SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-058443- -00000-0000
Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIRNUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

54. **TÍTULO** **DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRAZOLONA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PD4.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/04

71. **SOLICITANTE** **NYCOMED GMBH**

DOMICILIO Konstanz, Alemania.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-058443- -00000-0000
Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 296

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre:** **NYCOMED GMBH** **Dirección:** Byk-Gulden-Strasse 2, 78467, Konstanz, Alemania. **Nacionalidad o domicilio:** Konstanz, Alemania. **Lugar de Constitución:** Alemania **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/065031** Fecha **12 de noviembre de 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/055083 A1** Fecha **20 de mayo de 2010**

6 TITULO (54) **DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRAZOLONA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PD4.**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/04

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EUROPA	14 de noviembre de 2008	08169143.8
	Estados Unidos de América	19 de noviembre de 2008	61/193.333

9 Comprobante de pago No. **11-36013 // 11-36091 // 11-36254 // 11-36255 // 11-36341 // 11-27076**
Fecha **15 de abril de 2011**

10 ANEXOS

- [ ] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes si fuere el caso
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [ ] Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

P-2867

ANEXOS

INVENTORES

1.) **SCHLEMMINGER, Imre**
(Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz, Alemania);

2.) **SCHMIDT, Beate**
(Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach, Alemania);

3.) **FLOCKERZI, Dieter**
(Ackerweg 26, 78476 Allensbach, Alemania);

4.) **TENOR, Hermann**
(Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell, Alemania);

5.) **ZITT, Christof**
(Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz, Alemania);

6.) **HATZELMANN, Armin**
(Alter Wall 3, 78467 Konstanz, Alemania);

7.) **MARX, Degenhard**
(Obere Reute 15, 78345 Moos, Alemania);

8.) **BRAUN, Clemens**
(Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz, Alemania);

9.) **KÜLZER, Raimund**
(c/o Nycomed Gmbh P.O.Box 100310, 78403, Konstanz Konstanz, Alemania);

10.) **HEUSER, Anke**
(Hofweg 8, 22085 Hamburg, Alemania);

11.) **KLEY, Hans-Peter**
(Hafnerstraße 12, 78476 Allensbach, Alemania);

12.) **STERK, Geert Jan**
(Stadhouderslaan 38, 3583 JJ Utrecht, Holanda).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036013

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-058443- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

3

P-2807

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036091

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00	200.000.00
				$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-058443- -00000-0000
Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036254

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-058443- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036255

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000 00
				$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-058443- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036341

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-058443- -00000-0000
Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027076

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-058443- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

N/51/3

P2315

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
   Justizrätin Dr. Stutz
3. in ihrer Eigenschaft als
   Notarin
4. sie ist versehen mit dem Dienststempel
   des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz 6. am 17.08.2009
7. durch Präsident des Landgerichts Boll
   beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 787/09)
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

LANDGERICHT KONSTANZ

Consul Notario Once del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.

09 MAY 2011

NOTARIO ONCE
BOGOTA, D.C.

9

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de NYCOMED GMBH

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de **Alemania**

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Byk – Gulden-Strasse 2, 78467, Konstanz, Alemania

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá. Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los 10 días de Agosto 2009

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of NYCOMED GMBH

an organization existing under the laws of Germany

and in present execution of its business activity, domiciled at Byk – Gulden-Strasse 2, 78467, Konstanz, Germany

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke substitutions.

Granted and signed at

on this 10th day of August 2009

Firma / signature

ppa. Dr. Wolfgang Feiler
Director Trademarks

ppa. Alexander Mächler
Senior Legal Counsel

Notaría Once del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
10 MAY 2011
NOTARIO ONCE
BOGOTA, D.C.

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 10 días del mes de Agosto 2009 de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. ~~Dr. Wolfgang Feiler, Alexander Mächler~~ Dr. Wolfgang Feiler, Alexander Mächler
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado D-78462 Konstanz firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____ de la persona jurídica NYCOMED GMBH

4. La citada persona jurídica con sede en Alemania está legalmente constituida, que tiene actualmente Byk – Gulden-Strasse 2, 78467, Konstanz, Alemania

existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar éste poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Dr. Stutz
Notario Público Notarin

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los 10 días del mes de Agosto 2009 de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. ~~Dr. Wolfgang Feiler, Alexander Mächler~~
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en D-78462 Konstanz, Byk-Guldenstr. 2 firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Dr. Stutz
Notario Público Notarin

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 10th day of August 2009, the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Dr. Wolfgang Feiler, Alexander Mächler
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in D-78462 Konstanz set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of officers with statutory authority of the juridical person NYCOMED GMBH

4. The mentioned juridical person with place of business in Byk – Gulden-Strasse 2, 78467, Konstanz, Germany

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Dr. Stutz
Notary Notarin

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this 10th day of August 2009 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Dr. Wolfgang Feiler, Alexander Mächler
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at D-78462 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2 signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Dr. Stutz
Notary Notarin

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or officer, who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

Consulado de Colombia en el Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original

OCT 12 2011

Guillermo Chaves Arranchia
NOTARIO ONCE (E)
11

[redacted] that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary Public in and for Konstanz, [redacted] admitted and sworn in, there appeared this day

[redacted] Wolfgang Feiler, officer with statutory authority,

[redacted] Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

acting in their capacities of officers with statutory authority respectively of the public limited company named Nycomed GmbH, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Freiburg- file number: HR B 701257-, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

NOTARIAT X KONSTANZ

Dr. Stutz, Notary public
Notariat III Konstanz

D-78462 Konstanz, 10. August 2009

Como Notario Once del Circulo de Bogotá D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que se me fue exhibido a la vista

09 MAY 2011

NOTARIO ONCE BOGOTA D.C.

12

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

Certificación notarial
1283/2009

Se certifica que ante mí, Dr. Andrea Stutz, Notario Público de Constanza, Alemania, debidamente nombrado y juramentado, el día de hoy se presentaron:

1. Dr. Wolfgang Feiler, funcionario con autoridad por estatutos.
2. Alexander Mächler, funcionario con autoridad por estatutos.

a quienes conozco personalmente,

Dirección: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz

actuando en su calidad de funcionarios con autoridad por estatutos respectivamente de la compañía limitada pública llamada Nycomed GmbH, Konstanz, y como tales, autorizados para representar a dicha compañía conjuntamente, con efecto legal completo, a quienes identifiqué en dicha calidad por medio de mi examen de los archivos de registro comercial de la Corte de Distrito de Friburgo (archivo No. HR B 701257) y reconocieron sus firmas, puestas anteriormente, como resultado de su libre actuar.

Como Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista
09 MAY 2011
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

En constancia, pongo mi firma y sello.

(Firmado) Dr. Stutz, Notario Público.

Notaría III de Constanza.

D-78462 Konstanz, 10 de agosto de 2009.

13

Hay un sello notarial (también un sello seco de seguridad) en alemán de la ciudad de Constanza.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Inscrito 376 - 1993 Minjusticia

...na apostilla de la República Alemana, fechada el 17 de agosto de 2009 en la ciudad de ...nstanza [No. E 910 a (AR 787/09], firmada y sellada.

"FIN DE LA TRADUCCIÓN"

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "Nycomed GmbH - Cert. Notarial"
Fecha: 15 de octubre de 2009.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411. Bogotá, D.C.
Telefonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: tresesen1@yahoo.com
Traducción # 13-956

NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO

2009 OCT 20 A 8:49

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

AUTENTICADO RELACIONES EXTERIORES

14 32 79

JORGE SIERRA

AUTENTICADO EN LA PRESENTE DILIGENCIA EL FUNCIONARIO DESIGNADO

Como Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

09 MAY 2011

NOTARIO ONCE BOGOTA D.C.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por la consejal de justicia Dr. Stutz

3. en su calidad de Notaria

4. está proveido con el timbre oficial del notariado de Konstanz

confirmado

5. en Konstanz 6. el 17.08.2009

7. por el presidente Boll de la audiencia provincial Konstanz

8. bajo el numero E 910 a – (AR787/09)

9. Sello 10. Firma

Audiencia provincial Konstanz Firma ilegible

2009 OCT 20 A 8:49

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Ante mí, Notario Once del Círculo de Bogotá D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que tuve a la vista

09 MAY 2011

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.

15

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

P 786-1

1590COPCT01

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de:
declara(n) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **Nycomed GmbH**, una compañía constituida y existente bajo las leyes de Alemania, domiciliada en 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Alemania, correspondiente al expediente No. ..... >., en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of:

NOVEL PYRAZOLONE-DERIVATIVES AND THEIR USE AS PD4 INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **Nycomed GmbH,** a company incorporated and existing in conformity with the laws of Germany, domiciled at 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Germany, corresponding to file No. .....>, as far as the Republic of Colombia is concerned.

78462 Konstanz 08. April 2011

/ **Imre SCHLEMMINGER**
domiciled at **Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz** Germany Date

. April 2011

/ **Beate SCHMIDT**
domiciled at **Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach,** Germany Date

78462 Konstanz 28. März 2011

/ **Dieter FLOCKERZI**
domiciled at **Ackerweg 26, 78476 Allensbach,** Germany Date

. April 2011

/ **Hermann TENOR**
domiciled at **Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell,** Germany Date

78462 Konstanz 07. April 2011

/ **Christof ZITT**
domiciled at **Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz,** Germany Date

16

78462 Konstanz 28. März 2011

Armin HATZELMANN
domiciled at **Alter Wall 3, 78467 Konstanz**, Germany Date

78462 Konstanz 01. APR. 2011

Degenhard MARX
domiciled at **Obere Reute 15, 78345 Moos**, Germany Date

78462 Konstanz 07. April 2011

Clemens BRAUN
domiciled at **Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz**, Germany Date

Raimund KÜLZER
domiciled at **Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz**, Germany Date

Anke HEUSER
domiciled at **Hofweg 8, 22085 Hamburg**, Germany Date

78462 Konstanz) 04. April 2011

Hans-Peter KLEY
domiciled at **Hafnerstr. 12, 78476 Allensbach**, Germany Date

Geert Jan STERK
domiciled at **Stadhouderslaan 38, 3583 JJ UTRECHT**, Netherlands Date

17

III UR 839/2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Dr. Dieter **Flockerzi,** born 10.07.1950,
address: Ackerweg 26, D-78476 Allensbach,

and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

Constance, 28.03.2011

Dr. Stutz, notary public

NOTARIAT KONSTANZ

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschrift des durch amtl. Ausweis mit Lichtbild ausgewiesenen

Herrn Dr. Dieter **Flockerzi,** geboren am 10.07.1950,
wohnhaft Ackerweg 26, D-78476 Allensbach

wurde heute in meiner Gegenwart geleistet und wird als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 28.03.2011
Notariat III

Dr. Stutz, Notar/in

NOTARIAT KONSTANZ

16

III UR 840 /2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Dr. Armin **Hatzelmann,** born 04.02.1959
address: Alter Wall 3, D-78467 Konstanz,

and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

Constance, 28.03.2011

Dr. Stutz, notary public

NOTARIAT KONSTANZ

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschrift des durch amtl. Ausweis mit Lichtbild ausgewiesenen

Herrn Dr. Armin **Hatzelmann,** geboren am 04.02.1959,
wohnhaft Alter Wall 3, D-78467 Konstanz

wurde heute in meiner Gegenwart geleistet und wird als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 28.03.2011
Notariat III

Dr. Stutz, Notarin

NOTARIAT KONSTANZ

19

III UR 841 /2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Dr. Degenhard Marx, born 06.01.1967,
address: Obere Reute 15, 78345 Moos

and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

Constance, 01.04.2011

Dr. Stutz, notary public

NOTARIAT KONSTANZ

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschrift des durch amtl. Ausweis mit Lichtbild ausgewiesenen

Herrn Dr. Degenhard Marx, geboren am 06.01.1967,
wohnhaft Obere Reute 15, 78345 Moos

wurde heute in meiner Gegenwart geleistet und wird als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 01.04.2011
Notariat III

Dr. Stutz, Notarin

NOTARIAT KONSTANZ

20

III UR 842/2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Dr. Hans-Peter Kley, born 24.05.1946,
address: Hafnerstr. 12, 78476 Allensbach

and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

NOTARIAT KONSTANZ

Constance, 04.04.2011

Dr. Stutz, notary public

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschrift des durch amtl. Ausweis mit Lichtbild ausgewiesenen

Herrn Dr. Hans-Peter Kley, geboren am 24.05.1946,
wohnhaft Hafnerstr. 12, 78467 Allensbach

wurde heute in meiner Gegenwart geleistet und wird als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 04.04.2011
Notariat III

NOTARIAT KONS

Dr. Stutz, Notarin

21

III UR 843 /2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passports,

1. Hermann Tenor, born 26.02.1961,
   address: Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell

2. Dr. Beate Schmidt geb. Gutterer, born 17.02.1963,
   address: Allensbacher Str. 5,78476 Allensbach

and acknowledged the foregoing signature as their free act and deed.

NOTARIAT * KONSTANZ *

Constance, 04.04.2011

Dr. Stutz, notary public

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschriften der durch amtl. Ausweise mit Lichtbild ausgewiesenen

1. Hermann Tenor, geboren am 26.02.1961,
   wohnhaft Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell

2. Dr. Beate Schmidt geb. Gutterer, geboren am 17.02.1963,
   wohnhaft Allensbacher Str. 5,78476 Allensbach

wurden heute in meiner Gegenwart geleistet und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 04.04.2011

Notariat III

NOTARIAT * KONSTANZ *

Dr. Stutz, Notarin

22

III UR 844/2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passports,

1. Dr. Christof Zitt, born 21.01.1965,
   address: Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz

2. Clemens Braun, born 21.10.1971,
   address: Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz

and acknowledged the foregoing signature as their free act and deed.

Constance, 07.04.2011

Dr. Stutz, notary public

NOTARIAT * KONSTANZ *

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschriften der durch amtl. Ausweise mit Lichtbild ausgewiesenen

1. Dr. Christof Zitt, geboren am 21.01.1965,
   wohnhaft wie vor Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz

2. Clemens Braun, geboren am 21.10.1971,
   wohnhaft Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz

wurden heute in meiner Gegenwart geleistet und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 07.04.2011
Notariat III

Dr. Stutz, Notarin

NOTARIAT * KONSTANZ *

23

III UR 845/2011

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Helger-Imre Schlemminger, born 06.11.1970,
Address: Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz

and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

NOTARIAT * KONSTANZ *

Constance, 08.04.2011

Dr. Stutz, notary public

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige Unterschrift der durch amtl. Ausweis mit Lichtbild ausgewiesenen

Herrn Helger-Imre Schlemminger, geboren am 06.11.1970
wohnhaft Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz

wurde heute in meiner Gegenwart geleistet und wird als echt öffentlich beglaubigt.

Konstanz, den 08.04.2011
Notariat III

Dr. Stutz, Notarin

NOTARIAT * KONSTANZ *

24

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
   Justizrätin Dr. Stutz
3. in ihrer Eigenschaft als
   Notarin
4. sie ist versehen mit dem Dienststempel
   des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz 6. am 18.04.2011
7. durch Vors. Richter am Landgericht Weber
   beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 409/11)
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

.....

LANDGERICHT KONSTANZ

LANDGERICHT KONSTANZ

25

III UR 839 / 2011

Autenticación de firma

La anterior firma, rendida hoy ante mí, del identificado mediante documento de identidad con foto,

El señor Dr. Dieter Flockerzi, nacido el 10.07.1950

Domiciliado en Ackerweg 26, D-78476 Allensbach

Es autenticada públicamente

Constanza, 28.03.2011

Notaria III

Firma

Sello

Dr. Stutz, Notaria

Notaria Constanza

26

SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

III UR 840 / 2011

Autenticación de firma

La anterior firma, rendida hoy ante mí. del identificado mediante documento de identidad con foto,

El señor Dr. Armin Hatzelmann, nacido el 04.02.1959

Domiciliado en Alter Wall 3, D-78467 Constanza

Es autenticada públicamente

Constanza, 28.03.2011

Notaria III

Firma

Dr. Stutz, Notaria

Sello

Notaria Constanza

27

SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

III UR 841/ 2011

Autenticación de firma

La anterior firma, rendida hoy ante mi, del identificado mediante documento de identidad con foto,

El señor Dr. Degenhard Marx, nacido el 06.01.1967

Domiciliado en Obere Reute 15, 78345 Moos

Es autenticada públicamente

Constanza, 01.04.2011

Notaria III

Firma

Sello

Dr. Stutz, Notaria

Notaria Constanza

28

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

III UR 842/ 2011

Autenticación de firma

La anterior firma, rendida hoy ante mí, del identificado mediante documento de identidad con foto,

El señor Dr. Hans-Peter Kley, nacido el 24.05.1946

Domiciliado en Hafnerstrasse 12, 78476 Allensback

Es autenticada públicamente

Constanza, 04.04.2011

Notaria III

Firma

Dr. Stutz, Notaria

Sello

Notaria Constanza

29

SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

III UR 843 / 2011

Autenticación de firma

Las anteriores firmas fueron rendidas hoy ante mí, de los identificados mediante documento de identidad con foto.

1. Hermann Tenor, nacido el 26.02.1961

   Domiciliado en Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell

2. Dra. Beate Schmidt, nacida Gutterer, nacida el 17.02.1963,

   Domiciliada en Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach

son autenticadas públicamente

Constanza, 04.04.2011

Notaria III

Firma

Dr. Stutz, Notaria

Sello

Notaria Constanza

30

Sandra Reising M.
SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

III UR 844 / 2011

Autenticación de firma

Las anteriores firmas fueron rendidas hoy ante mí. de los identificados mediante documento de identidad con foto.

1. Dr. Christof Zitt, nacido el 21.01.1965

   Domiciliado en Mainaustr. 209 D, 78464 Constanza

2. Clemens Braun. nacido el 21.10.1971.

   Domiciliado en Sepp-Biehler Str. 3, 78464 Constanza

son autenticadas públicamente

Constanza, 07.04.2011

Notaria III

Firma

Dr. Stutz, Notaria

Sello

Notaria Constanza

31

Sandra Reising M.
SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certificado N°. 0310

III UR 845/ 2011

Autenticación de firma

La anterior firma, rendida hoy ante mí. del identificado mediante documento de identidad con foto,

El señor Helmer-Imre Schlemminger. nacido el 06.11.1970

Domiciliado en Mannheimer Str. 24, 78467 Constanza

Es autenticada públicamente

Constanza, 08.04.2011

Notaria III

Firma

Dr. Stutz, Notaria

Sello

Notaria Constanza

72

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por la consejera de justicia Dr. Stutz

3. en su calidad de notaria

4. está provisto timbre oficial de la notaria Constanza

confirmado

5. en Constanza 6. el 18.04.2011

7. por el juez presidente en la audiencia provincial Weber en la audiencia provincial Constanza

8. bajo el numero 910 a – (AR409/11)

9. Sello 10. Firma

Audiencia provincial

Constanza Firma

33

Sandra Reising M.
SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Cer[illegible] Nº. 0310

P-2867

1590COPCT01

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de:
declara(n) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **Nycomed GmbH**, una compañía constituida y existente bajo las leyes de Alemania, domiciliada en 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Alemania, correspondiente al expediente No. ..... >., en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of:

NOVEL PYRAZOLONE-DERIVATIVES AND THEIR USE AS PD4 INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **Nycomed GmbH,** a company incorporated and existing in conformity with the laws of Germany, domiciled at 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Germany, corresponding to file No. .....>, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Imre SCHLEMMINGER
domiciled at **Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz** Germany Date

Beate SCHMIDT
domiciled at **Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach,** Germany Date

Dieter FLOCKERZI
domiciled at **Ackerweg 26, 78476 Allensbach,** Germany Date

Hermann TENOR
domiciled at **Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell,** Germany Date

Christof ZITT
domiciled at **Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz,** Germany Date

34

Armin HATZELMANN
domiciled at **Alter Wall 3, 78467 Konstanz**, Germany Date

Degenhard MARX
domiciled at **Obere Reute 15, 78345 Moos**, Germany Date

Clemens BRAUN
domiciled at **Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz**, Germany Date

Raimund KÜLZER
domiciled at **Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz**, Germany Date

Anke Heuser 1.4.2011
Anke HEUSER
domiciled at **Hofweg 8, 22085 Hamburg**, Germany Date

Hans-Peter KLEY
domiciled at **Hafnerstr. 12, 78476 Allensbach**, Germany Date

Geert Jan STERK
domiciled at **Stadhouderslaan 38, 3583 JJ UTRECHT**, Netherlands Date

Nr. 165 der Urkundenrolle für das Jahr 2011

Hinweis: Es erfolgt die Beglaubigung der Unterschrift und die Prüfung, ob die Amtstätigkeit zu versagen ist. Die weitere Prüfung des Textes ist durch den beglaubigenden Notarvertreter nicht vorgenommen worden, gleichfalls keine Belehrung über dessen Rechtsfolgen, so weit es sich nicht um einen Entwurf des beglaubigenden Notarvertreters handelt.

Eine Vorbefassung im Sinne von § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde von der Beteiligten verneint. Vorstehende heute vor mir, dem Schleswig-Holsteinischen Rechtsanwalt Dirk Laudan als amtlich bestelltem Vertreter des Notars

Klaus Michels
in Barsbüttel

gefertigte Namensunterschrift von

Frau Dr. Anke Heuser
geb. am 05.04.1968
wohnhaft in 22085 Hamburg, Hofweg 8
ausgewiesen durch gültigen Bundespersonalausweis Nr. 1346764502

beglaubige ich hiermit.

Barsbüttel, den 01. April 2011

Laudan
Notarvertreter

I hereby certify the above signature of

Mrs Dr. Anke Heuser
born on 05.04.1968
residing at 22085 Hamburg, Hofweg 8
identified herself by means of her identity card Nr. 1346764502

Barsbüttel, the 01. april 2011

36

Laudan
Notary Assistant

-LEERSEITE-

Landgericht Lübeck

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Rechtsanwalt Laudan

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notarvertreter

4. sie ist versehen mit dem Siegel des

   Notars Klaus Michels in Barsbüttel

Bestätigt

5. in Lübeck 6. am 12.4.2011

7. durch den Präsidenten des Landgerichts Lübeck

8. unter Nr. 910 a – 594/2011

10. Unterschrift
In Vertretung
Hartmut Schneider
(Hartmut Schneider)

Kostenberechnung (nicht als Rechnung geltend):

Geschäftswert: Euro 3.000,00

Gebühr gemäß §§ 32, 45 KostO	10,00 Euro
19 % Mehrwertsteuer	1,90 Euro
	11,90 Euro

Notarvertreter

37

No. 165 del protocolo para el año 2011

Nota: Se efectúa la autenticación de la firma y la revisión, si la actividad oficial ha de ser negada. La posterior revisión del texto no fue efectuada por el suplente del notario que autentica, igualmente no se efectuó instrucción sobre sus consecuencias legales, en tanto no se trata de un borrador del suplente de notario que autentica.

