12 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 2H). MS 325 (MH^+).

25 Referencias de RMN

ⁱ Abraham R. J., et al. ^1H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ^1H chemical shifts. // Magn. Reson. Chem (2006), 44, p. 491-509.

30 ⁱⁱ Abraham R. J., et al. ^1H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ^1H chemical shifts. // Magn. Reson. Chem (2006), 44, p. 491-509.

ⁱⁱⁱ Abraham R. J., et al. ^1H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ^1H chemical shifts. // Magn. Reson. Chem (2006), 44, p. 491-509.

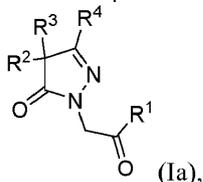
35 ^{iv} Abraham R. J., et al. ^1H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ^1H chemical shifts. // Magn. Reson. Chem (2006), 44, p. 491-509.

40 ^v Abraham R. J., et al. ^1H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ^1H chemical shifts. // Magn. Reson. Chem (2006), 44, p. 491-509.

45 En caso de cualquier conflicto entre una referencia citada y la presente memoria descriptiva, prevalecerá la memoria descriptiva. Al describir formas de realización de la presente solicitud, se emplea una terminología específica por motivos de claridad. No obstante, la invención no pretende limitarse a la terminología específica seleccionada. Nada de la presente memoria descriptiva deberá considerarse limitante del alcance de la presente invención. Todos los ejemplos presentados son representativos y no limitantes. Las formas de realización descritas anteriormente pueden modificarse o variarse sin apartarse de la invención, como apreciarán los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico de cinco miembros que tiene la fórmula estructural (Ia):



5 o una sal o un solvato del mismo;

en la que

10 R^1 es arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 en los que a) cuando la sustitución se encuentra en un carbono saturado, el sustituyente en el carbono saturado se selecciona del grupo que consiste en $-R^a$, halo, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, =S, $-NR^cR^c$, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

25 b) cuando la sustitución se encuentra en un carbono insaturado, el sustituyente en el carbono insaturado se selecciona del grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

30 c) cuando la sustitución se encuentra en un átomo de nitrógeno en un grupo cicloheteroalquilo, el sustituyente en el átomo de nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

35 en el que, en los casos a) a c) anteriores, R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o alternatively, los dos R^c pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O (oxígeno), N (nitrógeno) y S (azufre).

45 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es arilo opcionalmente sustituido, preferentemente el arilo opcionalmente sustituido es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente el heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, furanilo y pirazolilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido .

50 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, preferentemente el carbociclilo opcionalmente sustituido es un carbociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un carbociclilo bicíclico opcionalmente sustituido de 9 a 12 miembros, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido.

55 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es alquilo opcionalmente sustituido o alquenilo opcionalmente sustituido, preferentemente R^3 es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