La pregunta sobre una versión previa en el sentido del § 3 par. 1 No. 7 Ley de legitimación fue contestada de forma negativa por los intervinientes. La siguiente firma efectuada ante mí, el día de hoy, el abogado de Schleswig-Holstein Dirk Laudan, como suplente del notario públicamente nombrado de

Klaus Michels

En Barsbüttel

De

La señora Doctora Anke Heuser

Nacida el 05.04.1968

Con domicilio en 22085 Hamburgo, Hofweg 8

Identificada mediante documento de identidad valido No. 1346764502

Barsbüttel, 1 de abril de 2011

Firma

Suplente de notario

J8

Sandra Reising M

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

Calculo de gastos (no valido como factura)

Valor comercial: Euro 3.000.00

Derechos según §§ 32. 45 Orden de costos	10.00 Euro
19% IVA	1.90 Euro
	11.90 Euro

Firma

Suplente del notario

JA

Sandra Reising M.
SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por el abogado Laudan

3. en su calidad de suplente de notario oficialmente nombrado

4. está provisto timbre del notario Klaus Michels en Barsbüttel

confirmado

5. en Lübeck 6. el 12.4.2011

7. por el presidente de la audiencia provincial Lübeck

8. bajo el numero 910 a – 594/2011

9. Sello 10. Firma

En reemplazo

Firma

(Hartmut Schneider)

40

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certific... Nº. 0310

P7867

1590COPCT01

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de:
declara(n) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **Nycomed GmbH**, una compañía constituida y existente bajo las leyes de Alemania, domiciliada en 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Alemania, correspondiente al expediente No. ..... >., en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of:

E

NOVEL PYRAZOLONE-DERIVATIVES AND THEIR USE AS PD4 INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **Nycomed GmbH,** a company incorporated and existing in conformity with the laws of Germany, domiciled at 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Germany, corresponding to file No. .....>, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Imre SCHLEMMINGER
domiciled at **Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz** Germany Date

---

Beate SCHMIDT
domiciled at **Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach,** Germany Date

---

Dieter FLOCKERZI
domiciled at **Ackerweg 26, 78476 Allensbach,** Germany Date

Hermann TENOR
domiciled at **Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell,** Germany Date

---

Christof ZITT
domiciled at **Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz,** Germany Date

41

Armin HATZELMANN
domiciled at **Alter Wall 3, 78467 Konstanz**, Germany Date

Degenhard MARX
domiciled at **Obere Reute 15, 78345 Moos**, Germany Date

Clemens BRAUN
domiciled at **Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz**, Germany Date

R. Külzer 25 März 2011

Raimund KÜLZER
domiciled at **Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz**, Germany Date

Anke HEUSER
domiciled at **Hofweg 8, 22085 Hamburg**, Germany Date

Hans-Peter KLEY
domiciled at **Hafnerstr. 12, 78476 Allensbach**, Germany Date

Geert Jan STERK
domiciled at **Stadhouderslaan 38, 3583 JJ UTRECHT**, Netherlands Date

Urkundenrolle VI UR 110 / 2011
Notariat Biberach VI*Tel. 07351/180360*Fax 07351/180365

VI UZ 128 / 2011

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir am 25.03.2011 vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Raimund Külzer,
geboren am 11.12.1965,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Birkenstraße 9,

- persönlich bekannt -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Die Beglaubigung erfolgt mit dem Bemerken, dass ich, der Notar, die Sprache des von der Unterschrift gedeckten Textes nicht beherrsche, mir jedoch glaubhaft dargelegt wurde, dass die Beglaubigung durch einen sprachkundigen Notar nicht zu erlangen war und mit der zu erstellenden Urkunde keine unredlichen oder ungesetzlichen Zwecke verfolgt werden.

Biberach, den 28.03.2011

Notar

(Kopf)

910-65111

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des/der Notar/in ~~Notarvertreter~~ Kopf
~~Urkundsbeamter in der Geschäftsstelle~~
in Biberach
und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels/-~~stempels~~ werden hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Ravensburg, 05. 04. 11
Präsident des Landgerichts
Dörr

43

Vor/Endbeglaubigung

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Michael Kopf in Biberach und die Echtheit des beigefügten Dienstsiegels wird hiermit bestätigt.

Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

, den
Landgericht Ravensburg

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notar Michael Kopf in Biberach

3. in seiner Eigenschaft als Notar beim

   Notariat Biberach VI

4. Sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Notariat Biberach VI

Bestätigt

5. in Ravensburg 6. am

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Ravensburg in Baden-Württemberg

8. unter Nr. 910 a -

9. Stempel 10. Unterschrift
Präsident des Landgerichts

§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	3.000,00 €	10,00 €
§136 I, II, IV KostO	Dokum.Pauschale (3 Seiten)		1,50 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	11,50 €	2,19 €
Summe:			**13,69 €**

Rechnungs-Nr.: 101530

45

Protocolo VI UR 110 / 2011 VI UZ 128/2011

Notaria Biberach VI*Tel.07351/180360*Fax 07351/180365

AUTENTICACION NOTARIAL

Yo certifico públicamente la firma rendida ante mi el día 25.03.2011 del

Señor Dr. Raimund Külzer.

Nacida el 11.12.1965

Con domicilio en 88441 Mittelbiberbach, Birkenstrasse 9.

- Conocido en persona –

La autenticación se efectúa con la nota, que yo, el notario, no domino el idioma del texto cubierto con la firma, pero que se me explico creíblemente, que no fue posible recibir la autenticación por un notario competente en el idioma y que con el protocolo, que yo he de emitir, no se buscan fines deshonestos o ilegales.

Biberach, 28.03.2011

Notario

Firma

(Kopf)

46

SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

910-65/11

Se certifica la veracidad de la anterior firma del notario Kopf en Biberach y la veracidad del timbre impreso.

Igualmente se certifica, que el anteriormente nombrado estaba facultado para la ejecución de dicha actividad oficial.

Ravensburg, 05.04.11

Presidente de la audiencia provincial

Firma

Dörr

Sello – Audiencia provincial Ravensburg

47

Sandra Reising M

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

§§ Orden de costos	Objeto	Valor comercial	Valor
§§ 45I, 141, 32 O.C.	Autenticación de firma	3.000,00 €	10.00 €
§ 136 I, II, IV O.C.	Precio global documentos (3 pág.)		1.50 €
	IVA 19.00 % de	11.50 €	2.19 €
Suma:			13.69 €

Numero de factura: 101530

48

Sandra Reising M.
SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Aleman
C[illegible] Nº 0310

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por el notario Michael Kopf en Biberach

3. en su calidad de notario en la notaria Biberach VI

4. está provisto sello oficial de la notaria Biberach VI

confirmado

5. en Ravensburg 6. el 06.09.96

7. por el presidente de la audiencia provincial Ravensburg en Baden-Württemberg

8. bajo el numero 910 a

9. Sello 10. Firma

Firma

Presidente de la audiencia provincial

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY 11 P 8:30
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

LUEGO DE LA APOSTILLA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

49

Sandra Reising M.
SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº. 0310

P 2867

Dirkzwager advocaten & notarissen N.V.
RT - 20110012 / 42

AUTHENTICATION OF SIGNATURE

The person referred to hereinafter ("the Principal") has instructed me, civil-law notary, to establish the identity and to authenticate the signature of the Principal, this as referred to in Article 52 paragraph 2 of the Netherlands Notaries Act.

The identity of the Principal has been established by me, civil-law notary, by means of the identification document referred to hereinafter. As appears from the Verification Information System the aforesaid identification document has not been reported missing or lost, and a print of the screen of the aforesaid System has been attached to the present Authentication. A copy of the identification document has been attached to the present Authentication.

On the attached document the signature has been placed by:
Geert Jan Sterk, born in Enkhuizen (the Netherlands) on the 2th day of October 1954, whom has identified himself with his passport number NW44FF342, valid until the 4th day of March 2013, Stadhouderslaan 38, 3583 Jj Utrecht, the Netherlands.

By signing this Authentication, I, civil-law notary, confirm the authenticity of the signature of the Principal. The relevance of this Authentication is strictly restricted to the identification of the Principal and the declaration concerning the authenticity of the signature. No opinion is given concerning the contents and other aspects of the attached document or concerning the authority, power and/or competence of the Principal.

This Authentication belongs to the document that has been attached thereto, and my official notarial seal has been placed thereon.

My official notarial seal has been placed on the page on which the Principal has placed his signature and on this Authentication, or the relief of that official notarial seal is perceptible thereon.

Nijmegen, the 11th day April 2011.

50

Johannes Petrus Wilhelmus Victor Hopmans LL.M.,
civil-law notary practising in Nijmegen (the Netherlands)





A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
   This public document
2. has been signed by **J.P.W.V. Hopmans**

3. acting in the capacity of notary at **Nijmegen**
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at Arnhem 6. on 12 April 2011
7. by the clerk of the court ~~(Rechtbank)~~
8. no. **11/517**
9. ~~Seal/Stamp~~: 10. Signature:
   S.R. Nolten



Bylage B

1590COPCT01

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de:
declara(n) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **Nycomed GmbH**, una compañía constituida y existente bajo las leyes de Alemania, domiciliada en 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Alemania, correspondiente al expediente No. ..... >., en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of:

NOVEL PYRAZOLONE-DERIVATIVES AND THEIR USE AS PD4 INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **Nycomed GmbH**, a company incorporated and existing in conformity with the laws of Germany, domiciled at 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Germany, corresponding to file No. .....>, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Imre SCHLEMMINGER
domiciled at **Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz** Germany Date

Beate SCHMIDT
domiciled at **Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach,** Germany Date

Dieter FLOCKERZI
domiciled at **Ackerweg 26, 78476 Allensbach,** Germany Date

Hermann TENOR
domiciled at **Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell,** Germany Date

51

Christof ZITT
domiciled at **Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz,** Germany Date

Armin HATZELMANN
domiciled at **Alter Wall 3, 78467 Konstanz,** Germany Date

Degenhard MARX
domiciled at **Obere Reute 15, 78345 Moos,** Germany Date

Clemens BRAUN
domiciled at **Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz,** Germany Date

Raimund KÜLZER
domiciled at **Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz,** Germany Date

Anke HEUSER
domiciled at **Hofweg 8, 22085 Hamburg,** Germany Date

Hans-Peter KLEY
domiciled at **Hafnerstr. 12, 78476 Allensbach,** Germany Date

Geert Jan STERK
domiciled at **Stadhouderslaan 38, 3583 JJ UTRECHT,** Netherlands Date 11-04-2011

[redacted]

GELDIG VOOR ALLE LANDEN

Valid for all countries / Valable pour tous les pays

OPMERKINGEN VAN BEVOEGDE INSTANTIES

Page reserved for issuing authorities / Page réservée aux autorités compétentes pour délivrer le passeport (14)

[redacted]

PASPOORT / PASSPORT / PASSEPORT — KONINKRIJK DER NEDERLANDEN / KINGDOM OF THE NETHERLANDS / ROYAUME DES PAYS-BAS



P NLD Nederlandse NW44FF342

Sterk

Geert Jan

02 OKT/OCT 1954 099456096

Enkhuizen M 1,87 m

04 MAA/MAR 2008 04 MAA/MAR 2013

Burgemeester van Utrecht

P<NLDSTERK<<GEERT<JAN<<<<<<<<<<<<<<<<<<<<<<

NW44FF3424NLD5410020M1303041099456096<<<<<86

5

Koninklijke Notariële Beroepsorganisatie

VIS

Toetsingsgegevens

Referentie	ww
Debiteurnummer	101516
Verzenddatum	11-04-2011
Verzendtijd	09:38

Documentgegevens

Document type	Nederlands en buitenlands PASPOORT en EUROPESE identiteitskaart
Land van uitgifte	Nederland
Document nummer	nw44ff342

Resultaat toetsing

Status	het document staat NIET als vermist geregistreerd

54

RT 20110012 / 42

AUTENTICACIÓN DE FIRMA

La persona a la cual este documento se refiere de ahora en adelante ("el Principal") me ha dado instrucciones, como Notario de asuntos civiles, para establecer la identidad y autenticar la firma del Principal, conforme se indica en el Artículo 52, parágrafo 2 de la Ley Notarial de los Países Bajos.

La identidad del Principal ha sido establecida por mí, como Notario de Asuntos Civiles, por medio del documento de identificación mencionado más adelante. Conforme se desprende del Sistema de Verificación de Información, el documento de identificación antedicho no ha sido reportado como extraviado o perdido y se ha adjuntado una impresión de pantalla del antedicho sistema a la presente Autenticación. Copia del documento de identificación también se ha adjuntado a la presente Autenticación.

En el documento adjunto la firma ha sido colocada por:
Geert Jan Sterk, nacido en Enkhuizen (Países Bajos) el día 2 de octubre de 1954, quien se ha identificado con su pasaporte No. NW44FF342, válido hasta el 4 de marzo de 2013, Stadhouderslaan 38, 3583 Jj Utrecht, Países Bajos.

55

Al firmar esta Autenticación, yo, notario de asuntos civiles, confirmo la autenticidad de la firma del Principal. El alcance de esta Autenticación se restringe estrictamente a la identificación del Principal y la declaración concerniente a la

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1998

autenticidad de la firma. No se da ninguna opinión con respecto al contenido y otros aspectos del documento adjunto o con respecto a la autoridad, cargo y/o competencia del Principal.

Esta Autenticación pertenece al documento que se ha adjuntado al presente y se ha colocado en él mi sello notarial.

Mi sello notarial oficial ha sido puesto tanto en la página en la cual el Principal ha firmado como en esta Autenticación, o el relieve de ese sello notarial oficial es perceptible sobre ésta.

Nijmegen, el día 11 de abril de 2011

Johannes Petrus Wilhelmus Victor Hopmans LL.M.,
Notario de asuntos civiles que ejerce en Nijmegen (Países Bajos).
Hay un sello redondo.

Hay una fotocopia adjunta del pasaporte del señor Geert Jan Sterk escrito en Holandés.

Apostilla adjunta:

56

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País:	Países Bajos

El presente documento público

2. Ha sido firmado por:	J. P.W.V. Hopmans
3. Actuando en calidad de:	Notario en Nijmegen
4. Lleva el sello/estampilla de:	Dicho Notario

Certificado

5. En:	Arnhem
6. El:	12 de abril de 2011
7. Por:	El Secretario de la Corte (Rechtbank)
8. Bajo el No.:	11/517
9. Sello / estampilla:	Hay 3 sellos de la Corte de Arnhem
10. Firma:	(Firmado)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY 11 P 8:31
OFICINA DE LEGALIZACIONES BOGOTÁ, D.C.

"FIN DE LA TRADUCCIÓN"

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

LA PRESENTE APOSTILLA RECIBE EL DOCUMENTO QUE ENMARCA LAS FUNCIONES INDICADAS.

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "Autenticación de firma -Apostilla de Países Bajos"
Fecha: 7 de mayo de 2011
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99-18 Of. 411, Bogotá. D.C.
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: treseser1@yahoo.com
Traducción # 16-218

5X

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

RESUMEN:

Los compuestos de fórmula (I) en donde R1 representan un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) o (c) R10 es 1-3C-alquilo y R11 es 1-3C alquilo, o R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros unido al espiro, A es C(O) o S(O)2 y R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo sustituido con R13, R14, R15 y R16, piridinilo sustituido con R17 o R18, naftalenilo sustituido con R19 o R20, quinolinilo sustituido con R21 o indolilo sustituido con R22, son inhibidores novedosos y efectivos de fosfodiesterasa tipo 4.

58

DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRAZOLONA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PD4

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de pirazolona, que son usados en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

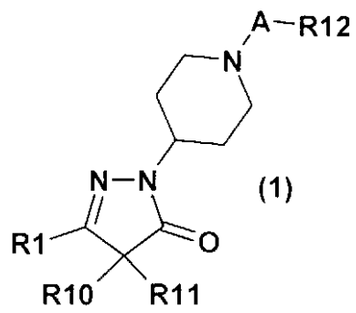
Antecedentes técnicos conocidos

En la Solicitud de Patente Internacional WO98/31674 se describen compuestos de ftalazinona como inhibidores de PDE4. En las Solicitudes de Patente Internacionales WO02/064584, WO02/085906, WO2004/017974, WO2004/018449, WO2004/018451, WO2004/018457, WO2005/075456 y WO2005/075457 se describen compuestos de ftalazinona o piridazinona con un substituyente de piperidinilo como inhibidores de PDE4. En la Solicitud de Patente Europea EP0126651 se describen 2,4-dihidro-5-[fenil (substituido)]-4,4-3H-pirazol disubstituido-3-onas y 2,4-dihidro-5-[fenil (substituido)]-4,4-3H-pirazol disubstituido-3-tionas para el uso como agentes cardiotónicos y antihipertensivos. En la USP2903460 se describen compuestos de pirazolona con un substituyente de piperidinilo como compuestos analgéticos y antipiréticos. En la Solicitud de Patente Internacional WO2008138939 se describen compuestos de pirazolona con un substituyente piperidinilo como inhibidores de PDE4. En la Solicitud de Patente Internacional WO2008156102 se describen compuestos que tienen un núcleo estructural de pirazolona unido a un sistema anular heterocíclico fusionado como inhibidores de PDE3/4.

Descripción de la invención

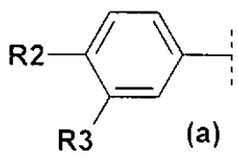
Se ha encontrado ahora que los compuestos de pirazolona, descritos con mayor detalle más abajo, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

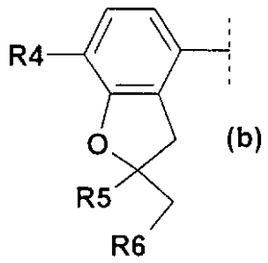
La invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 5a

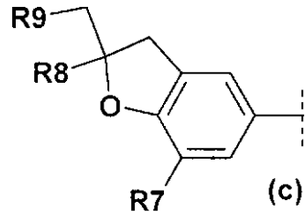


donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)







donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos

60

de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O) o $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20, quinolinilo substituido por R21 ó indolilo substituido por R22,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi (C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o

61

morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

R19 es halógeno, hidroxi, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, amino ó mono- ó di-alquil-(C1-4)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-4 o alcoxi-C1-4,

R21 es alquilo-C1-4,

R22 es alquilo-C1-4,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

Alquilo-C1-4 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Alquilo-C1-3 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos son propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Alquilo-C1-2 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos son etilo y metilo.

Alcoxi-C1-4 es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono que pueden mencionarse en este contexto son, por ejemplo, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

Alcoxi-C1-2 es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos son etoxi y metoxi.

Alcoxi-C1-4 que está completamente o predominantemente substituído por flúor es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi y en particular 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi,

62

trifluorometoxi y difluorometoxi, estando preferido el radical trifluorometoxi. "Predominantemente" significa en este contexto que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi-C1-4 están reemplazados por átomos de flúor.

Alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor es, por ejemplo, el radical perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, estando preferido el radical difluorometoxi. "Predominantemente" significa en este contexto que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi-C1-2 están reemplazados por átomos de flúor.

Un grupo alquil-C1-4-carbonilamino es, por ejemplo, el grupo propionilamino [$C_3H_7C(O)NH$-] y el grupo acetilamino [$CH_3C(O)NH$-].

Alquil-C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al cual está ligado uno de los grupos alquilo-C1-4 arriba mencionados. Un ejemplo es el grupo acetilo [$CH_3C(O)$-].

Grupos alquil-C1-4-carboniloxi contienen, además del átomo de oxígeno, uno de los grupos alquil-C1-4-carbonilo arriba mencionados. Un ejemplo es el grupo acetoxi [$CH_3C(O)$-O-].

Alcoxi-C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al cual está ligado uno de los grupos alcoxi-C1-4 arriba mencionados. Ejemplos son el grupo metoxicarbonilo [CH_3O-C(O)-] y el grupo extoxicarbonilo [CH_3CH_2O-C(O)-].

Alcoxi-C1-4-carbonil-alcoxi-C1-4 es un grupo alcoxi-C1-4 al cual está ligado uno de los grupos alcoxi-C1-4-carbonilo arriba mencionado. Ejemplos son el grupo etoxicarbonilmetoxi [CH_3-CH_2-O-C(O)-CH_2-O-] y el grupo metoxicarbonilmetoxi [CH_3O-C(O)-CH_2-O-].

Aminocarbonil-alcoxi-C1-4 es un grupo alcoxi-C1-4 al cual está ligado un grupo aminocarbonilo. Un ejemplo es

63

aminocarbonilmetoxi [H_2N-C(O)-CH_2-O-].

Los radicales mono- o di-alquil-C1-4-amino contienen, además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo-C1-4 arriba mencionados. Son preferidos los radicales di-alquil-C1-4-amino, especialmente los radicales dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

Mono- ó di-alquil-C1-4-aminocarbonilo es un grupo carbonilo al cual está ligado uno de los grupos mono- ó di-alquil-C1-4-amino arriba mencionados. Ejemplos son el grupo metilaminocarbonilo y el grupo dimetilaminocarbonilo.

Cicloalcoxi-C3-7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi ó cicloheptiloxi.

Cicloalcoxi-C3-5 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi ó ciclopentiloxi.

Cicloalquil-C3-7-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi o cicloheptilmetoxi.

Cicloalquil-C3-5-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi ó ciclopentilmetoxi.

Halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos flúor, cloro y bromo.

Como anillos hidrocarbonados de 5 o 6 miembros ligados en spiro pueden mencionarse el anillo ciclopentano y el anillo ciclohexano.

Como anillos hidrocarbonados de 3, 4, 5 o 6 miembros ligados en spiro pueden mencionarse los anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

Radicales fenilo substituidos por R13, R14, R15 y R16 típicos que pueden mencionarse son 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-4-

64

fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-tert-butilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2-cyclopentyloxifenilo, 5-tert-butoxi-2-metilfenilo, 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, 5-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 5-cyclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 3-cyclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenilo, 2-fluoro-5-hydroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxyfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 5-benziloxi-2-clorofenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 2-cloro-5-(etoxicarbonilmetoxi)fenilo, 2-metil-5-(etoxicarbonilmetoxi)fenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-aminofenil, 3-dimetilaminofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benziloxi-2-metilfenil, 5[(2,6-dichlorobenicil)oxi]-2-metilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, 4-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 2-(hidroxicarbonil)fenilo, 3-(hidroxicarbonil)fenilo, 2-(metoxicarbonil)fenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo y 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo.

Radicales piridinilo substituidos por R17 y R18 típicos que pueden mencionarse son 3-metilpiridin-2-ilo, 4-

65

(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo y 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo.

Radicales naftalenilo substituidos por R19 y R20 típicos que pueden mencionarse son 1-bromonaftalen-2-ilo, 8-bromo-naftalen-1-ilo, 1-metoxinaftalen-2-ilo, 2-metoxinaftalen-1-ilo, 2-metilnaftalen-1-ilo, 3-metoxinaftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-1-ilo, 4-dimetilamino-naftalen-1-ilo y 4,7-dimetoxi-naftalen-2-ilo.

Un radical quinolinilo substituido por R21 típico que puede mencionarse es 4-metil-quinolin-2-ilo.

Radicales indolilo substituidos por R22 típicos que pueden mencionarse son 1-metil-1H-indol-4-ilo y 1-metil-1H-indol-5-ilo.

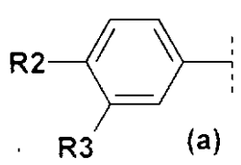
Debe enterderse que el radical piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo o indolilo está ligado al grupo carbonilo o sulfonilo a través de un átomo de carbono del anillo. Por lo tanto, piridinilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. Quinolinilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo. Isoquinolinilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo o isoquinolin-8-ilo. Quinoxalinilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo o quinoxalin-6-ilo. 1,6-naftiridinilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a 1,6-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-3-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo,

66

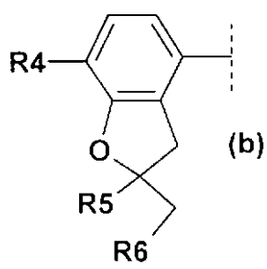
1,6-naftiridin-7-ilo o 1,6-naftiridin-8-ilo. 1,8-naftiridinilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo o 1,8-naftiridin-4-ilo. Indolilo se refiere, siempre que no se indique de otro modo, a indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo o indol-7-ilo.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

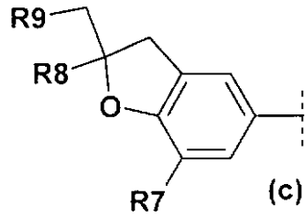
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

67

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O) o $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18.

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

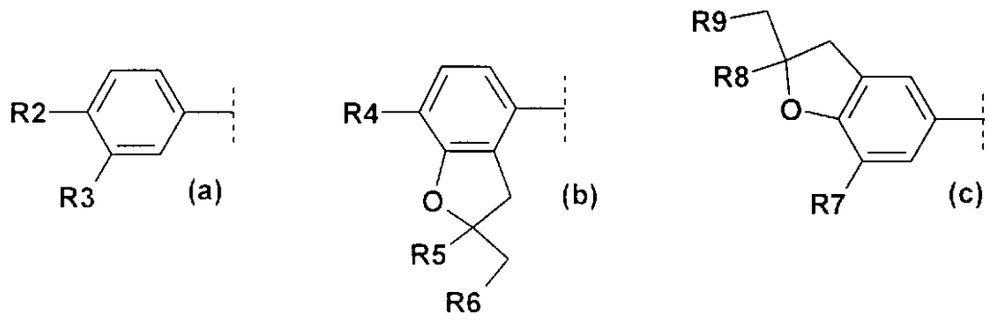
R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4, o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro, 69

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20, quinolinilo substituido por R21 ó indolilo substituido por R22,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, , 2,6-diclorobenciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

R19 es halógeno, hidroxi, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, amino ó mono- ó di-alquil-(C1-4)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-4 o alcoxi-C1-4,

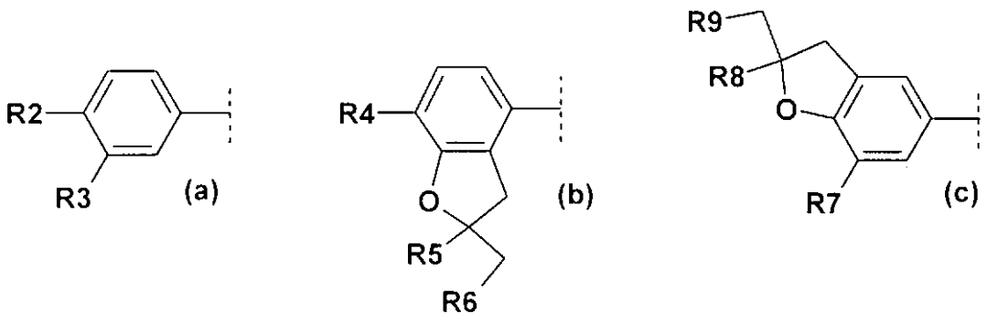
R21 es alquilo-C1-4,

R22 es alquilo-C1-4,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18.

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

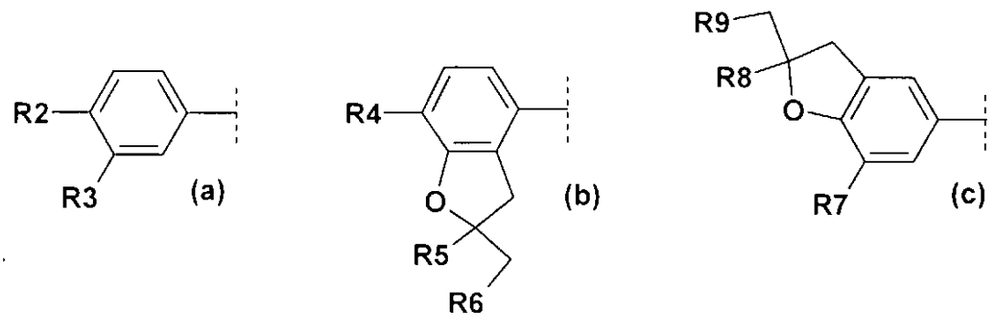
R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

72

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4, o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo

hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20, quinolinilo substituido por R21 ó indolilo substituido por R22,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, , 2,6-diclorobenciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

R19 es halógeno, hidroxi, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, amino ó mono- ó di-alquil-(C1-4)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-4 o alcoxi-C1-4,

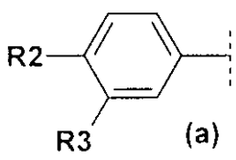
R21 es alquilo-C1-4,

R22 es alquilo-C1-4,

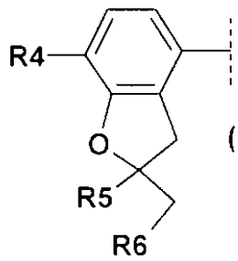
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

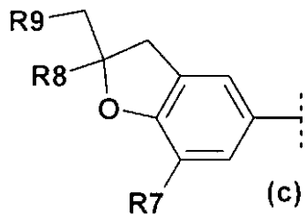
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o

75

predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18.

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-

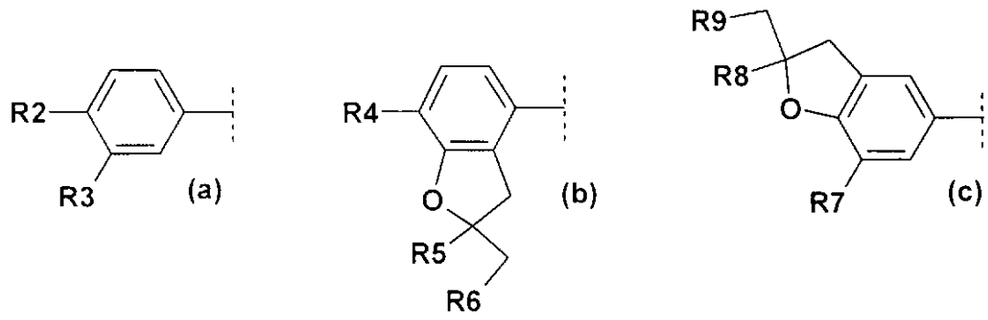
76

4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2 o cicloalquil-C3-5-metoxi,

R4 es alcoxi-C1-2,

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-2 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20, quinolinilo substituido por R21 ó indolilo substituido por R22,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonil-alcoxi-C1-4, alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ó alcoxi(C1-4)carbonilo,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

R19 es halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4 ó di-alquil(C1-2)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-4 o alcoxi-C1-4,

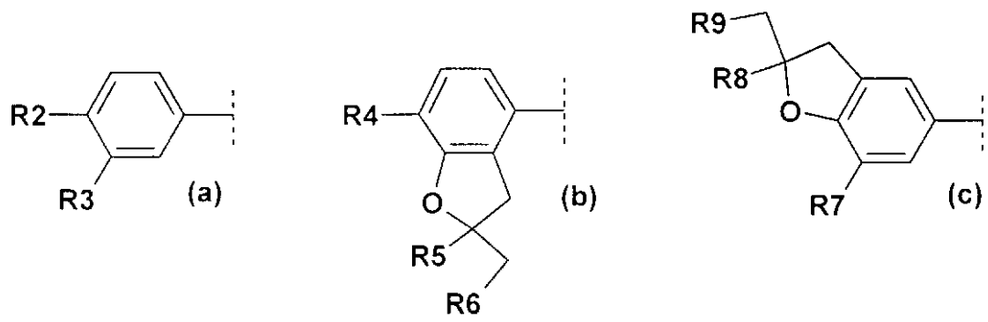
R21 es alquilo-C1-4,

R22 es alquilo-C1-4,

78

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es alcoxi-C1-2,

R3 es alcoxi-C1-2 o cicloalquil-C3-5-metoxi,

R4 es alcoxi-C1-2,

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-2 y

R11 es alquilo-C1-2,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

79

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18.

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonil-alcoxi-C1-4, alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ó alcoxi(C1-4)carbonilo,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

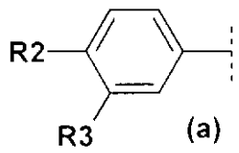
R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

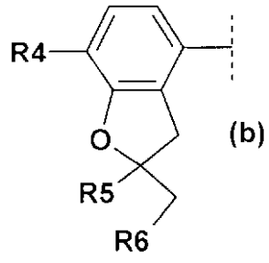
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

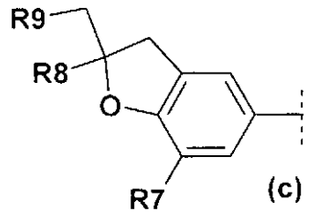
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2 o cicloalquil-C3-5-metoxi,

R4 es alcoxi-C1-2,

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-2 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20, quinolinilo substituido por R21 ó indolilo substituido por R22,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor,

81

cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonil-alcoxi-C1-4, alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ó alcoxi(C1-4)carbonilo,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

R19 es halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4 ó di-alquil(C1-2)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-4 o alcoxi-C1-4,

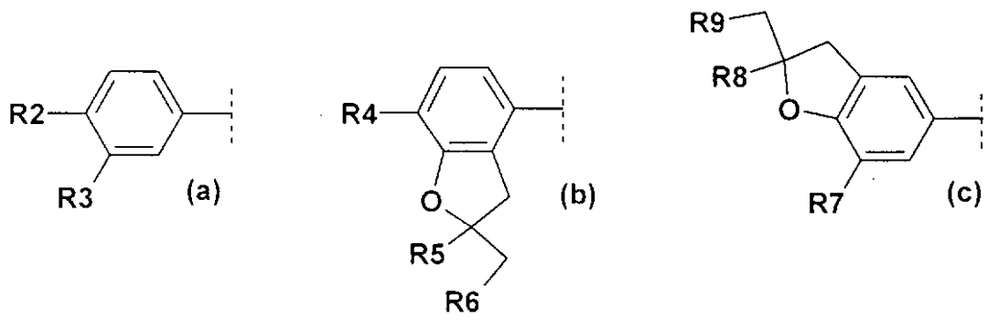
R21 es alquilo-C1-4,

R22 es alquilo-C1-4,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es alcoxi-C1-2;

82

R3 es alcoxi-C1-2 o cicloalquil-C3-5-metoxi,

R4 es alcoxi-C1-2;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-2 y

R11 es alquilo-C1-2,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonil-alcoxi-C1-4, alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilo-C1-4, alcoxi-

83

C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ó alcoxi(C1-4)carbonilo,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

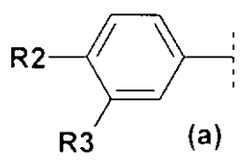
R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

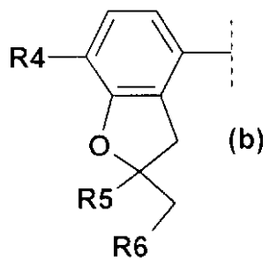
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

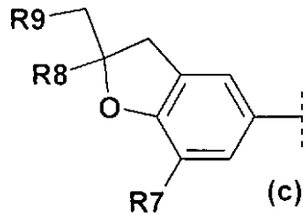
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R3 es metoxi, etoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R7 es metoxi

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo o etilo,

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20 ó quinolinilo substituido por R21, donde

R13 es flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, benciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, amino, di-alquil-C1-2-amino, aminocarbonilmetoxi, alquil-C1-2-carbonilamino, alquil-C1-2-carboniloxi, alcoxi-C1-2-carbonilo o alcoxi-C1-2-carbonilmetoxi,

R14 es hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo-C1-2, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

R15 es hidrógeno, cloro o alquilo-C1-2,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

R17 es flúor, cloro, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-2, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, flúor, alquilo-C1-2 ó alcoxi-C1-2,

R19 es bromo, alquilo-C1-2, alcoxi-C1-2, di-alquil(C1-2)amino,

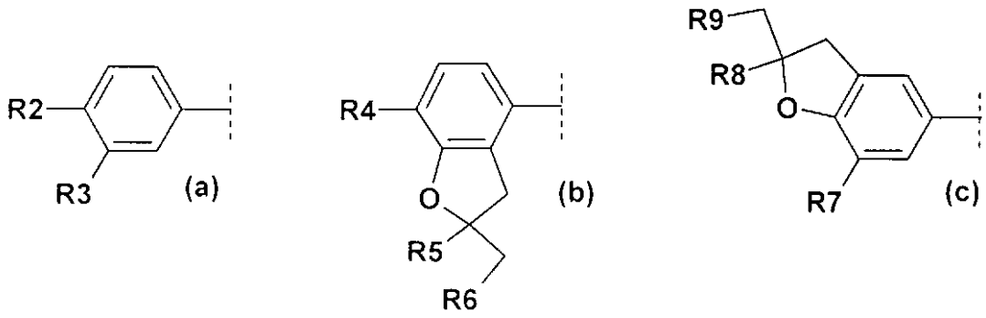
R20 es hidrógeno, alquilo-C1-2 o alcoxi-C1-2,

R21 es alquilo-C1-2,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

65

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18,

donde

R13 es flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, benciloxi, amino, aminocarbonilmetoxi, alquil-C1-2-carbonilamino, alquil-C1-2-carboniloxi, alcoxi-C1-2-carbonilo o alcoxi-C1-2-carbonilmetoxi,

86

R14 es hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo-C1-2, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

R15 es hidrógeno, cloro o alquilo-C1-2,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

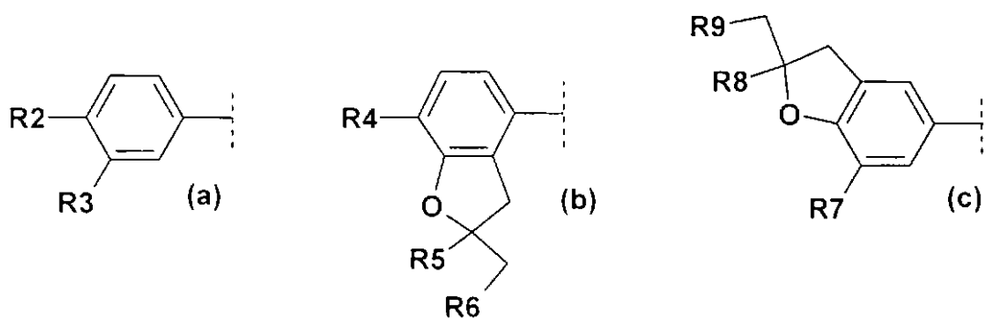
R17 es flúor, cloro, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-2, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, flúor, alquilo-C1-2 ó alcoxi-C1-2,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R3 es metoxi, etoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R7 es metoxi

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo o etilo,

87

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es C(O),

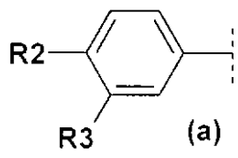
R12 es fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 3-(acetiloxi)fenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 2-metil-4-hidroxifenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-ciclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 5-isopropoxi-2-clorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 5-tert-butoxi-2-metilfenilo, 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, 5-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-clorofenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-(2,6-diclorobencil)oxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 1-bromo-naftalen-1-ilo, 8-bromo-naftalen-1-ilo, 2-metil-naftalen-1-ilo, 6-hidroxi-naftalen-1-ilo, 1-metoxi-napftalen-2-ilo, 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 3-metoxi-naftalen-2-ilo, 4,7-dimetoxi-naftalen-2-ilo, 4-(dimetilamino)-naftalen-1-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo,

88

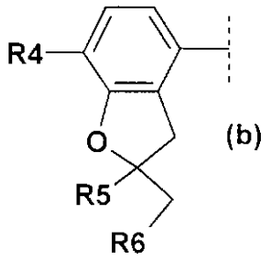
2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, 4-metil-quinolin-2-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

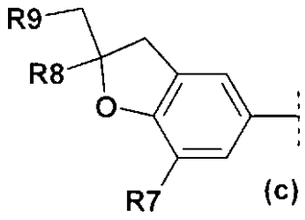
En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

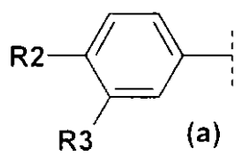
89

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo;

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



(a)

donde

R2 es metoxi, etoxi o difluorometoxi,

90

R3 es metoxi, etoxi o ciclopropilmetoxi,

R10 es metilo o etilo,

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es C(O),

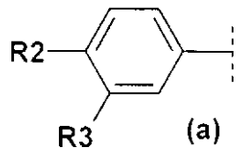
R12 es fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 3-(acetiloxi)fenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 2-metil-4-hidroxifenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-ciclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 5-isopropoxi-2-clorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 5-tert-butoxi-2-metilfenilo, 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, 5-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-clorofenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-(2,6-diclorobencil)oxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 1-bromo-naftalen-1-ilo, 8-bromo-naftalen-1-ilo, 2-metil-naftalen-1-ilo, 6-hidroxi-naftalen-1-ilo, 1-metoxi-naftalen-2-ilo, 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 3- 91

metoxi-naftalen-2-ilo, 4,7-dimetoxi-naftalen-2-ilo o 4-(dimetilamino)-naftalen-1-ilo,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



(a)

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo o naftalen-1-ilo,

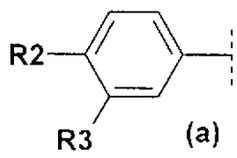
o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a

92

un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

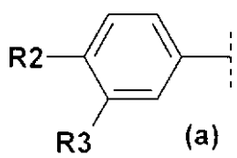
A es C(O),

R12 es 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo o 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo,

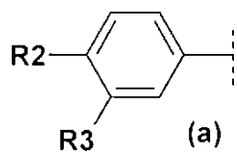
93

quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, 4-metil-quinolin-2-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo;

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



(a)

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

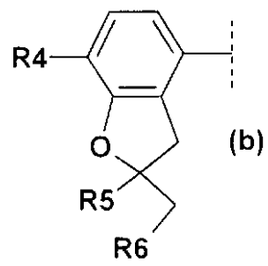
R12 es quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo;

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (b)

94



donde

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

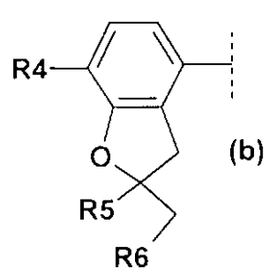
R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es 2-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, 5-trifluorometoxi-2-metilfenilo, o 2-(metilcarboniloxi)fenilo, o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b)



95

donde

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R10 es metilo,

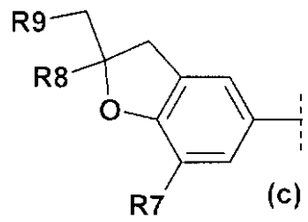
R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo o 2-(metilcarboniloxi)fenilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c)



donde

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

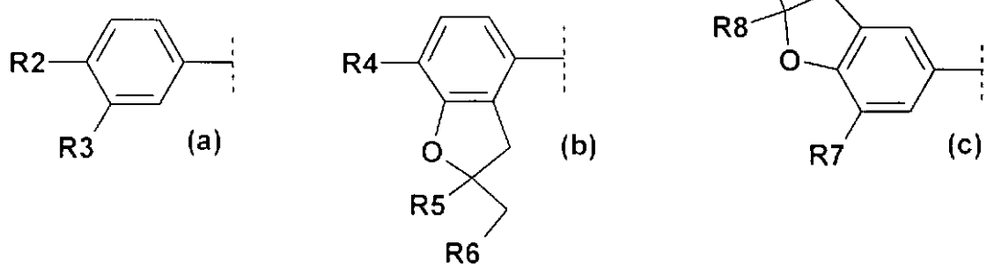
R12 es 5-(benciloxi)-2-metilfenilo o 5-hidroxi-2-metilfenilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)

96



donde

R2 es metoxi o difluorometoxi,

R3 es metoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo o etilo,

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, quinolinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o indolilo substituido por R22,

donde

R13 es flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-2-carbonilo, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

97

R14 es hidrógeno, cloro, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-2, ó alcoxi-C1-2-carbonilo;

R15 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

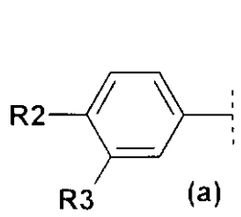
R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