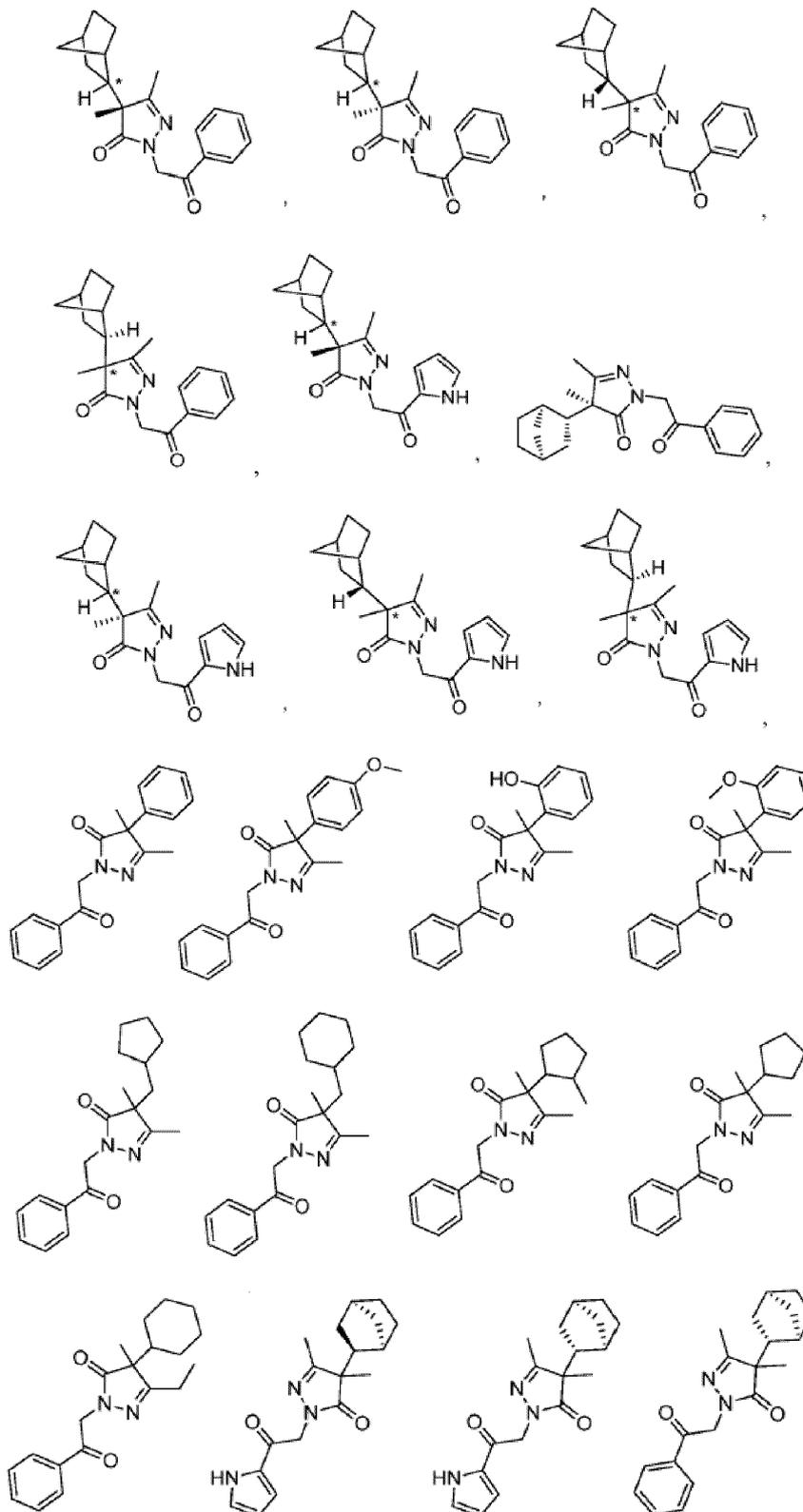
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2;

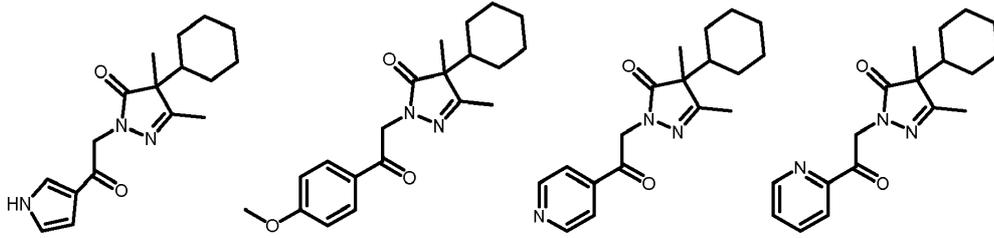
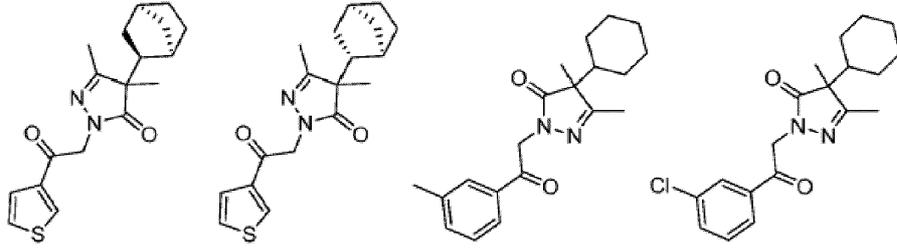
60 R^2 es carbociclilo opcionalmente sustituido y

R³ es alquilo opcionalmente sustituido.