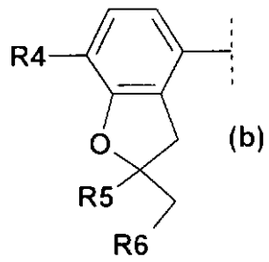
R22 es alquilo-C1-2,

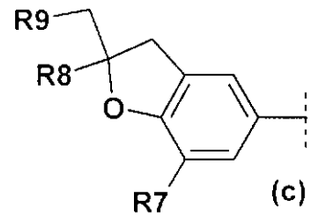
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)







donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

98

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, quinolinilo, o fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16,

donde

R13 es flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-2-carbonilo, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

R14 es hidrógeno, cloro, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-2, ó alcoxi-C1-2-carbonilo;

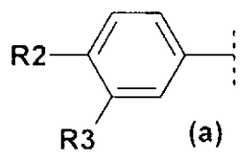
R15 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

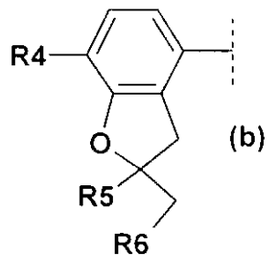
o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

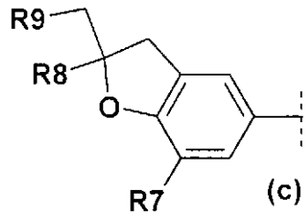
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

99

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo y

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

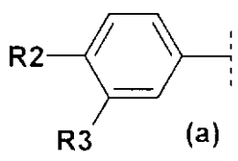
A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 1-metil-1H-indol-4-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo o quinolin-8-ilo,

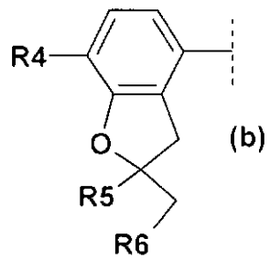
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

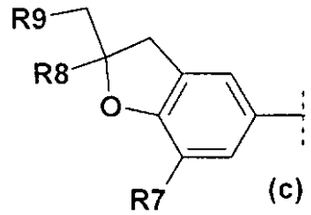
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

100

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

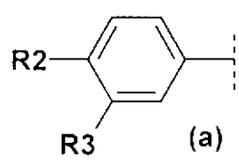
A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo o quinolin-8-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



(a)

donde

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi,

101

R10 es metilo y

R11 es metilo, etilo o propilo,

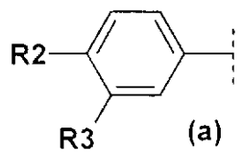
ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo ó naftalen-2-ilo,

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a)



(a)

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

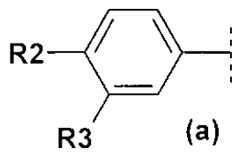
A es $S(O)_2$, y

102

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo ó naftalen-2-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a)



donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R7 es metilo,

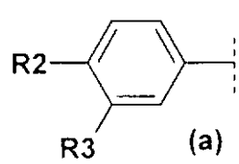
R8 es metilo,

A es $S(O)_2$,

R12 es 1-metil-1H-indol-4-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo o quinolin-8-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a)



103

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R7 es metilo,

R8 es metilo,

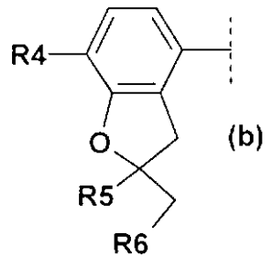
A es $S(O)_2$,

R12 es quinolin-8-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (b)



donde

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R10 es metilo,

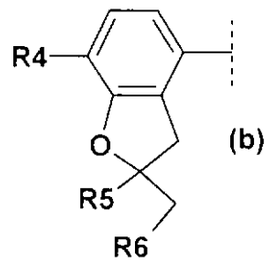
R11 es metilo,

A es $S(O)_2$, y

R12 es 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 3-metilfenilo o naftalen-2-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b)

104



donde

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R10 es metilo,

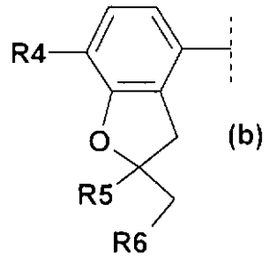
R11 es metilo,

A es $S(O)_2$, y

R12 es 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo o naftalen-2-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (b)



donde

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

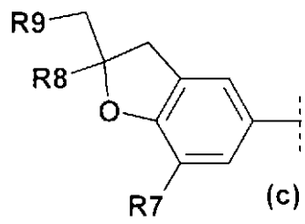
A es $S(O)_2$, y

R12 es 1-metil-1H-indol-4-ilo o quinolín-8-ilo,

o una sal del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a

un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c)



donde

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es $S(O)_2$, y

R12 es 3-metilfenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a) y R2, R3, R10, R11, A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a) R2 es metoxi, R3 es metoxi y R10, R11, A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R10 es metilo, R11 es metilo y R2, R3, A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R2 es metoxi, R3 es metoxi, R10 es metilo, R11 es metilo y A y R12 son los

106

arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 2-bromofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo o naftalen-1-ilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 2-bromofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo o naftalen-1-ilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo o 2-(metoxicarbonil)fenilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a) R12 es 2-hidroxifenilo o 3-metoxifenilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2,4,6-triisofenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo o 2-

(metoxicarbonil)fenilo, A es $S(O)_2$ y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 3-metilfenilo, 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo, A es C(O) y R2, R3, R10, y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 3-metilfenilo, A es $S(O)_2$ y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-bromofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-clorofenilo o 2,3-difluorofenilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-bromofenilo, 2-clorofenilo o 2,3-difluorofenilo A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a

un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2,3-diclorofenilo, A es S(O)$_2$ y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 5-hidroxi-2-metilfenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 2,6-dimetoxifenilo o 2,5-dimetilfenilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 5-hidroxi-2-metilfenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 2,6-dimetoxifenilo o 2,5-dimetilfenilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es naftalen-1-ilo, 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 4,7-dimetoxi-naftalen-2-ilo o 8-bromo-naftalen-1-ilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es naftalen-1-ilo, 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 4,7-dimetoxi-naftalen-2-ilo o 8-bromo-naftalen-1-ilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

109

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metoxifenilo o 2-etilfenilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 3-clorofenilo, 2-metoxifenilo o 2-etilfenilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo ó 2-clorofenilo y A es $S(O)_2$ y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 5-ciclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 5-[(2,6-diclorobencil)oxi]-2-metilfenilo o 5-difluorometoxi-2-metilfenilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 5-ciclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 5-[(2,6-diclorobencil)oxi]-2-metilfenilo ó 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es naftalen-1-ilo ó 2-metil-naftalen-1-ilo, y R2, R3, R10, R11 y A

son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es 2-metil-naftalen-1-ilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a), R12 es naftalen-1-ilo, A es $S(O)_2$ y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a) R12 es 1H-indol-6-ilo y R2, R3, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (a) y R12 es 1H-indol-6-ilo, A es C(O) y R2, R3, R10 y R11 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b) y R4, R5, R6, R10, R11, A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno y R10, R11, A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a

un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R10 es metilo, R11 es metilo y R4, R5, R6, A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo y A y R12 son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R12 es 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 2-bromofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo o naftalen-1-ilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 2-bromofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo o naftalen-1-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R12 es 2-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo o 2-(metoxicarbonil)fenilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi,

R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 2-hidroxifenilo o 3-metoxifenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es $S(O)_2$ y R12 es 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo o 2-(metoxicarbonil)fenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R12 es 3-metilfenilo, 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es $S(O)_2$ y R12 es 3-metilfenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R12 es 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo ó 2,5-dimetilfenilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a

un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo o 2,5-dimetilfenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R12 es 2-metil-5-difluorometoxifenilo, 5-(benciloxi)-2-metilfenilo o 5-hidroxi-2-metilfenilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 2-metil-5-difluorometoxifenilo, 5-(benciloxi)-2-metilfenilo o 5-hidroxi-2-metilfenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b) R12 es 1-metil-1H-indol-4-ilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es S(O)$_2$ y R12 es 1-metil-1H-indol-4-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b) R12 es 2-metilcarboniloxifenilo, 2-hidroxifenilo o 3-metilfenilo y R4,

R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 2-metilcarboniloxifenilo ó 2-hidroxifenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es $S(O)_2$ y R12 es 3-metilfenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b) R12 es quinolin-8-ilo y R4, R5, R6, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es $S(O)_2$ y R12 es quinolin-8-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R12 es 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 2-bromofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo o naftalen-1-ilo y R7, R8, R9, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R7 es metoxi, R8 es metilo, R9 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A

115

es C(O) y R12 es 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 2-bromofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo o naftalen-1-ilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R12 es 2-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo o 2-(metoxicarbonil)fenilo y R7, R8, R9, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R7 es metoxi, R8 es metilo, R9 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 2-hidroxifenilo o 3-metoxifenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R7 es metoxi, R8 es metilo, R9 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es $S(O)_2$ y R12 es 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo o 2-(metoxicarbonil)fenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R12 es 3-metilfenilo, 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo y R7, R8, R9, R10, R11 y A son los arriba definidos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R7 es metoxi, R8 es metilo, R9 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es C(O) y R12 es 3-etoxifenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-

hidroxi-2-metilfenilo o 2-ciclopentiloxifenilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, donde R1 representa un derivado definido de fórmula (c), R7 es metoxi, R8 es metilo, R9 es hidrógeno, R10 es metilo, R11 es metilo, A es $S(O)_2$ y R12 es 3-metilfenilo.

Debe quedar entendido que la invención cubre todas las combinaciones de grupos substituyentes anteriormente referidos. En particular, la invención cubre todas las combinaciones de los grupos preferidos descritos en ésta.

Las sales de los compuestos de fórmula 1 o las sales de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 incluyen todas las sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en preparaciones farmacéuticas.

Ejemplos de sales de adición con ácidos incluyen, pero no están limitados a, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, lactatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartaratos, estearatos, benzensulfonatos (besilatos), toluensulfonatos (tosilatos), metansulfonatos (mesilatos), laurilsulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, lactobionatos, galactaratos, piroglutamatos, embonatos y ascorbatos.

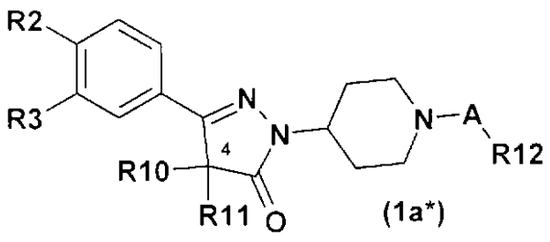
Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no están limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, megluminio y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y particularmente sales solubles en agua.

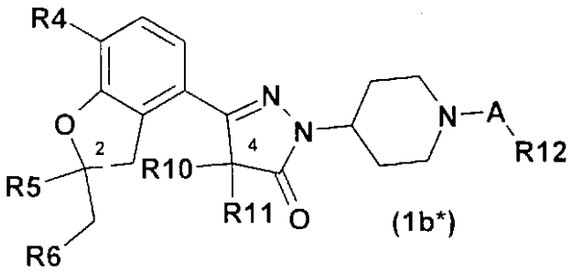
Los compuestos, las sales, los estereoisómeros o las sales de los estereoisómeros de acuerdo con la invención pueden contener, por ejemplo, cuando son aislados en forma cristalina, cantidades variadas de solventes. Por lo tanto, el alcance de la invención incluye todos los solvatos de los compuestos, las sales, los estereoisómeros o las sales de los estereoisómeros de acuerdo con la invención. Los hidratos son un ejemplo preferido de dichos solvatos.

Los compuestos de fórmula 1 y las sales de los mismos incluyen estereoisómeros. En el caso de que R10 y R11 representan grupos diferentes y/o R5 y $-CH_2R6$, respectivamente R8 y $-CH_2R9$, representan grupos diferentes, los compuestos de formula 1 o las sales de los mismos tienen uno o dos centros estereogénicos. Cada uno de dichos centros estereogénicos puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (de acuerdo con Cahn, Ingold y Prelog).

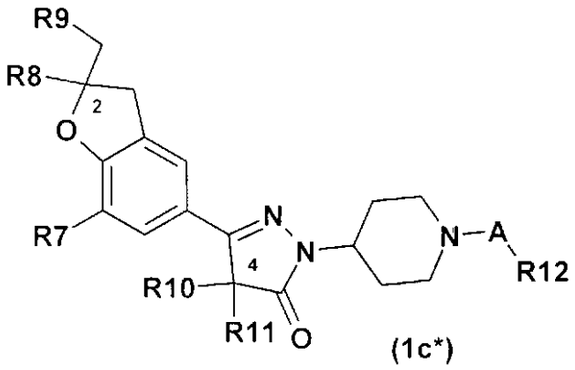
Por lo tanto, los estereoisómeros (4R) y (4S) en el caso de un compuesto de fórmula 1a*, los estereoisómeros (2R), (2S), (4R), (4S), (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) y (2S, 4S) en el caso de un compuesto de fórmula 1b* y los estereoisómeros (2R), (2S), (4R), (4S), (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) y (2S, 4S) en el caso de un compuesto de fórmula 1c*



(1a*)



(1b*)



(1c*)

son parte de la invención (los números se refieren a los átomos indicados en las fórmulas 1a*, 1b* y 1c*).

La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros arriba mencionados, independientemente de su proporción, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos de fórmula 1, las sales de los mismos, los estereoisómeros de los mismos o las sales de los últimos pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfas), que se encuentran dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse como sigue.

Como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1, donde R1, R10, R11, A y R12 tienen los

significados arriba mencionados, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 2, donde X es halógeno, preferentemente cloro, y A y R12 tienen los significados arriba mencionados, en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidin-2-ona, preferentemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina y preferentemente a temperatura ambiente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula 1, donde R1, R10, R11, A y R12 tienen los significados arriba mencionados, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 3, donde R12 tiene los significados arriba mencionados, utilizando métodos de copulación de amida estándar tales como, por ejemplo, el uso de sistemas de reactivos de copulación, anhidridos o ésteres activos según lo descrito en la literatura, por ejemplo en Chan Weng C. y White Peter D. 2000, Fmoc Solid Phase Synthesis: A Practical Approach, Oxford University Press.

Los compuestos de fórmula 4, donde R1, R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 5 con un derivado de piperidina activado en posición 4 y protegido en posición 1, tal como, por ejemplo, 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o 4-(metanesulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo en un solvente inerte, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o dioxano, en presencia de una base fuerte, tales como, por ejemplo, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, hidruro de sodio, y preferentemente a temperatura

120

elevada, tal como, por ejemplo, 80 a 150° C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula 4, donde R1, R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 6 con diclorhidrato de piperidin-4-ilhidrazina en un sistema solvente de metanol/agua, preferentemente a temperaturas elevadas, especialmente al punto de ebullición del sistema solvente utilizado.

Los compuestos de fórmula 5, donde R1, R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, pueden obtenerse haciendo reaccionar un éster del ácido β-oxobencenpropiónico α,α-disubstituido de fórmula 6 apropiadamente substituido con hidrato de hidrazina en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, un alcohol como etanol o metanol, preferentemente a temperatura elevada, especialmente al punto de ebullición del solvente utilizado. El éster del ácido β-oxobencenpropiónico α,α-disubstituido puede ser un éster alquílico-C1-4; particularmente se prefiere - según lo mostrado en el esquema de reacción 1 - el éster metílico.

Los compuestos de fórmula 6, donde R1, R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, pueden prepararse haciendo reaccionar un derivado de ácido benzóico activado de fórmula 8, donde R1 tiene los significados arriba mencionados, con un éster de fórmula 7, donde R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, eterdietílico, tolueno, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidin-2-ona, en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, litio-diisopropilamina, butil-litio o hidruro de sodio, a temperaturas bajas, preferentemente por debajo de -40° C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula 6, donde R1, R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, pueden

prepararse haciendo reaccionar un derivado de haluro de arilo de fórmula 10, donde R1 tiene los significados arriba mencionados, con un diester de fórmula 9, donde R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, con métodos que utilizan reactivos metálicos intermedios. Preferentemente, el derivado de bromuro de arilo de fórmula 10, donde R1 tiene los significados arriba mencionados, se convierte en el correspondiente reactivo de Grignard de acuerdo con métodos estándar. Luego, este reactivo de Grignard se hace reaccionar con el diéster de fórmula 9, donde R10 y R11 tienen los significados arriba mencionados, en un solvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico o tolueno, a bajas temperaturas, preferentemente por debajo de -40° C.

Esteres adecuados de fórmula 7 son, por ejemplo, 2-metilpropionato de metilo, 2-metilbutanoato de metilo, 2-etilbutanoato de metilo, 2-metilpentanoato de metilo y ciclopentancarboxilato de metilo.

Los ésteres de fórmula 7 están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por el arte.

Diésteres de fórmula 9 adecuados son, por ejemplo, dimatilmalonato de dimetilo, etil(metil)malonato de dimetilo, dimetilmalonato de dimetilo, metil(propil)malonato de dimetilo y ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo.

Los diésteres de fórmula 9 están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por el arte.

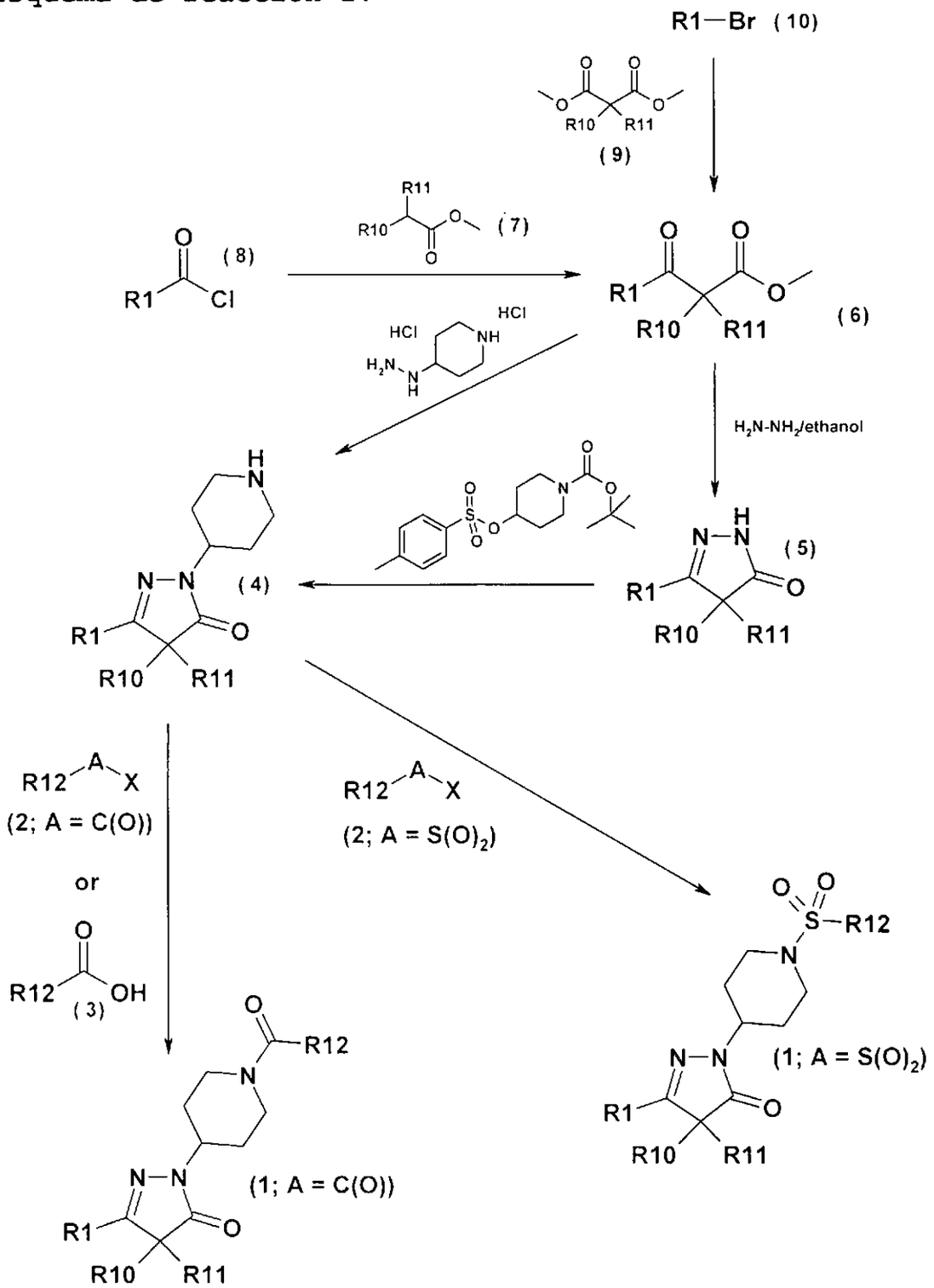
Los derivados de ácido benzóico activados de fórmula 8 pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO92/12961, WO94/02465, WO95/01338 y WO96/03399.

122

Los compuestos de fórmula 10 están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por el arte.

Una ruta de síntesis alternativa para los compuestos de fórmula 5 se describe en la Solicitud de Patente Europea EP0126651.

Esquema de reacción 1:



Los compuestos de fórmula 1 pueden convertirse en compuestos adicionales de fórmula 1 mediante métodos conocidos por el arte. Por ejemplo

- un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función éster de ácido carboxílico (por ejemplo, cuando R12 es 3-metoxicarbonilfenilo) puede ser preparado a partir de un

compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función de ácido carboxílico (por ejemplo, cuando R12 es 3-hidroxicarbonilfenilo) mediante una reacción de esterificación.

- un compuesto de fórmula 1, cuando R12 contiene una función hidroxilo (por ejemplo, cuando R12 es 2-hidroxifenilo) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función hidroxilo protegida (por ejemplo, donde R12 es 2-acetiloxi-fenilo, 2-benciloxi-fenilo o 2-metoximetoxi-fenilo) mediante una reacción de desprotección apropiada

- un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función alcoxi (por ejemplo, donde R12 es 2-ciclopentiloxi-fenilo) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función hidroxilo (por ejemplo, donde R12 es 2-hidroxi-fenilo) mediante una reacción de alquilación utilizando, por ejemplo, un haluro de alquilo y una base.

- un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función amino (por ejemplo, donde R12 es 3-aminofenilo) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función nitro (por ejemplo, donde R12 es 3-nitro-fenilo) mediante una reacción de reducción utilizando, por ejemplo, un catalizador de paladio y una atmósfera de hidrógeno

- un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función amida de ácido carboxílico (por ejemplo, donde R12 es 3-acetilamino-fenilo) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula 1, donde R12 contiene una función amino (por ejemplo, donde R12 es 3-amino-fenilo) mediante una reacción de copulación de amida utilizando, por ejemplo, un cloruro de ácido y una base

Otra posibilidad para preparar compuestos de fórmula 1 consiste en utilizar un grupo protector temporal con el fin de introducir un substituyente específico al final de una

secuencia de reacción. Este método puede utilizarse ventajosamente, por ejemplo, para introducir diferentes grupos alcoxi en la posición del substituyente R3. Los ejemplos 23 y 40 se prepararon utilizando un método tal; aquí, el grupo bencilo sirvió como un grupo protector temporal para un grupo hidroxilo en la posición R3.

La persona entendida en el arte sabe que si existen varios centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos mediante grupos protectores con el fin de permitir que una reacción proceda específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos de acuerdo con la invención se aislan y se purifican de un modo conocido de por sí, por ejemplo, separando el solvente por destilación in vacuo y recristalizando el residuo obtenido a partir de un solvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación usuales, tal como cromatografía de columna sobre un material de soporte adecuado.

Las sales de los compuestos de fórmula 1 y los estereoisómeros de los mismos pueden obtenerse disolviendo el compuesto libre en un solvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tales como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol alifático de bajo peso molecular, tales como metanol, etanol o isopropanol, un éster alifático de bajo peso molecular, tales como acetato de

etilo o acetato de isopropilo, o agua) que contiene el ácido o base deseado, o al cual se agrega luego el ácido o base deseado. El ácido o base puede emplearse en la preparación de una sal, en dependencia de si está implicado un ácido o base mono- o polibásico y en dependencia de la sal deseada, en una relación cuantitativa equimolar o una relación diferente. Las sales se obtienen mediante filtración, reprecipitación, precipitación con un nosolvente para la sal o mediante evaporación del solvente. Las sales obtenidas pueden ser convertidas en compuestos libres, que a su vez pueden convertirse en sales. De este modo, sales farmacéuticamente inaceptables, que pueden ser obtenidas, por ejemplo, como productos de proceso en la fabricación en escala industrial, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procesos conocidos por la persona entendida en el arte.

Los diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse, por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, utilizando en la síntesis compuestos de partida quirales y desdoblando las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis. Preferentemente los compuestos diastereoméricos puros y enantioméricos puros de la invención se obtienen utilizando compuestos de partida quirales en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden desdoblarse en los enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante métodos conocidos por una persona entendida en el arte. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas son separadas mediante cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y

127

separando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales puede utilizarse, por ejemplo, ácidos quirales para separar bases enantioméricas, y pueden utilizarse bases quirales para separar ácidos enantioméricos vía la formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos pueden formarse a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, utilizando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, pueden utilizarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para la separación de mezclas enantioméricas. Alternativamente, las mezclas enantioméricas pueden desdoblarse utilizando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método adecuado para la aislación de enantiómeros es la separación enzimática.

Como será apreciado por las personas enténdidas en el arte, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en ésta, sino cubre todas las modificaciones que se encuentran dentro del espíritu y alcance de la invención según lo definido por las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe explícitamente pueden prepararse de un modo análogo.

Los compuestos mencionados en los ejemplos y las sales, los estereoisómeros o las sales de los estereoisómeros de los mismos representan realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplos

Se utilizan las abreviaciones siguientes: min: minutos, h: hora(s), DCM: diclorometano, THF: tetrahidrofurano, EA: acetato de etilo, DMF : N,N-dimetilformamida, TEA: trietilamina, DIPEA:

diisopropiletilamina, PE : éter de petróleo (60/80), HOBt: 1-hidroxibenzotriazol, HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, EDCi*HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida, TOTU: tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio, p. f..: punto de fusión, p. eb.: punto de ebullición, RT: temperatura ambiente (20 a 25° C), MS: espectrometría de masas, HRMS: espectrometría de masas de alta resolución, calc: calculado y TLC: cromatografía de capa delgada.

Productos finales

Procedimiento general 1 (GP1):

Un equivalente del compuesto amino de partida (esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 4) y dos equivalentes de TEA se disuelven en una cantidad adecuada de DCM (10 ml de DCM por 1 mmol del compuesto amino de partida), y se agrega a la reacción un equivalente del cloruro de ácido respectivo (esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 2). Alternativamente, puede utilizarse un equivalente de la sal de clorhidrato del compuesto amino de partida con tres en vez de dos equivalentes de TEA. La masa de reacción se agita a RT hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC (típicamente 12 a 24 h.). La reacción se apaga con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con otra porción de solución acuosa de carbonato de sodio 1 M y luego con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y el solvente se separa bajo presión reducida, con lo que resulta un producto crudo, que es purificado ya sea mediante cristalización (típicamente a partir de EA y éter dietílico) o mediante cromatografía de columna (típicamente con una fase estacionaria de sílicagel y un sistema de EA y PE como

eluyente) para proporcionar el respectivo compuesto del título.

Procedimiento general 2 (GP2):

Una solución de 1,2 equivalentes del compuesto de ácido carboxílico de partida (esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 3), 1,25 equivalentes de HOAt, 1,25 equivalentes de TOTU y dos equivalentes de DIPEA en DMF anhidro (2 ml de DMF por 1,2 mmol del compuesto de ácido carboxílico de partida) se agita durante 30 minutos a RT, se agrega un equivalente del compuesto amino de partida (esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 4), y la mezcla de reacción se agita a RT hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC (típicamente 1 - 3 h.). La elaboración final de la reacción puede efectuarse mediante una de las alternativas siguientes (EF1 o EF2): La alternativa 1 (EF1) se utiliza, cuando el producto de reacción precipita durante el transcurso de la reacción. Aquí, los sólidos se separan por filtración y se lavan con agua y éter dietílico. El secado del sólido bajo presión reducida proporciona el compuesto del título. La alternativa 2 (EF2) se utiliza cuando el producto de reacción no precipita durante el transcurso de la reacción. Aquí, la mezcla de reacción se reparte entre agua y DCM, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y el solvente se separa bajo presión reducida, con lo que resulta un producto crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (típicamente con una fase estacionaria de sílicagel con fase amino enlazada y DCM como eluyente) para proporcionar el compuesto del título respectivo.

Procedimiento general 3 (GP3):

Un equivalente del compuesto amino de partida (esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 4), 1,3 equivalentes del compuesto de ácido carboxílico de partida (esquema de reacción 1; compuesto de fórmula 3) se disuelven en DCM (10 ml de DCM

130

por 1 mmol del compuesto amino de partida), se agregan 1,2 equivalentes de EDCi*HCl y la mezcla se agita a RT hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC (típicamente 1 - 3 h.). La reacción se apaga con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con otra porción de solución acuosa de carbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida, lo que resulta en un producto crudo que es purificado mediante cristalización (típicamente a partir de metanol), para proporcionar el respectivo compuesto del título.

Los nombres químicos de los productos finales han sido generados utilizando el software ACD/NAME Library DLL 9.6.0.748.

1. **2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo**

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-cianobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
p.f. 198-199°C.
HRMS [$C_{25}H_{28}N_4O_5S$]: calc.: 496.1780 encontrado: 496.1776

2. **2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo**

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-

pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y 2-(clorosulfonil)benzoato de metilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 179° C

HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_7S$]: calc.: 529.1883 encontrado: 529.1880

3. 5-(3,4-Dimetoxfenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{31}N_3O_5S$]: calc.: 485.1984 encontrado: 485.1993

4. 2-{1-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-tert-butilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{37}N_3O_5S$]: calc.: 527.2454 encontrado: 527.2470

5. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-

3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{31}N_3O_6S$]: calc.: 501.1934 encontrado: 501.1949

6. **5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona**

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de quinolin-8-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_5S$]: calc.: 522.1937 encontrado: 522.1937

7. **5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona**

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de naftalen-1-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{31}N_3O_5S$]: calc.: 521.1984 encontrado: 521.1993

8. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{31}N_3O_5S$]: calc.: 458.1984 encontrado: 458.1998

9. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{33}H_{49}N_3O_5S$]: calc.: 597.3236 encontrado: 597.3255

10. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,5-dimetoxibencensulfonilo como compuestos de partida. El producto

crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{33}N_3O_7S$]: calc.: 531.2039 encontrado: 531.2057

11. 5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 217° C

HRMS [$C_{25}H_{31}N_3O_5S$]: calc.: 485.1984 encontrado: 485.1990

12. acetato de 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

Una mezcla de 10 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1), 8 g de ácido 3-(acetiloxi)benzoico y 7 g de DCC en 150 ml de DCM se agita durante 2 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se apaga con agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava nuevamente con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida, lo que resulta en un producto crudo que es purificado mediante cristalización a partir de metanol, para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{31}N_3O_6$]: calc.: 493.2213 encontrado: 493.2221

13. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-

(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de bencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{29}N_3O_5S$]: calc.: 471.1828 encontrado: 471.1834

14. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-fluorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{28}FN_3O_5S$]: calc.: 489.1734 encontrado: 489.1749

15. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-(trifluorometoxi)bencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

176

HRMS [$C_{25}H_{28}F_3N_3O_6S$]: calc.: 555.1651 encontrado: 555.1667

16. 2-{1-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{28}ClN_3O_5S$]: calc.: 505.1438 encontrado: 505.1444

17. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{31}N_3O_5S$]: calc.: 521.1984 encontrado: 521.1984

18. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-(trifluorometil)bencensulfonilo como compuestos de partida. El

producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{28}F_3N_3O_5S$]: calc.: 539.1702 encontrado: 539.1707

19. 5-(3,4-dimetoxyfenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,3,5,6-tetrametilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{37}N_3O_5S$]: calc.: 527.2454 encontrado: 527.2458

20. 2-{1-[(2-bromofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-bromobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{23}H_{28}BrN_3O_5S$]: calc.: 549.0933 encontrado: 549.0943

21. 2-{1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-

pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de diclorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$]: calc.: 539.1048 encontrado: 539.1044

22. 2-{1-[(2-clorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{28}ClN_3O_5S$]: calc.: 505.1438 encontrado: 505.1454

23. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihydro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 1,1 g de 2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) y 0,95 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,44 ml de (bromometil)ciclopropano y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 16 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cristalización a partir de EA proporciona el compuesto

del título.

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_6$]: calc.: 535.2682 encontrado: 535.2677

Etapa 1: 2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B11*HCl) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar 2-{1-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

24. 5-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)isoftalato de dimetilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y 5-(clorosulfonil)isoftalato de dimetilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 202° C

HRMS [$C_{28}H_{33}N_3O_9S$]: calc.: 587.1938 encontrado: 587.1944

25. Acido 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzóico

El compuesto del título se prepara análogamente a lo

descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(clorosulfonil)benzoico como compuestos de partida. En vez de utilizar el procedimiento de elaboración final descrito para GP1, se utiliza el procedimiento siguiente. Después de que la reacción se apagó con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M, las fases se separan y la fase acuosa se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico acuoso. La fase acuosa se extrae con DCM, la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 244° C

HRMS [$C_{25}H_{29}N_3O_7S$]: calc.: 515.1726 encontrado: 515.1732

26. 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo

0,5 g de ácido 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonyl)benzoico (compuesto descrito en el ejemplo 25) se suspenden en 20 ml de metanol, se agregan 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 h. El solvente se separa bajo presión reducida, el residuo se toma en DCM, la fase orgánica se lava con solución acuosa de carbonato de sodio (5%) y se seca sobre $MgSO_4$ Los solventes se evaporan bajo presión reducida y el producto crudo se cristaliza a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 214° C

HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_7S$]: calc.: 529.1883 encontrado: 529.1897

27. 2-({4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaspiro[4.4]non-

141

3-en-2-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona (compuesto B10*HCl) y cloruro de 2-cianobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 174-176°C.

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_5S$]: calc.: 522.1937 encontrado: 522.1949

28. 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 2-cianobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{32}N_4O_5S$]: calc.: 536.2093 encontrado: 536.2093

29. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de quinolin-8-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización

a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título. HRMS [$C_{30}H_{34}N_4O_5S$]: calc.: 562.2250 encontrado: 562.2260

30. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título. HRMS [$C_{31}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 561.2297 encontrado: 561.2306

31. 2-{1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 2-fluorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título. HRMS [$C_{27}H_{32}FN_3O_5S$]: calc.: 529.2047 encontrado: 529.2058

32. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-yl}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B12) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y cristalización del producto que contiene fracciones a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 183° C

HRMS [$C_{28}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 525.2297 encontrado: 525.2314

33. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido piridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 153° C

HRMS [$C_{24}H_{28}N_4O_4$]: calc.: 436.2111 encontrado: 436.2112

34. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metoxinicotínico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

144

HRMS [$C_{25}H_{30}N_4O_5$]: calc.: 466.2216 encontrado: 466.2221

35. 2-{1-[(3,5-difluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3,5-difluoropiridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{26}F_2N_4O_4$]: calc.: 472.1922 encontrado: 472.1932

36. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilpiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-metilpiridin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 450.2267 encontrado: 450.2279

37. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-3-carboxílico como compuestos de partida.

p.f. 199° C

145

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2274

38. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2,6-dimetoxinicotínico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 7:3:2) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{32}N_4O_6$]: calc.: 496.2322 encontrado: 496.2323

39. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 49:49:3) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2272

40. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihydro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 1,0 g de 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) y 0,92 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,43 ml de

146

(bromometil)ciclopropano y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía de columna (silicagel y EA/DCM = 1:3) y mediante la cristalización del producto que contiene fracciones a partir de EA y éter dietílico proporcionan el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 505.2577 encontrado: 505.2595

Etapa 1: 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B11*HCl) y cloruro de 2-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

41. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,8-naftinpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1,8-naftirin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante

147

cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 49:49:3) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{29}N_5O_4$]: calc.: 487.2220 encontrado: 487.2224

42. 2-[1-(3-cloroisonicotinoil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-cloroisonicotínico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 10:10:1) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{27}ClN_4O_4$]: calc.: 470.1721 encontrado: 470.1731

43. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-(trifluorometil)nicotínico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 10:12:00:1) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$]: calc.: 504.1984 encontrado: 504.1991

44. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,6-naftinpiridin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

148

(compuesto B1) y ácido 1,6-naftirin-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM /metanol = 95:5) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{29}N_5O_4$]: calc.: 487.2220 encontrado: 487.2221

45. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinoxalin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinoxalin-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{29}N_5O_4$]: calc.: 487.2220 encontrado: 487.2230

46. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido isoquinolin-1-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 5:5:1) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2281

47. 2-{1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

149

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{35}F_2N_3O_6$]: calc.: 571.2494 encontrado: 571.2499

48. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-8-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2270

49. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-piperidin-1-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-piperidin-1-ilisonicotínico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico = 5:6) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{37}N_5O_4$]: calc.: 519.2846 encontrado: 519.2851

150

50. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-4-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / éter dietílico / metanol = 5:5:1) para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2278

51. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-morfolin-4-ilisonicotínico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM / metanol = 95:5) para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{28}H_{35}N_5O_5$]: calc.: 521.2638 encontrado: 521.2654

52. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido isoquinolin-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para

151

proporcionar el compuesto del título.

p.f. 210° C

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2276

53. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2283

54. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-7-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 234° C

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2267

55. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-

152

dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido quinolin-6-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 203° C

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2274

56. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido isoquinolin-4-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM/metanol = 97:3) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 486.2267 encontrado: 486.2280

57. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-5-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

153

p.f. > 270° C

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 474.2267 encontrado: 474.2279

58. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-6-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 247° C

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 474.2267 encontrado: 474.2262

59. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-4-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 235° C

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 474.2267 encontrado: 474.2262

60. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-7-

154

ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-7-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 234° C

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 474.2267 encontrado: 474.2276

61. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1H-indol-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se trata con DMF, los sólidos se separan mediante filtración y el solvente se separa bajo presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 265° C

HRMS [$C_{27}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 474.2267 encontrado: 474.2278

62. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

155

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 155-159°C.

HRMS [$C_{25}H_{26}Cl_3N_3O_4$]: calc.: 537.0989 encontrado: 537.0977

63. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de benzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

p.f. 199-201°C.

HRMS [$C_{25}H_{29}N_3O_4$]: calc.: 435.2158 encontrado: 435.2156

64. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (silicagel y EA/PE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

156

p.f. 206-208°C.

HRMS [$C_{27}H_{33}N_3O_6$]: calc.: 495.2369 encontrado: 495.2389

65. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_5$]: calc.: 465.2264 encontrado: 465.2267

66. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-fluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-fluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{28}FN_3O_4$]: calc.: 453.2064 encontrado: 453.2064

67. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(4-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-

dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_5$]: calc.: 465.2264 encontrado: 465.2274

68. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 1-naftoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{31}N_3O_4$]: calc.: 485.2315 encontrado: 485.2323

69. 2-{1-[(3-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-clorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{28}ClN_3O_4$]: calc.: 469.1768 encontrado: 469.1757

70. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-etoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

158

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-etoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (silicagel y EA) y cristalización del producto que contiene fracciones a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. p.f. 154-156°C.

HRMS [$C_{27}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 479.2420 encontrado: 479.2430

71. 2-{1-[(4-bromofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 4-bromobencenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{28}BrN_3O_4$]: calc.: 513.1263 encontrado: 513.1272

72. 2-{1-[(2-bromofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-bromobenzóico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{28}BrN_3O_4$]: calc.: 513.1263 encontrado: 513.1270

159

73. 2-(1-{[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-amino-3-(trifluorometil)benzóico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (silicagel y DCM/metanol = 4:1) y cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{29}F_3N_4O_4$]: calc.: 518.2141 encontrado: 518.2145

74. acetato de 4-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-(acetiloxi)benzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{31}N_3O_6$]: calc.: 493.2213 encontrado: 493.2225

75. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 2-metoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización

160

a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 505.2577 encontrado: 505.2596

76. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 g de acetato de 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo (compuesto descrito en el ejemplo 12) se disuelven en una mezcla de 200 ml de THF, 100 ml de acetona y 200 ml de metanol. A esta mezcla se agregan 200 ml de solución metanólica de hidróxido de sodio 2 M, y la mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado, y gran parte de los solventes se separan bajo presión reducida, mientras que precipita el producto crudo. Los sólidos se recolectan y se lavan con agua para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{29}N_3O_5$]: calc.: 451.2107 encontrado: 451.2125

77. acetato de 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

161

HRMS [$C_{30}H_{35}N_3O_6$]: calc.: 533.2526 encontrado: 533.2530

78. 2-[1-(2-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

0,15 g de acetato de 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo (compuesto descrito en el ejemplo 77) se disuelven en 20 ml de metanol, se agregan 0,32 ml de solución metanólica de hidróxido de potasio 1 M y la mezcla de reacción se agita a RT durante 15 min hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El pH se ajusta a 5,5 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, los solventes se separan bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (silice y DCM/metanol = 95:5) para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{28}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 491.2420 encontrado: 491.2431

79. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 5-(benciloxi)-2-clorobenzoilo (compuesto F3) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{31}H_{34}ClN_3O_5$]: calc.: 575.2187 encontrado: 575.2197

80/81. 2-(1-{[2-cloro-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-

162

dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 0,3 g de la mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) y 0,25 g de carbonato de potasio se suspenden en 5 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,18 ml de 2-yodopropano y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una capa de nitrógeno durante aproximadamente 16 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava con agua, dos veces con solución acuosa de hidróxido se sodio 1 M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía de columna (silicagel y EA) proporciona los dos compuestos del título como fracciones aisladas (F1 y F2).