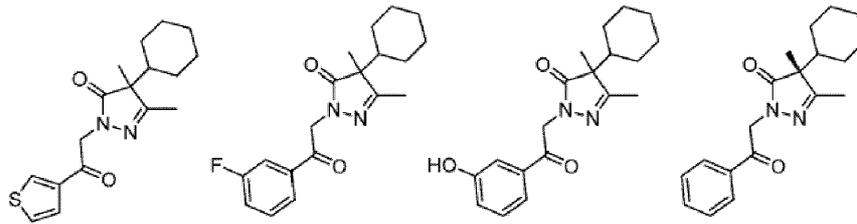
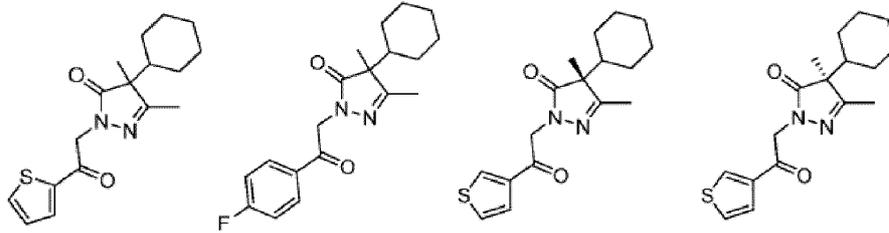
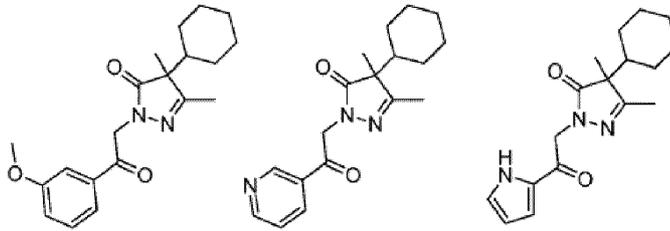
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido,
5 preferentemente R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

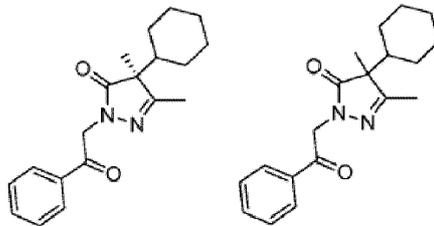




5



10



y una sal o un solvato de los mismos.

15 8. Un producto personal que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un solvato del mismo, y al menos un vehículo.

9. El producto personal de la reivindicación 8, en el que la composición es

20 a) una composición ingerible o una composición para el cuidado personal, siendo preferentemente la composición ingerible un alimento o bebida, o

- b) la composición se encuentra en forma de un sólido, semisólido, emplasto, solución, suspensión, loción, crema, espuma, gel, pasta, emulsión o una combinación de los mismos, o
- 5 c) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 se encuentra en la composición en una concentración que varía de aproximadamente 0,0001 ppm a 100,000 ppm, preferentemente el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 se encuentra en la composición en una concentración que varía de aproximadamente 1 ppm a 500 ppm.
- 10 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento de modulación del elemento de melastatina 8 del canal de potencial de receptor transitorio (TRPM8), preferentemente el compuesto es un agonista del receptor TRPM8.
- 15 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un solvato del mismo para su uso en a) un procedimiento de modulación de la sensación refrescante de una composición, o b) un procedimiento para inducir una sensación refrescante en un ser humano o animal.