F1: HRMS [$C_{28}H_{34}ClN_3O_5$]: calc.: 527.2187 encontrado: 527.2195

F2: HRMS [$C_{28}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 493.2577 encontrado: 493.2569

Etapa 1: Mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

Bajo una capa de nitrógeno se disuelven 5,08 g de 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

163

(compuesto descrito en el ejemplo 79) en 20 ml de metanol y se agregan 0,53 g de paladio sobre carbon vegetal (10%) y 2,81 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 min hasta que el material de partida se haya consumido de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando en el producto crudo que se toma en EA y se lava tres veces con agua. La cristalización a partir de EA resulta en una mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

HRMS [$C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ and $C_{25}H_{29}N_3O_5$]: calc.: 485.1717 y 451.2107
encontrado: 485,1733 y 451,2118

82. [4-cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenoxi]acetato de etilo

Etapa 2: 2,1 g de la mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) y 1,2 g de carbonato de potasio se suspenden en 75 ml de DMF. Se agregan 0,76 ml de bromoacetato de etilo y la mezcla de reacción se calienta a 50° C bajo una capa de nitrógeno durante la noche hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava tres veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía de columna (silica gel y EA) proporciona

el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{34}ClN_3O_7$]: calc.: 571.2085 encontrado: 571.2102

Etapa 1: Mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

Bajo una capa de nitrógeno se disuelven 5,08 g de 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil}piperidin-4-yl)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 79) en 20 ml de metanol y se agregan 0,53 g de paladio sobre carbon vegetal (10%) y 2,81 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 min hasta que el material de partida se haya consumido de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando el producto crudo que se toma en EA y se lava tres veces con agua. La cristalización a partir de EA resulta en una mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

HRMS [$C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ and $C_{25}H_{29}N_3O_5$]: calc.: 485.1717 y 451.2107 encontrado: 485,1733 y 451,2118

84. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-

165

pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 5-(benciloxi)-2-metilbenzoilo (compuesto F2) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
p.f. 142-145°C.
HRMS [$C_{33}H_{37}N_3O_5$]: calc.: 555.2733 encontrado: 555.2724

85. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Bajo una capa de nitrógeno se disuelven 4,0 g de 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 84) en 80 ml de metanol y se agregan 0,4 g de paladio sobre carbon vegetal (10%) y 2,25 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 min o hasta que el material de partida se haya consumido de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando el producto crudo que se toma en EA y se lava dos veces con agua y con salmuera. La cristalización a partir de EA y PE resultan el compuesto del título.
P.f. 214-215°C.
HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_5$]: calc.: 465.2264 encontrado: 465.2276

86. [3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-4-metilfenoxi]acetato de etilo

0,5 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenill)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,3 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de DMF. Se

166

agregan 0,2 ml de bromoacetato de etilo y la mezcla de reacción se calienta a 50° C bajo una capa de nitrógeno durante aproximadamente 16 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava dos veces con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cristalización a partir de éter dietílico proporciona el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_7$]: calc.: 551.2632 encontrado: 551.2639

87. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

0,28 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenill)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,25 g de carbonato de potasio se suspenden en 5 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,31 g de 2-yodopropano y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una capa de nitrógeno durante aproximadamente 16 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava con agua, dos veces con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cristalización a partir de éter dietílico proporciona el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{37}N_3O_5$]: calc.: 507.2733 encontrado: 507.2737

88. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-

167

dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B12) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{36}H_{41}N_3O_5$]: calc.: 595.3046 encontrado: 595.3043

89. 2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Bajo una capa de nitrógeno se disuelven 0,3 g de 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 88) en 20 ml de metanol y se agregan 0,04 g de paladio sobre carbon vegetal (10%) y 0,32 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h hasta que el material de partida se haya consumido de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando en el producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 505.2577 encontrado: 505.2578

90. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluoro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

168

Etapa 2: 0,51 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-{[2-fluoro-5-(metoximetoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) se disuelven en 25 ml de metanol anhidro. Bajo una capa de nitrógeno se agregan de a porciones 0,25 ml de dietileterato de trifluoruro de boro mientras que la mezcla de reacción se agita durante tres días hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. Los volátiles se separan bajo presión reducida, lo que resulta en el producto crudo que es purificado mediante cristalización a partir de metanol proporcionando el compuesto del título. HRMS [$C_{25}H_{28}FN_3O_5$]: calc.: 469.2013 encontrado: 469.2006

Etapa 1: 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-{[2-fluoro-5-(metoximetoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

A una solución de 4,5 g de clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) en 60 ml de DCM se agrega una solución de 2,4 g de ácido 2-fluoro-5-(metoximetoxi)benzoico, 20 ml de DCM, 1,7 ml de TEA, 1,7 g de HOBt y 2,4 g de EDCi*HCl. La mezcla de reacción se agita durante 90 min hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se apaga con ácido clorhídrico acuoso 1 M, las fases se separan y la fase orgánica se lava nuevamente con ácido clorhídrico acuoso 1 M, con agua, dos veces con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida, lo que resulta en un producto crudo que se purifica mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-{[2-fluoro-5-(metoximetoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

169

91. 2-{1-[(5-amino-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 0,51 g de 2-{1-[(2-cloro-5-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) se disuelven en 15 ml de EA y se agregan 0,05 g de paladio sobre carbon vegetal (5%). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 16 h a RT bajo una atmósfera de hidrógeno hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando en el producto crudo que se purifica mediante cristalización a partir de EA y mediante cromatografía de columna (silicagel y EA/DCM = 9:1) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{29}ClN_4O_4$]: calc.: 484.1877 encontrado: 484.1887

Etapa 1: 2-{1-[(2-cloro-5-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (silicagel y DCM/EA = 1:1) y mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar 2-{1-[(2-cloro-5-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

92. N-[4-cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenil]acetamida

170

0,18 g de 2-{1-[(5-amino-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 91) se disuelven en 5 ml de DCM, se agregan 0,17 ml de TEA y 0,032 ml de cloruro de acetilo, y la mezcla de reacción se agita a RT durante aproximadamente 16 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se lava con ácido sulfúrico acuoso 0,5 M, dos veces con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida, lo que resulta en el producto crudo que es purificado mediante cromatografía de columna (silicagel y EA) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{31}H_{31}ClN_4O_5$]: calc.: 526.1983 encontrado: 526.1993

93. acetato de 2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{32}H_{31}N_3O_6$]: calc.: 493.2213 encontrado: 493.2221

94. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

17 g de acetato de 2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo (compuesto descrito en el ejemplo 93) se

disuelven en 200 ml de THF, se agregan 200 ml de solución metanólica de hidróxido de sodio 2 M y la mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado, y gran parte de los solventes se separan bajo presión reducida, mientras que precipita el producto crudo. Los sólidos se recolectan y se lavan con agua para proporcionar el compuesto del título.
P.f. 212-213°C.
HRMS [$C_{25}H_{29}N_3O_5$]: calc.: 451.2107 encontrado: 451.2119

95. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

0,8 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 76) y 0,75 g de carbonato de potasio se suspenden en 10 ml de DMF. Se agregan 0,4 g de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano y la mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 8 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en DCM. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía de columna (silicagel y EA/PE/TEA = 10:10:1) y mediante cristalización a partir de éter dietílico proporciona el compuesto del título.
HRMS [$C_{27}H_{30}F_3N_3O_5$]: calc.: 533.2138 encontrado: 533.2141

96. 2-(1-{[2-(ciclopentiloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

1,0 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-

172

hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 94) y 1,0 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,5 g de yodociclopentano y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cristalización a partir de metanol proporciona el compuesto del título.

p.f. 176° C

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_5$]: calc.: 519.2733 encontrado: 519.2736

97. 2-[2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenoxi]acetamida

1,0 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 94) y 1,0 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,3 g de 2-cloroacetamida y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en DCM. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cristalización a partir de EA proporciona el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{32}N_4O_6$]: calc.: 508.2322 encontrado: 508.2316

98. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-

(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 3-(trifluorometil)bencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{28}F_3N_3O_5S$]: calc.: 539.1702 encontrado: 539.1705

99. 2-{1-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{30}ClN_3O_6S$]: calc.: 535.1544 encontrado: 535.1547

100. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[4-(propan-2-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 4-(propan-2-il)bencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{...}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 513.2297 encontrado:

513.2297

101. 2-(1-{[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_5S$]: calc.: 573.1312 encontrado: 573.1314

103. 2-{1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$]: calc.: 539.1049 encontrado: 539.1043

104. 2-{1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 3,5-diclorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para

proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$]: calc.: 539.1049 encontrado: 539.1042

105. 2-{1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2,6-diclorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$]: calc.: 539.1049 encontrado: 539.1043

106. 2-{1-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S$]: calc.: 539.1049 encontrado: 539.1041

107. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 4-fluoro-2-metilbencensulfonilo

176

como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{30}FN_3O_5S$]: calc.: 503.1890 encontrado: 503.1891

108. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(1-metil-1H-indol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 1-metil-1H-indol-4-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{32}N_4O_5S$]: calc.: 524.2093 encontrado: 524.2091

109. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(1-metil-1H-indol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y cloruro de 1-metil-1H-indol-5-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{32}N_4O_5S$]: calc.: 524.2093 encontrado: 524.2097

110. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(1-metil-1H-indol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-

127

dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 1-metil-1H-indol-4-sulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{36}N_4O_5S$]: calc.: 564.2406 encontrado: 564.2409

111. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{31}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 525.2297 encontrado: 525.2298

112. 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_5S$]: calc.: 551.2454 encontrado: 551.2449

178

113. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B3*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{33}F_2N_3O_5S$]: calc.: 561.2109 encontrado: 561.2114

114. 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B2*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 513.2297 encontrado: 513.2297

115. 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona (compuesto B10*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica

179

mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{33}N_3O_5S$]: calc.: 511.2141 encontrado: 511.2141

116. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B9*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{33}N_3O_5S$]: calc.: 499.2141 encontrado: 499.2138

117. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B8*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 513.2297 encontrado: 513.2298

118. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo

180

descrito para GP1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B7) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 513.2294 encontrado: 513.2295

119. 2-(1-{[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una solución de 0,35 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,11 ml de (bromometil)ciclopropano en 8 ml de etanol se trata con 0,11 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 10N y se agita bajo una capa de nitrógeno durante aproximadamente 16 h a 80° C hasta que la reacción se completa en gran parte de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_5$]: calc.: 519.2733 encontrado: 519.2735

120. 2-[1-({5-[(2,6-diclorobencil)oxi]-2-metilfenil}carbonil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una solución de 0,40 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,41 g de 2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno en 5 ml de etanol se trata con 0,17 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 10N y se agita bajo una capa de nitrógeno durante

181

aproximadamente 6 h a 80° C hasta que la reacción se completa en gran parte de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título. HRMS [$C_{33}H_{35}Cl_2N_3O_5$]: calc.: 623.1954 encontrado: 623.1955

121. 2-{1-[(5-tert-butoxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una solución de 0,47 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 0,50 ml de 1,1-di-tert-butoxi,N,N-dimetilmetanamina en 10 ml de tolueno anhidro se agita bajo una capa de nitrógeno durante aproximadamente 90 minutos a 100° C con tres porciones adicionales de 0,50 ml de 1,1-di-tert-butoxi-N,N-dimetilmetanamina cada una, agregadas cada 20 minutos. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 min a 125° C hasta completar la reacción en gran medida de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título. HRMS [$C_{30}H_{39}N_3O_5$]: calc.: 521.2890 encontrado: 521.2891

122. 2-(1-{[5-(difluorometoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

En un recipiente de presión se disuelven 0,47 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenill)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-

182

3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 85) y 37 mg de yoduro de tetrabutilamonio en una mezcla de 20 ml de metanol y 5 ml de dioxano. Después de que la mezcla de reacción se congeló para formar un bloque sólido luego de enfriar con hielo seco, se coloca una capa de 4 ml de THF sobre la mezcla de reacción congelada y se carga el recipiente de presión con 2,8 g de cloro(difluoro)metano. El recipiente de presión se calienta durante 90 minutos a 70° C y después de alcanzar la mezcla de reacción la RT, se reparte entre éter dietílico y agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y los solventes se separan bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$]: calc.: 515.2232 encontrado: 515.2231

123. 2-(1-{[5-(difluorometoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoico (compuesto F4) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{35}F_2N_3O_5$]: calc.: 555.2545 encontrado: 555.2547

124. 2-(1-{[5-(difluorometoxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-

il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y ácido 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoico (compuesto F4) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{32}H_{37}F_2N_3O_5$]: calc.: 581.2701 encontrado: 581.2707

125. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico (compuesto F5) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{30}F_3N_3O_5$]: calc.: 533.2138 encontrado: 533.2142

126. 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-

il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico (compuesto F5) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{32}H_{36}F_3N_3O_5$]: calc.: 599.2607 encontrado: 599.2607

127. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metoxinaftalen-1-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 515.2420 encontrado: 515.2416

128. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-metilnaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metilnaftalen-1-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{33}N_3O_4$]: calc.: 499.2471 encontrado:

185

499.2467

129. 2-{1-[(4,7-dimetoxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4,7-dimetoxinaftalen-1-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{31}H_{35}N_3O_6$]: calc.: 545.2526 encontrado: 545.2524

130. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido naftalen-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{31}N_3O_4$]: calc.: 485.2315 encontrado: 485.2314

131. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-metoxinaftalen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-metoxinaftalen-2-carboxilico como

186

compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 515.2420 encontrado: 515.2426

132. 2-{1-[(1-bromonaftalen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1-bromonaftalen-2-carboxílico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{30}BrN_3O_4$]: calc.: 563.1420 encontrado: 563.1412

133. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-{[4-(dimetilamino)naftalen-1-il]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF1, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-(dimetilamino)naftalen-1-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{31}H_{36}N_4O_4$]: calc.: 528.2737 encontrado: 528.2739

134. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

187

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-metilbenzóico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_4$]: calc.: 449.2315 encontrado: 449.2318

135. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-(trifluorometoxi)benzóico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{28}F_3N_3O_5$]: calc.: 519.1981 encontrado: 519.1984

136. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-{[3-(dimetilamino)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(dimetilamino)benzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y

mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{34}N_4O_4$]: calc.: 478.2580 encontrado: 478.2587

137. 2-{1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 2,4-dimetoxibenzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_6$]: calc.: 535.2682 encontrado: 535.2683

138. 2-{1-[(2,5-dimetilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 2,5-dimetilbenzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{37}N_3O_4$]: calc.: 503.2784 encontrado: 503.2791

139. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(1-metoxinaftalen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-

3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 1-metoxinaftalen-2-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{30}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 515.2420 encontrado: 515.2425

140. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(6-hidroxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 6-hidroxinaftalen-1-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{31}N_3O_5$]: calc.: 501.2264 encontrado: 501.2265

141. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(4-metilquinolin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-metilquinolin-2-carboxilico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar

el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{32}N_4O_4$]: calc.: 500.2424 encontrado: 500.2423

142. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{36}H_{41}N_3O_5$]: calc.: 595.3046 encontrado: 595.3051

143. 2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 142) como compuesto de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de DCM y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 505.2577 encontrado: 505.2579

144. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-

4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{38}H_{43}N_3O_5$]: calc.: 621.3203 encontrado: 621.3200

145. 2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 144) como compuesto de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{31}H_{37}N_3O_5$]: calc.: 531.2733 encontrado: 531.2731

146. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B3) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El

192

producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{36}H_{39}F_2N_3O_5$]: calc.: 631.2858 encontrado: 631.2856

147. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 146) como compuesto de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel y ciclohexano/EA = 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{33}F_2N_3O_5$]: calc.: 541.2388 encontrado: 541.2396

148. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B2) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (silicagel y ciclohexano/EA = 6:4) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{35}H_{41}N_3O_5$]: calc.: 583.3046 encontrado: 583.3047

193

149. 5-(3,4-dietoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 148) como compuesto de partida. La evaporación de los solventes bajo presión reducida resulta en el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 493.2577 encontrado: 493.2578

150. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidin-4-il-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona (compuesto B10) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (silicagel y ciclohexano/EA = 6:4) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{35}H_{39}N_3O_5$]: calc.: 581.2890 encontrado: 581.2894

151. 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona (compuesto descrito en el ejemplo 150) como compuesto de partida. La evaporación de los solventes

194

bajo presión reducida resulta en el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 491.2420 encontrado: 491.2423

152. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B9) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (silicagel y ciclohexano/EA = 6:4) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{34}H_{39}N_3O_5$]: calc.: 569.2890 encontrado: 569.2888

153. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 152) como compuesto de partida. La evaporación de los solventes bajo presión reducida resulta en el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{33}N_3O_5$]: calc.: 479.2420 encontrado: 479.2415

154. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

195

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B8) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y mediante una segunda cromatografía (silicagel y ciclohexano/EA = 6:4) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{35}H_{41}N_3O_5$]: calc.: 583.3046 encontrado: 583.3049

155. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 154) como compuesto de partida. La evaporación de los solventes bajo presión reducida resulta en el compuesto del título.

HRMS [$C_{38}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 493.2577 encontrado: 493.2585

156. 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B7) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) y

1016

mediante una segunda cromatografía (silicagel y ciclohexano/EA = 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{35}H_{41}N_3O_5$]: calc.: 583.3046 encontrado: 583.3046

157. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 156) como compuesto de partida. La evaporación de los solventes bajo presión reducida resulta en el compuesto del título.

HRMS [$C_{28}H_{35}N_3O_5$]: calc.: 493.2577 encontrado: 493.2574

158. 2-{1-[(8-bromonaftalen-1-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 8-bromonaftalen-1-carbonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{29}H_{30}BrN_3O_4$]: calc.: 563.1420 encontrado: 563.1421

159. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(4-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-

197

dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 4-hidroxi-2-metilbenzóico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_5$]: calc.: 465.2264 encontrado: 465.2265

160. 2-(1-{[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{33}H_{39}F_2N_3O_6$]: calc.: 611.2807 encontrado: 611.2805

161. 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{27}H_{31}N_3O_6$]: calc.: 493.2213 encontrado:

493.2218

162. 2-{1-[(3-aminofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 2,5 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (vea abajo) se disuelven en una mezcla de 50 ml de EA y 20 ml de etanol, y se agregan 0,70 g de paladio - carbón activo (5%). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 4 h a 60° C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y se lava cuidadosamente con una mezcla de EA y etanol. Después de separar los solventes bajo presión reducida, el producto crudo resultante se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico proporcionando el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{30}N_4O_4$]: calc.: 450.2267 encontrado: 450.2267

Etapa 1: 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-nitrobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (silicagel y DCM/EA = 1:1) y mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-nitrofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.

163. N-[3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenil]acetamida

199

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 3-(acetilamino)benzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{27}H_{32}N_4O_5$]: calc.: 492.2373 encontrado: 492.2362

164. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-metoxibenzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{26}H_{31}N_3O_5$]: calc.: 465.2264 encontrado: 465.2263

165. 2-{1-[(2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-clorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{25}H_{28}ClN_3O_4$]: calc.: 469.1768 encontrado: 469.1769

166. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,6-

dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{27}H_{33}N_3O_6$]: calc.: 495.2369 encontrado: 495.2370

167. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,5-dimetilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2,5-dimetilbenzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{31}H_{33}N_3O_4$]: calc.: 463.2471 encontrado: 463.2475

168. 2-{1-[(2,3-difluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,3-difluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{25}H_{27}F_2N_3O_4$]: calc.: 471.1970 encontrado:

471.1968

169. 2-{1-[(2,6-difluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{25}H_{27}F_2N_3O_4$]: calc.: 471.1970 encontrado: 471.1970

170. 2-{1-[(2-fluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1*HCl) y cloruro de 2-fluorobenzoilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de EA y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{28}H_{32}FN_3O_4$]: calc.: 493.2377 encontrado: 493.2377

171. 2-{1-[(2-cloro-5-etoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Etapa 2: 0,3 g de la mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (ambos compuestos vea abajo) y 0,17 g de carbonato de potasio se suspenden en 20 ml

202

de DMSO. Se agregan 0,08 ml de 2-yodoetano y la mezcla de reacción se agita a 55° C bajo una capa de nitrógeno durante aproximadamente 3,5 h hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo remanente se toma en EA. La fase orgánica se lava con agua, dos veces con solución acuosa de hidróxido se sodio 1 M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. La purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía de columna (silica gel y EA) proporciona el compuesto del título.
HRMS [$C_{27}H_{32}ClN_3O_5$]: calc.: 513.2031 encontrado: 513.2022

Etapa 1: Mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.
Bajo una capa de nitrógeno se disuelven 5,08 g de 2-(1-{[5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil}piperidin-4-yl)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 79) en 20 ml de metanol y se agregan 0,53 g de paladio sobre carbon vegetal (10%) y 2,81 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 min o hasta que el material de partida se haya consumido de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando el producto crudo que se toma en EA y se lava tres veces con agua. La cristalización a partir de EA resulta en una mezcla de 2-{1-[(2-cloro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona y 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-

4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como el producto.
HRMS [$C_{35}H_{38}ClN_3O_5$ and $C_{25}H_{29}N_3O_5$]: calc.: 485.1717 y 451.2107 encontrado: 485,1733 y 451,2118

172. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-etilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP3, utilizando 5-(3,4-dimetoxifeñil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) y ácido 2-etilbenzoico como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{27}H_{33}N_3O_4$]: calc.: 463.2471 encontrado: 463.2472

173. 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP1, utilizando clorhidrato de 5-[3-(benciloxi)-4-(metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4*HCl) y cloruro de 3-metilbencensulfonilo como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.
HRMS [$C_{31}H_{35}N_3O_5S$]: calc.: 561.2297 encontrado: 561.2300

174. 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-{1-[(3-

204

metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 173) como compuesto de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{24}H_{29}N_3O_5S$]: calc.: 471.1828 encontrado: 471.1830

175. 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para GP2-EF2, utilizando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4*HCl) y ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) como compuestos de partida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (silicagel enlazado con fase amino y DCM) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{39}H_{41}N_3O_5$]: calc.: 631.3046 encontrado: 631.3043

176. 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo 89 utilizando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto descrito en el ejemplo 175) como compuesto de partida. El producto crudo se purifica mediante cristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título.

HRMS [$C_{25}H_{29}N_3O_5$]: calc.: 451.2107 encontrado: 451.2103

205

Compuestos de partida

B1. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Alternativa 1: Preparación del compuesto del título partiendo del compuesto C1:

20 g de NaH (60% en aceite mineral) se suspenden en 500 ml de DMF seco bajo una capa de hidrógeno seco. Se agregan de a porciones 124 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C1) y se agita durante unos 30 min adicionales a RT. La solución se pone ligeramente amarilla. Se agregan en una porción 168 g de 4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) en 150 ml de DMF y la mezcla se coloca en un baño de aceite precalentado (140° C) y se calienta durante 1,0 h. La mezcla se enfria a 50° C (parte del toluensulfonato de sodio cristaliza), se agregan 1000 ml de agua y la mezcla se extrae con 200 ml de acetato de etilo (cinco veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de agua (cinco veces), 50 ml de salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra in vacuo. El aceite obtenido se disuelve en 300 ml de etanol y se agregan 300 ml de H_2SO_4 1 M y se calienta a reflujo dutante 60 min. El etanol se separa in vacuo, se agregan 200 ml de agua y se lava con 100 ml de DCM (cinco veces). La capa acuosa se basifica con 40 g de NaOH en 250 ml de agua y se extrae con 200 ml de diclorometano (tres veces), se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra in vacuo. El aceite se suspende en 300 ml de etanol con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta hasta disolución. El enfriamiento en hielo causa precipitación. Los precipitados recolectados se secan, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título (compuesto B1*HCl).

p.f. 217-220°C.

El clorhidrato del compuesto del titulo (compuesto B1*HCl) se

suspende en agua, y la capa acuosa se basifica con solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M a un pH mayor de 10. La fase acuosa se extrae tres veces con DCM, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra in vacuo, resultando en el compuesto del titulo (compuesto B1)

p.f. 119-122°C.

Alternativa 2: Preparación del compuesto del título partiendo del compuesto D1:

1000 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) se disuelven en 10,5 l de metanol. Se agregan rápidamente 2500 g de diclorhidrato de piperidin-4-il-hidrazina disueltos en 4 l de agua. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene durante 4 días a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfría a 20° C, se agregan 10 l de agua y luego se separa el metanol mediante destilación in vacuo. La solución acuosa se deja reposar durante la noche a RT. La solución se enfría y se agrega hidróxido de sodio acuoso (c=10mol/l) (aproximadamente 2 l) durante 4 a 5 h manteniendo la temperatura por debajo de 20° C y el pH debe ser mayor de 13. El producto cristaliza durante el agregado de hidróxido de sodio. La mezcla se agita durante 1 h a 10° C, se filtra a través de un filtro-prensa y se lava con 0,5 l de agua. El producto se seca a 50° C en un secador con circulación de aire, resultando el compuesto del título (compuesto B1).

p.f. 119-122°C.

B2. 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C2) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de

207

clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B2*HCl)

p.f. 221-224°C.

B3. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C3) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B3*HCl)

p.f. 236-237°C.

B4. 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C4) y 4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B4*HCl)

p.f. 243° C (con descomposición)

B5. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C5) y 4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B5*HCl)

p.f. > 260° C

B6. 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-

208

4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C6) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B6*HCl)

p.f. 212° C (con descomposición)

B7. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C7) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en el compuesto del título. (compuesto B7)

p.f. 178-179°C.

B8. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C8) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B8*HCl)

p.f. 147-152°C.

B9. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C9) y 4-(toluen-

4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B9*HCl)
p.f. 214-216°C.

B10. 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidin-4-il-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 1) utilizando 4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona (compuesto C10) y 4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida, resultando en la sal de clorhidrato del compuesto del título. (compuesto B10*HCl)
p.f. 235° C (con descomposición)

B11. 5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título puede prepararse análogamente a lo descrito para el ejemplo 89, utilizando clorhidrato de 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4*HCl) como compuesto de partida. (compuesto B11)

B12. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo B1 (Alternativa 2) utilizando 3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D12) y diclorhidrato de piperidin-4-il-hidrazina como compuestos de partida, resultando en el compuesto del titulo. (compuesto B12)
p.f. 125° C (con descomposición)

C1. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

192 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato

de metilo (compuesto D1) se disuelven en 600 ml de etanol, se agregan 145 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 17 h. La mezcla se concentra in vacuo, se resuspende en 400 ml de etanol y se concentra nuevamente. Los sólidos se hierven a reflujo durante 60 min en 400 ml de etanol, se enfrían a RT y se filtran. El producto se lava con 50 ml de etanol seguido por 100 ml de éter dietílico y se seca in vacuo a 50° C.

p.f. 193-194°C.

C2. 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C1 utilizando 3-(3,4-dietoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D2) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

p.f. 121-122°C.

C3. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C1 utilizando 3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D3) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

p.f. 83-85°C.

C4. 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C1 utilizando 3-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D4) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

p.f. 201-206°C.

C5. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

211

1,1 g de diisopropilamina se disuelven en 50 ml de THF bajo una capa de nitrógeno seco y se enfrían a 0° C y se agregan de a gotas 7,5 ml de n-BuLi (1,6 M en hexano). Luego, la mezcla se enfria a -40° C, utilizando un baño de acetona/N2, y se agregan 1,2 g de 2-metilproponato de metilo. La mezcla resultante se agita durante unos 15 min adicionales a -40° C, después de lo cual se agregan de a gotas durante 60 min 2,6 g de cloruro de 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbonilo disueltos en 50 ml de THF manteniendo la temperatura por debajo de -40° C. El baño de enfriamiento se separa y se continúa con la agitación durante 60 min a RT. Se agregan 10 ml de ácido clorhídrico 4 M, el THF se separa in vacuo y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava subsecuentemente con 50 ml de agua, 50 ml de carbonato de sodio 1 M y 50 ml de salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en etanol, se agregan 2,4 g de hidrato de hidrazina y la mezcla resultante se hierve a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el precipitado por filtración y se seca.
p.f. 202-205°C.

C6. 5-(7-metoxi-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C5 utilizando cloruro de 7-metoxi-2,2-spirociclopentil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carbonilo, 2-metilproponato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.
p.f. 214-215°C.

C7. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C5 utilizando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-etilbutanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

212

p.f. 41-42°C.

C8. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C5 utilizando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-metilpentanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

p.f. 119-120°C.

C9. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C5 utilizando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-metilbutanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

p.f. 145-146°C.

C10. 4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-ona

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo C5 utilizando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, ciclopentancarboxilato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

p.f. 200-202°C.

D1. 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

124 ml de diisopropilamina se disuelven en 500 ml de THF bajo una capa de nitrógeno seco y se enfrían a 0° C y se agregan de a gotas 550 ml de n-BuLi (1,6 M en hexano). Luego, la mezcla se enfria a -40° C, utilizando un baño de acetona/N2, y se agregan 100 ml de 2-metilproponato de metilo. La mezcla resultante se agita durante unos 15 min adicionales a -40° C, después de lo cual se agregan de a gotas durante 60 min 160,5 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo disueltos en 750 ml de THF manteniendo la temperatura por debajo de -40° C. El baño de enfriamiento se separa y se continúa con la agitación durante 60 min a RT. Se agregan 150 ml de ácido clorhídrico 4 M y la

213

capa de THF se separa y se lava con 100 ml de agua, 200 ml de carbonato de sodio 1 M y 100 ml de salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra in vacuo.

NMR ($CDCl_3$): δ = 1.56 (s,6H), 3.65 (s,3H), 3.89 (s,3H), 3.91 (s,3H), 6.82 (d, J=8.4Hz,1H), 7.41 (dd,1H,J=1.4, 8.4Hz) 7.99 (d,1H,J=1.4Hz).

D2. 3-(3,4-dietoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo D1 utilizando 2-metilproponato de metilo y cloruro de 3,4-dietoxibenzoilo como compuestos de partida.

NMR ($CDCl_3$): δ = 1.31-154 (dt,6H,J=5.6Hz), 1.56 (s,6H), 3.65 (s,3H), 4.07(m,6H), 6.82 (d, J=8.4Hz,1H), 7.41 (dd,1H,J=1.4, 8.4Hz) 7.99 (d,1H,J=1.4Hz).

D3. 3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo D1 utilizando 2-metilproponato de metilo y cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoilo como compuestos de partida.

NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20-1.33 (m,2H), 1.50-1.63 (m,6H), 1.46 (s,6H), 3.65 (s,3H), 3.57 (s,3H), 3.82 (d,J=5.7Hz,2H), 6.30 (s,0.4H), 6.68 (s,0.6H), 7.07 (d, J=8.4Hz,1H), 7.27 (dd,1H,J=1.4, 8.4Hz), 7.49 (d,1H,J=1.4Hz).

D4. 3-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo D1 utilizando 2-metilproponato de metilo y cloruro de 3-benciloxi-4-metoxibenzoilo como compuestos de partida.

NMR ($CDCl_3$): 1.46 (s,6H), 3.60 (s,3H), 3.92 (s,3H), 5.12 (2,2H), 6.83 (d, J=8.4Hz,1H), 7.20-7.55 (m,7H)

D12. 3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

214

Etapa 2: 2,63 g de Mg en 75 ml de THF anhidro se precalientan a 55° C, se tratan con 20 mg de yodo y 20 mg de yoduro de metilo, se agregan 27,7 g de 5-bromo-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (vea abajo) manteniendo la reacción a reflujo, y la masa de reacción se calienta a reflujo durante 3 h hasta que desaparezca la mayor parte del Mg. 20 g de dimetil malonato de dimetilo se disuelven en 40 ml de THF anhidro, se enfría a -60° C, y a esta temperatura se agrega de a gotas durante 1 h el reactivo de Grignard recientemente preparado. La reacción se deja calentar a 5° C y se apaga con 250 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La masa de reacción se extrae dos veces con éter, las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. El producto crudo puede contener algo de dimetilmalonato de dimetilo sin reaccionar, gran parte del cual puede separarse mediante destilación bajo vacío. El producto crudo se utiliza para la reacción de ciclisación sin purificación adicional.

Etapa 1: 5-bromo-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

56 g de 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano se disuelven en 200 ml de 2-metiltetrahidrofurano, se agregan de a porciones 58 g de N-bromosuccinimida, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 50° C, y la masa de reacción se agita durante una hora a RT. A la mezcla de reacción se agregan agua y éter dietílico, las fases se separan, la fase orgánica se lava con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica mediante destilación bajo vacío, proporcionando 5-bromo-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano.

p. eb. 122-124°C (0.007 mbar)

215

E1. 4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

201 g de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo, 160 ml de trietilamina y 6,0 g de 4-dimetilamino-piridina se disuelven en 750 ml de DCM. Se agregan 191 g de cloruro de 4-toluensulfonilo y la mezcla se hierve a reflujo durante 7 h. La mezcla se enfría en hielo y se acidifica con 100 ml de H_2SO_4 1 M; la capa orgánica se lava con 300 ml de agua (dos veces), 250 ml de solución de Na_2CO_3 1 M (dos veces), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra in vacuo.

p.f. 98-101°C.

F1. Acido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico

Etapa 4: 5,5 g de 5-(benciloxi)-2-metilbenzoato de bencilo (vea abajo) se disuelven en 100 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M, se agita durante dos días a RT y se calienta a reflujo durante una hora, hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. Después de enfriar la mezcla de reacción a RT, se lava dos veces con éter dietílico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se extrae con DCM, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 5-(benciloxi)-2-metilbenzoato de bencilo
Una mezcla de 2,6 g de ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico (vea abajo), 7,0 g de carbonato de potasio y 3,8 ml de cloruro de bencilo en 50 ml de DMF se agitan a 50° C durante 2 horas, hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se reparte entre agua y EA, y las fases se separan. La fase orgánica se lava tres veces con solución de carbonato de sodio 1 M y una vez con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida proporcionando 5-(benciloxi)-2-metilbenzoato de bencilo, que se

utiliza para la próxima etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Acido 5-hidroxi-2-metilbenzoico

A una mezcla de 4,27 g de ácido 5-amino-2-metilbenzoico (vea abajo), 6 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de agua se agregan 50 ml de hielo, y se agrega de a gotas una solución de 2,1 g de nitrito de sodio en 15 ml de agua, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 7° C. Después de agitar esta mezcla durante 30 min adicionales, la misma se agrega de a gotas a una mezcla en reflujo de 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y 20 ml de agua. La mezcla resultante se mantiene bajo reflujo durante 10 min adicionales y se agita durante la noche, dejando que la mezcla se enfrie a RT. La mezcla se reparte entre agua y EA, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y el solvente se separa bajo presión reducida. Para una purificación adicional se disuelve el producto crudo remanente en éter dietílico, y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico como el producto, que se utiliza para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 1: Acido 5-amino-2-metilbenzoico

5,24 g de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico se disuelven en 250 ml de etanol, se agregan 0,5 g de paladio sobre carbón vegetal (5%), y la mezcla de reacción se agita durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a RT, hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se filtra sobre un tapón de celita, y el solvente se separa bajo presión reducida, resultando en el ácido 5-amino-2-metilbenzoico crudo, que se utiliza para la próxima etapa sin purificación adicional.

F2. cloruro de 5-(benciloxi)-2-metilbenzoilo

A una mezcla de 3,3 g de ácido 5-(benciloxi)-2-metilbenzoico (compuesto F1) en 80 ml de DCM se agregan 1,4 ml

217

de cloruro de oxaloilo y la mezcla de reacción se agita a RT durante la noche bajo una capa de nitrógeno. El solvente se separa bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional.

F3. cloruro de 5-(benciloxi)-2-clorobenzoilo

Etapa 4: El compuesto del título cloruro de 5-(benciloxi)-2-clorobenzoilo se prepara analogamente a lo descrito para el ejemplo F2 utilizando ácido 5-(benciloxi)-2-clorobenzoico como compuesto de partida.

Etapa 3: Acido 5-(benciloxi)-2-clorobenzoico

Se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo F1 (etapa 4) utilizando 5-(benciloxi)-2-clorobenzoato de bencilo como compuesto de partida.

Etapa 2: 5-(benciloxi)-2-clorobenzoato de bencilo

Se prepara analogamente a lo descrito para el ejemplo F1 (etapa 3) utilizando ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico como compuesto de partida.

Etapa 1: ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico

Se prepara analogamente a lo descrito para el ejemplo F1 (etapa 2) utilizando ácido 5-amino-2-clorobenzoico como compuesto de partida.

F4. Acido 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoico

Etapa 3: 47,5 g de 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoato de metilo se disuelven en una mezcla de 120 ml de metanol, 10,4 g de hidróxido de sodio y 80 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita durante una hora a RT, hasta completar la reacción de acuerdo con el análisis TLC. Gran parte de la mezcla se evapora bajo presión reducida, y el líquido remanente se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los precipitados se recolectan y se lavan con PE para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoato de metilo

218

Cloro(difluoro)metano se introduce con agitación vigorosa durante 90 minutos en una mezcla de 50 g de 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (vea abajo), 1,21 g de bromuro de tetrabutilamonio, 52 g de solución acuosa de hidróxido de sodio (50% en peso) y 500 ml de dioxano. La mezcla de reacción se filtra y el pH del filtrado se ajusta a 1-2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla se extrae tres veces con EA, las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y el solvente se separa bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica mediante filtración sobre una columna (silicagel y PE) proporcionando 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzoato de metilo, producto que se utiliza para la próxima etapa sin purificación adicional.

Etapa 1: 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo

A una mezcla de 107 g de ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico (compuesto descrito en el ejemplo F1, etapa 2) en 1000 ml de metanol se agregan de a gotas 251,1 g de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante dos horas a RT. Después de evaporar gran parte del solvente de la mezcla bajo presión reducida, se agregan 100 ml de agua y el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de EA, los orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, y el solvente se separa bajo presión reducida proporcionando 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo, que se utiliza para la próxima etapa sin purificación adicional.

F5. ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico

Etapa 3: El compuesto del título ácido 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoico se prepara análogamente a lo descrito para el ejemplo F4 (etapa 3) utilizando 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo como compuesto de partida.

Etapa 2: 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo

219

El 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo se prepara análogamente a la metodología descrita en la literatura: M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama; Oxidative Desulfurization-Fluorination of Xanthates: A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers and Difluoro(methylthio)methyl Ethers; Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4173-4176; K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama; A Convenient Synthesis of Triflouromethyl Ethers by Oxidative Desulfurization-Fluorination of Dithiocarbonates; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 471-484. De acuerdo con esta metodología, se hace reaccionar 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (compuesto descrito en el ejemplo F4, etapa 1) para formar el correspondiente xantato 2-metil--5-{[(metilsulfanil)carbonotioil]oxi}benzoato de metilo mediante reacción con CS_2, xantato que luego se convierte en el compuesto del título 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo tratándolo con el complejo ácido fluorhídrico / piridina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina.

Utilidad comercial

Usos médicos

A continuación se hace referencia a los compuestos de fórmula 1, las sales de los compuestos de fórmula 1, los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 y las sales de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la invención como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables.

Como inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), los compuestos de la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas que los hace comercialmente utilizables.

Se considera que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y

220

trastornos. Se considera que son adecuados, por un lado, como productos terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a su acción dilatadora, pero también debido a su actividad que aumenta la frecuencia respiratoria - o el impulso respiratorio -) y para la remoción de la disfunción eréctil debido a su actividad dilatadora vascular, pero por otro lado, especialmente para el tratamiento de trastornos, particularmente de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias de la piel, del intestino, de los ojos, del sistema nervioso central y de las articulaciones, en los cuales hacen de intermediario mediadores tales como histamina, el PAF (factor de activación de plaquetas = platelet-activating factor), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citoquinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas.

En particular, se piensa que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos, tales como por ejemplo:
enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como, pero no estando limitadas a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD (enfermedad crónica de obstrucción pulmonar), hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar;
enfermedades que se basan en reacciones inmunológicas falsas alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (sinus paranasales, ojos), tales como, pero no estando limitadas a, rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales;
enfermedades dermatológicas, especialmente del tipo

221

proliferativo, inflamatorio y alérgico, tales como, pero no estando limitadas a, psoriasis (vulgaris), eczema de contacto tóxico y alérgico, dermatitis atópica (eczema), eczema seborréico, liquen simple, quemadura de sol, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus discoide eritematoso, piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, acné rosacea y otros trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel;
enfermedades que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo artritis, tales como artritis reumautoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas;
enfermedades fibróticas, tales como, pero no estando limitadas a, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y fibrosis renal;
hepatitis aguda y fulminante viral, inducida por alcohol o drogas, esteatosis hepática (esteatiohepatitis alcohólica y no alcohólica);
enfermedades del sitema inmune, tales como, pero no estando limitadas a, SIDA, esclerosis múltiple, reacción de injerto versus hospedante, rechazos de alotransplante;
caquexia, caquexia cancerosa, caquexia por SIDA;
tipos de shock, tales como, pero no estando limitados a, shock septico, shock inducido por endotoxina, sepsis gram-negativa, síndrome de shock tóxico y ARDS (síndrome de trastorno respiratorio del adulto = adult respiratoty distress syndrome);
enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa;
enfermedades cardíacas que pueden tratarse mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca;
enfermedades que pueden tratarse debido a la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo,

disfunción eréctil, cólicos renales y de las uretras relacionados con cálculos renales o acción oncolítica (para tratar parto prematuro); glomerulonefritis y otras infecciones del tracto urinario;
diabetes insípida, diabetes mellitus (tipo I y en particular tipo II); cancer (en particular leucemia linfoide y meloide); osteoporosis;
condiciones asociadas con inhibición metabólica cerebral, tales como, pero no estando limitada a, senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deterioro de la memoria asociado con la enfermedad de Parkinson o demencia por infarto múltiple;
y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como, pero no estando limitadas a, depresiones, estados de ansiedad, lesiones de la columna vertebral, esquizofrenia o demencia arterioesclerotica.

Por lo tanto, la invención se refiere además a los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas mediante la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, en particular las enfermedades arriba ejemplificadas.

Preferentemente, la invención se refiere a los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades siguientes:
enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fribrosis pulmonar;
rinitis alérgica;
y enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eczema);
artritis reumatoide;

223

e inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa de tipo 4, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, preferentemente una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades arriba ejemplificadas.

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, tales como, pero no estando limitada a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades dermatológicas, tales como, pero no estando limitadas a, psoriasis o dermatitis atópica (eczema).

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como, pero

224

no estando limitadas a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

En una realización particularmente preferida de la invención, en los usos arriba mencionados, el compuesto de la invención es un compuesto de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a un método para tratar o prevenir una enfermedad, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

En particular, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una de las enfermedades arriba mencionadas, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

Especialmente, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad, que es aliviada mediante la inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 4, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

Preferentemente, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, por ejemplo, pero no estando limitada a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

La invención también se refiere a un método para tratar o prevenir rinitis alérgica, método que comprende administrar a

225

un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

Además, la invención se refiere preferentemente a un método para tratar o prevenir enfermedades dermatológicas, tales como, pero no estando limitadas a, psoriasis o dermatitis atópica (eczema), método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

La invención también se refiere a un método para tratar o prevenir artritis reumatoide, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

Adicionalmente, la invención se refiere preferentemente a un método para tratar o prevenir enfermedades en la región gastrointestinal, tales como, pero no estando limitadas a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención.

En los métodos precedentes, el paciente es preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. Además, en los métodos precedentes puede utilizarse al menos uno de los compuestos de la invención. Preferentemente se utilizan uno o dos de los compuestos de la invención, más preferentemente se utiliza uno de los compuestos de la invención.

En una realización particularmente preferida de la invención, los métodos precedentes para tratar o prevenir una de las enfermedades arriba mencionadas comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

226

Composiciones farmacéuticas

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención conjuntamente con al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Más preferentemente, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención, conjuntamente con al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que inhibe la fosfodiesterasa de tipo 4, especialmente para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, en particular para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades arriba ejemplificadas.

La invención abarca composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, según lo arriba definido, en particular para el tratamiento o la profilaxis de una o más de las enfermedades siguientes: enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar; rinitis alérgica; y enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eczema); artritis reumatoide; e inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención, respectivamente las

227

composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, pueden administrarse por cualquier ruta adecuada, por ejemplo, por la ruta oral, sublingual, bucal, intravenosa, intra-arterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intrasternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insuflación. En dependencia de las características del compuesto específico, se prefiere ya sea la administración mediante inhalación o la administración oral de los compuestos de la invención.

Composiciones farmacéuticas inhalables e intranasales

La administración mediante inhalación implica administración tópica al pulmón, por ejemplo, mediante un aerosol o una composición de polvo seco.

Las formulaciones para inhalación incluyen composiciones de polvo, que preferentemente contienen lactosa, y composiciones de spray que pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles a partir de envases presurisados, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, 1, 1, 1, 2-tetrafluoretano, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Una clase de propelentes que es considerado un propelente de efecto destructor de ozono mínimo en comparación con clorofluorocarbonos convencionales comprende hidrofluorocarbonos, y varias formulaciones de aerosoles medicinales que utilizan tales sistemas de propelente se revelan, por ejemplo, en EP 0372777, W091/04011, W091/11173, W091/11495, W091/14422, W093/11743, y EP 0553298. El objeto de todas estas solicitudes es la preparación de aerosoles presurisados para la administración de medicamentos y buscan superar los problemas asociados con el uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad

228

asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. Las solicitudes proponen, por ejemplo, el agregado de uno o más excipientes, tales como cosolventes polares o agentes de humectación (por ejemplo, alcoholes tales como etanol), alcanos, éter dimetílico, agentes tensoactivos (incluyendo agentes tensoactivos fluorados y no fluorados, ácidos carboxílicos tales como ácido oléico, polietoxilatos, etc.) o agentes para aumentar el volumen tales como un azúcar (vea, por ejemplo WO02/30394) y vehículos, tales como ácido cromoglícico y/o nedocromil, que están contenidos en concentraciones que no son terapéuticamente y profilácticamente activas (vea WO00/07567). La forma de dosificación de aerosol también puede tomar la forma de una bomba atomizadora.

Para las suspensiones de aerosol, el compuesto de la invención debe ser micronizado para permitir la inhalación de substancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones al administrar la formulación de aerosol, de modo que el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partícula promedio menor de 100 µm, deseablemente menor de 20 µm, y preferentemente en la gama de 1 a 10 µm (valor D50 medido, por ejemplo, utilizando difracción láser).

Composiciones inhalables de polvo seco: Para las composiciones farmacéuticas adecuadas (por ejemplo, adaptadas) para la administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una composición inhalable de polvo seco. El polvo seco comprende un compuesto finamente dividido de la invención, opcionalmente conjuntamente con un soporte farmacéuticamente aceptable finamente dividido, que preferentemente está presente y puede consistir de uno o más materiales conocidos como soportes en las composiciones de inhalación de polvo seco, por ejemplo, sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes-azúcar,

229

tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sucrosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un soporte especialmente preferido es lactosa, particularmente en la forma de monohidrato.

El polvo seco puede encontrarse en cápsulas de gelatina o plástico, o en blisteres, para la utilización en un dispositivo de inhalación de polvo seco, preferentemente en unidades de dosificación del compuesto de la invención conjuntamente con el soporte en cantidades para llevar el peso total del polvo en cada cápsula a desde 5 mg y 50 mg. Alternativamente, el polvo seco puede estar contenido en un depósito de un dispositivo de inhalación para dosis múltiples de polvo seco. Cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blisteres de, por ejemplo, folia de aluminio laminado, para el uso en un inhalador o aislador, pueden formularse de modo que contienen una mezcla de polvo de los compuestos de la invención y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón, preferentemtente lactosa. En este aspecto, el compuesto de la invención es micronizado adecuadamente para permitir la inhalación de substancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones al administrar la formulación de polvo seco, de modo que el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partícula menor de 100 µm, deseablemente menor de 20 µm, y preferentemente en la gama de 1 a 10 µm (valor D50 medido, por ejemplo, utilizando difracción láser). El soporte sólido, si está presente, tiene generalmente un diámetro máximo de partícula de 300 µm, preferentemente 200 µm, y convenientemente tiene un diámetro de partícula promedio de 40 a 100 µm, preferentemente de 50 a 75 µm. El tamaño de partícula del compuesto de la invención y el de un soporte sólido, si está presente, en composiciones de polvo seco, puede reducirse al nivel deseado mediante métodos convencionales, por ejemplo,

230

mediante molienda en un molino de chorro de aire, molino de bolas o molino vibratorio, microprecipitación, secado por spray, liofilización o recristalización a partir de medios supercríticos.

Cuando la forma inhalable de la composición de la invención es la forma de partícula finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación para polvo seco adaptado para administrar polvo seco a partir de una cápsula o blister que contiene una unidad de dosificación del polvo seco o a partir de un dispositivo de inhalación de dosis múltiples de polvo seco. Tales dispositivos para la inhalación de polvo seco son conocidos por el arte. Ejemplos que pueden mencionarse son Cyclohaler©, Diskhaler©, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Jethaler®, Clickhaler® o los dispositivos de inhalación para polvo seco revelados en EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

Las formulaciones para inhalación mediante nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso con el agregado de agentes tales como ácido o álcali, agentes de buffer, agentes reguladores de isotonicidad o antimicrobianos. Tales agentes pueden esterilizarse mediante filtración o calentamiento en un autoclave. Tecnologías adecuadas para este tipo de administración son conocidas por el arte. Como ejemplo debe mencionarse la tecnología Mystic© (vea por ejemplo US6397838, US6454193 y US6302331)

Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis farmacéuticamente efectiva, tal como mencionada anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. De este modo, en el caso de formulaciones diseñadas para la administración mediante aerosoles presurizados de dosis medidas, un impulso del aerosol

231

puede entregar la mitad de la cantidad terapéuticamente efectiva de modo que se necesitan dos impulsos para administrar la dosis terapéuticamente efectiva.

En la composición inhalable de polvo seco, el compuesto de la invención puede estar presente, por ejemplo, en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 70% (por ejemplo aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, por ejemplo aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, por ejemplo aproximadamente 20 a aproximadamente 30%) en peso de la composición.

En el caso de administración intranasal, por ejemplo, los sprays y las soluciones a ser aplicadas en forma de gotas son las formulaciones preferidas. Sprays intranasales o gotas nasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con o sin el agregado de agentes tales como agentes espesantes, sales de buffer o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes reguladores de isotonicidad, preservativos o antioxidantes.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica externa.

Administración "tópica externa" significa la administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios o el ojo). La administración tópica externa (por ejemplo a través de la piel / transdérmica) puede realizarse, por ejemplo, a aquellas partes de la piel afectadas por o suceptibles a una enfermedad dermatológica, tales como, por ejemplo, dermatitis atópica o psoriasis.

En el caso de administración tópica externa (por ejemplo a través de la piel / transdérmica), formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, ungüentos, cremas (usualmente una composición farmacéutica de aceite en agua o agua en aceite, usualmente una emulsión), lociones, pastas, geles, polvos,

soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, sprays y emplastos (por ejemplo, pero no limitados a, sistemas terapéuticos transdérnicos).

En una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo en un ungüento o una composición aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de la invención está presente adecuadamente en 0,05 a 10%, preferentemente 0,1 a 5%, más preferentemente 0,1 a 3%, aún más preferentemente 0,5 a aproximadamente 2,5%, en peso de la composición (p/p).

Composiciones farmacéuticas para administración oral o parenteral

Para los modos de administración parenteral tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, se utilizan preferentemente soluciones (por ejemplo, pero no estando limitadas a, soluciones estériles, soluciones isotónicas). Tales soluciones son administradas preferentemente mediante técnicas de inyección o infusión.

Una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una solución o suspensión del compuesto de la invención en un soporte estéril parenteralmente aceptable (por ejemplo agua estéril) o aceite parenteralmente aceptable. Alternativamente, la solución puede liofilizarse. Una composición farmacéutica liofilizada adecuada para administración parenteral, durante el uso puede ser opcionalmente reconstituida inmediatamente antes de la administración con un solvente adecuado, por ejemplo agua estéril o una solución acuosa parenteralmente aceptable esteril.

Una composición farmacéutica para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo puede ser un jarabe, una suspensión o emulsión; como así también puede ser, por

233

ejemplo, una tableta, tableta recubierta (gragea), píldora, sello, cápsula (caplet) o puede estar en la forma de gránulos.

Una formulación líquida puede consistir opcionalmente de una suspensión o solución del compuesto de la invención en un soporte líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un solvente acuoso tales como agua, etanol o glicerina, o un solvente no acuoso, tales como un polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener además un agente de suspensión, un preservativo, un agente saborizante y/o colorante.

Una composición farmacéutica para administración oral que es una tableta puede comprender uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, soportes y/o excipientes) adecuados para preparar formulaciones de tabletas. El soporte puede, por ejemplo, ser o incluir lactosa, celulosa o manitol. La tableta también puede contener en cambio uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un agente ligante, un lubricante y/o un desintegrante de tabletas.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para administración oral o parenteral contienen preferentemente el compuesto o los compuestos de la invención en una cantidad total de desde 0,1 a 99,9%, más preferentemente 5 a 95%, en particular 20 a 80% en peso de la composición (p/p).

En general, pueden utilizarse como agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes auxiliares cualesquiera conocidos como adecuados para preparar una composición farmacéutica particular. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, solventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases para ungüentos, antioxidantes, preservativos, estabilizantes, soportes, rellenos, ligantes, espesantes, agentes complejantes, agentes de desintegración, bufferes, promotores de permeación,

234

polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de tonicidad, tensoactivos, agentes de coloración, saborizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, se utilizan agentes auxiliares de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

Las composiciones/formulaciones farmacéuticas pueden prepararse de un modo conocido por una persona entendida en el arte, por ejemplo mediante procesos de disolución, mezclado, granulación, grageado, lecho fluido, emulsión, encapsulado, atrapamiento o liofilización.

Dosificaciones

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse de modo que la dosis del compuesto de la invención se encuentre en la gama habitual para inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se administran preferentemente en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 250 mg por día, preferentemente 0,05 mg a 100 mg por día, más preferentemente 0,05 mg a 10 mg por día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg a 10 mg por dia, preferentemente 0,01 mg a 7,5 mg por día, más preferentemente 0,01 mg a 5 mg por día, del compuesto de la invención, calculado como compuesto libre (= la forma no solvatada, no hidratada, no salificada del compuesto).

A este respecto, debe observarse que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto tratado, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, severidad de la enfermedad a ser tratada y combinación de drogas.

235

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en una sola dosis por día o en sub-dosis múltiples, por ejemplo, 2 a 4 dosis por día. Una unidad de dosificación simple de la composición farmacéutica puede contener, en el caso de una administración por inhalación, por ejemplo desde 0,001 mg a 10 mg, preferentemente 0,01 mg a 7,5 mg, más preferentemente 0,01 mg a 5 mg del compuesto de la invención. Se prefiere la administración de la composición farmacéutica en una sola dosis por día.

Combinaciones

En dependencia de la enfermedad particular a ser tratada o prevenida, opcionalmente pueden coadministrarse con los compuestos de la invención, agentes terapéuticos adicionales, que normalmente son administrados para tratar o prevenir aquella enfermedad.

En una realización preferida, al menos uno de los compuestos de la invención es coadministrado con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinergicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos.

A este respecto, el "agente terapéutico" incluye los corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos en la forma de los compuestos libres, las sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos, los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, pero no estando limitados a, derivados de éster, N-óxidos, etc.), los solvatos (hidratos) de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos, sales, derivados y solvatos.

La coadministración de al menos uno de los compuestos de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinergicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos puede tener lugar en la forma de una combinación fija o combinación no fija o un equipo (kit) de partes.

Una "combinación fija" se define como una combinación en la cual el compuesto de la invención y el agente terapéutico previstos para la coadministración están presentes en una unidad de dosificación o en una entidad simple. Un ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en la cual el compuesto de la invención y el agente terapéutico están presentes en forma de mezcla para su administración simultánea. Otro ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en la cual el compuesto de la invención y el compuesto terapéutico están presentes en una unidad de dosificación sin encontrarse en forma de mezcla.

Una "combinación no fija" o "equipo de partes" se define como una combinación en la cual el compuesto de la invención y el agente terapéutico están presentes en más de una unidad de dosificación. En una combinación no fija o un equipo de partes, el compuesto de la invención y el agente terapéutico se

237

proporcionan como formulaciones separadas. Pueden estar envasados y presentados conjuntamente como componentes separados de un empaque de combinación para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia de combinación. Se prefiere la administración simultánea o secuencial del compuesto de la invención y el agente terapéutico. En el caso de administración secuencial o separada del compuesto de la invención y el agente terapéutico, el compuesto de la invención puede ser administrado antes o después de la administración del agente terapéutico.

La administración secuencial incluye un período de tiempo breve entre la administración del compuesto de la invención y el agente terapéutico o viceversa (por ejemplo, el tiempo necesario para tragar una tableta después de la otra).

La administración separada incluye períodos de tiempo más largos entre la administración del compuesto de la invención y el agente terapéutico. En una realización preferida de la invención, el compuesto de la invención se administra mientras que el agente terapéutico (o viceversa) tenga todavía un efecto terapéutico sobre el paciente a ser tratado.

En una realización particularmente preferida de la invención, la coadministración de al menos uno de los compuestos de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado entre el grupo formado por corticosteroides, anticolinergicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos conduce a un efecto terapéutico que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos que se lograrán al administrar el compuesto de la

invención, respectivamente el agente terapéutico adicional, por sí solo.

El tipo de formulación del compuesto de la invención y el agente terapéutico de una combinación no fija o equipo de partes puede ser idéntico, es decir, ambos, tanto el compuesto de la invención como así también el agente terapéutico son formulados, por ejemplo, como polvo, solución o suspensión adecuado para administración por inhalación, o puede ser diferente, es decir, adecuado para diferentes formas de administración, tal como, por ejemplo, el compuesto de la invención se formula como polvo, solución o suspensión adecuado para administración por inhalación y el agente terapéutico se formula como tableta o cápsula para administración oral.

Por lo tanto, la invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica presentada como una combinación fija, una combinación no fija o un equipo de partes que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinergicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un agonista de adrenoreceptor β_2 y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente

preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:

un compuesto de la invención y salbutamol,

un compuesto de la invención y milveterol,

un compuesto de la invención y indacaterol,

un compuesto de la invención y carmoterol,

un compuesto de la invención y salmeterol,

un compuesto de la invención y formoterol,

y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salbutamol es sulfato de salbutamol.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de milveterol es clorhidrato de milveterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de carmoterol es clorhidrato de carmoterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salmeterol es xinafoato de salmeterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es monohidrato de hemifumarato de formoterol. En otra realización preferida, el estereoisómero del formoterol es R,R-formoterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de R,R-formoterol es L-tartrato de R,R-formoterol.

Preferentemente el agonista del adrenoreceptor β2 es un agonista de adrenoreceptor β2 de acción prolongada; particularmente preferidos a este respecto son aquellos agonistas del adrenoreceptor β2 que tienen un efecto terapéutico durante un período de 12-24 horas. Además, el agonista del adrenoreceptor β2 es preferentemente para administración por inhalación, para la administración de una vez por día y para administración por inhalación simultánea.

Preferentemente, la combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista del adrenoreceptor β2 es para el

240

tratamiento o profilaxis de asma bronquial y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un corticosteroide y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:

un compuesto de la invención y budesonida,
un compuesto de la invención y fluticasona,
un compuesto de la invención y beclometasona,
un compuesto de la invención y mometasona,
un compuesto de la invención y triamcinolona acetonida, o
un compuesto de la invención y ciclesonida,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de fluticasona es fluticasona-17-propionato. En otra realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de fluticasona es fluticasona-17-furoato. En otra realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de beclometasona es el éster 17,21-dipropionato de beclometasona. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de mometasona es furoato de mometasona.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un corticosteroide es preferentemente para el tratamiento y profilaxis de asma bronquial, COPD, rinitis alérgica o una enfermedad dermatológica, tal como, por ejemplo, dermatitis atópica. Preferentemente el corticosteroide se utiliza para administración tópica externa, intranasal o por inhalación; en

241

casos severos, el corticosteroide también puede usarse oralmente.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un anticolinérgico y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:

un compuesto de la invención y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención y bromuro de tiotropio, o
un compuesto de la invención y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención y bromuro de daratropio,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el estereoisómero del bromuro de glicopirronio es bromuro de (R,R)-glicopirronio. En una realización preferida, el bromuro de tiotropio se usa en la forma de su monohidrato.

Preferentemente, el anticolinérgico es para administración por inhalación. La combinación que comprende un compuesto de la invención y un anticolinérgico es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor H1 y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no

fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y azelastina,
un compuesto de la invención y olopatadina,
un compuesto de la invención y loratadina,
un compuesto de la invención y desloratadina, o
un compuesto de la invención y cetirizina,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de azelastina es clorhidrato de azelastina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de olapatadina es clorhidrato de olapatadina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de cetirizina es diclorhidrato de cetirizina. En una realización preferida, el estereoisómero de cetirizina es levocetirizina. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de levocetirizina es didiclorhidrato de levocetirizina.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista del receptor H1 es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de rinitis alérgica.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor de leucotrieno y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y montelukast,
un compuesto de la invención y pranlukast, o
un compuesto de la invención y zafirlukast,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

243

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de montelukast es montelukast sódico. En otra realización preferida, pranlukast se usa en la forma de su monohidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de leucotrieno es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de asma bronquial.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un inhibidor de 5-lipoxigenasa y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y zileutón,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de 5-lipoxigenasa es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de asma bronquial.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y sildenafil,
un compuesto de la invención y vardenafil,

244

un compuesto de la invención y tadalafil,
un compuesto de la invención y udenafil, o
un compuesto de la invención y avanafil,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de sildenafil son hemicitrato de sildenafil, citrato de sildenafil y mesilato de sildenafil; particularmente preferido es el citrato de sildenafil. En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de vardenafil son clorhidrato de vardenafil o diclorhidrato de vardenafil. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de avanafil es besilato de avanafil.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de PDE5 es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un antagonista de endotelina y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y bosentán,
un compuesto de la invención y ambrisentan,
un compuesto de la invención y atrasentan,
un compuesto de la invención y darusentan,
un compuesto de la invención y clazosentan, o
un compuesto de la invención y avosentan,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, bosentan se usa en la forma

de su monohidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clazosentan es la sal disódica de clazosentan. En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de atrasentan son clorhidrato de atrasentan o la sal sódica de atrasentan. En otra realización preferida, se usa el R-enantiómero de atrasentan. En otra realización preferida, se usa el S-enantiómero de darusentan.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista de endotelina es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un inhibidor de HMG-CoA reductasa y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:

un compuesto de la invención y lovastatina,
un compuesto de la invención y pravastatina,
un compuesto de la invención y simvastatina,
un compuesto de la invención y atorvastatina,
un compuesto de la invención y fluvastatina,
un compuesto de la invención y rosuvastatina,
un compuesto de la invención y pitavastatina,
un compuesto de la invención y bervastatina,
un compuesto de la invención y dalvastatina, o
un compuesto de la invención y glenvastatina,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de pravastatina son las sales de potasio, litio,

sodio y hemi-calcio de pravastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de pravastatina es la sal sódica de pravastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de simvastatina es la sal sódica de simvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de atorvastatina son las sales de potasio, sodio y hemi-calcio de atorvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de atorvastatina es la sal de hemi-calcio de atorvastatina. Como un ejemplo para un hidrato de atorvastatina puede mencionarse el trihidrato y el sesqui-hidrato de la sal de hemi-calcio de atorvastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de fluvastatina es la sal sódica de fluvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de rosuvastatina son las sales de potasio, litio, sodio, hemi-magnesio y hemi-calcio de rosuvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de rosuvastatina es la sal de hemi-calcio de rosuvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de rosuvastatina es la sal sódica de rosuvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de pitavastatina son las sales de potasio, sodio y hemi-calcio de pitavastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de pitavastatina es la sal de hemi-calcio de pitavastatina.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de HMG-CoA reductasa es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la

247

invención), un tensoactivo pulmonar y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y lusupultida,
un compuesto de la invención y poracant alfa,
un compuesto de la invención y sinapultida,
un compuesto de la invención y beracanto,
un compuesto de la invención y bovacanto,
un compuesto de la invención y colfosceril palmitato,
un compuesto de la invención y tensoactivo-TA, o
un compuesto de la invención y calfacanto,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un tensoactivo pulmonar es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de asma bronquial o COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un antibiótico y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y amoxicilina,
un compuesto de la invención y ampicilina,
un compuesto de la invención y levofloxacina,
un compuesto de la invención y claritromicina,
un compuesto de la invención y ciprofloxacina,
un compuesto de la invención y telitromicina, o
un compuesto de la invención y azitromicina,

y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la amoxicilina se usa en la forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la ampicilina se usa en la forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ampicilina es ampicilina sódica. En otra realización preferida, la levofloxacina se usa en la forma de su hemi-hidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ciprofloxacina es el monohidrato del clorhidrato de ciprofloxacina. En otra realización preferida, la azitromicina se usa en la forma de su monohidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antibiótico es preferentemente para el tratamiento o profilaxis de exacerbaciones asociadas con asma bronquial y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un corticosteroide, un agonista de adrenoreceptor β_2 y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención, budesonida y salbutamol,
un compuesto de la invención, budesonida y milveterol,
un compuesto de la invención, budesonida e indacaterol,
un compuesto de la invención, budesonida y carmoterol,
un compuesto de la invención, budesonida y salmeterol,
un compuesto de la invención, budesonida y formoterol,
un compuesto de la invención, fluticasona y salbutamol,
un compuesto de la invención, fluticasona y milveterol,

un compuesto de la invención, fluticasona e indacaterol,
un compuesto de la invención, fluticasona y carmoterol,
un compuesto de la invención, fluticasona y salmeterol,
un compuesto de la invención, fluticasona y formoterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y salbutamol,
un compuesto de la invención, beclometasona y milveterol,
un compuesto de la invención, beclometasona e indacaterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y carmoterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y salmeterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y formoterol,
un compuesto de la invención, mometasona y salbutamol,
un compuesto de la invención, mometasona y milveterol,
un compuesto de la invención, mometasona e indacaterol,
un compuesto de la invención, mometasona y carmoterol,
un compuesto de la invención, mometasona y salmeterol,
un compuesto de la invención, mometasona y formoterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y salbutamol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y milveterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida e indacaterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y carmoterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y salmeterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y formoterol,
un compuesto de la invención, ciclesonida y salbutamol,
un compuesto de la invención, ciclesonida y milveterol,
un compuesto de la invención, ciclesonida e indacaterol,
un compuesto de la invención, ciclesonida y carmoterol,

250

un compuesto de la invención, ciclesonida y salmeterol, o un compuesto de la invención, ciclesonida y formoterol, y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un agonista de adrenoreceptor β_2, un anticolinérgico y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de darotropio,
un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de tiotropio, o
un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de darotropio,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un corticosteroide, un anticolinérgico y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de darotropio,
un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de aclidinio,

253

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de darotropio,
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de tiotropio, o
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de darotropio,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Las combinaciones triples arriba mencionadas pueden usarse preferentemente en el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial o COPD.

Combinaciones típicas, en particular para administración tópica externa (por ejemplo versus dermatitis atópica o psoriasis), pueden incluir un compuesto de la invención y un inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de calcineurina, tales como pimecrolimus o tacrolimus.

Por lo tanto, en otra realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un inmunosupresor y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:

255

un compuesto de la invención y pimecrolimus,
un compuesto de la invención y tacrolimus,
un compuesto de la invención y metotrexato,
un compuesto de la invención y ascomicina, o
un compuesto de la invención y ciclosporina A,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

El inmunosupresor administrable en forma tópica externa puede ser administrado o es administrable en una composición tópica externa separadamente del compuesto de la invención (combinación no fija o equipo de partes) o puede estar contenido con el compuesto de la invención en una composición combinada administrable en forma tópica externa (combinación fija). En una realización preferida, la composición administrable en forma tópica externa es una crema que contiene pimecrolimus en una concentración aproximada de 1% p/p. En otra realización preferida, la composición administrable en forma tópica externa es un ungüento que contiene tacrolimus en una concentración desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,1% p/p.

Otras combinaciones para una administración tópica externa, en particular para el tratamiento o la profilaxis de dermatitis atópica y psoriasis, pueden incluir un compuesto de la invención y un corticosteroide. Además de las combinaciones de corticosteroide arriba mencionadas, también pueden ser útiles las combinaciones de corticosteroides siguientes.

En otra realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un corticosteroide y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la

combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y prednisolona,
un compuesto de la invención y dexametasona,
un compuesto de la invención y betametasona, o
un compuesto de la invención e hidrocortisona,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, los corticosteroides arriba mencionados son usados en la forma de un éster, tales como, por ejemplo, valerato acetato de prednisolona, butirato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de dexametasona, propionato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, butirato propionato de betametasona o valerato acetato de prednisolona.

Otras combinaciones para una combinación tópica externa, en particular para el tratamiento de psoriasis, pueden incluir un compuesto de la invención y un análogo de vitamina D.

Por lo tanto, en otra realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un análogo de vitamina D y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, combinación no fija o equipo de partes arriba mencionado comprende:
un compuesto de la invención y calcitriol,
un compuesto de la invención y calcipotriol, o
un compuesto de la invención y tacalcitol,
y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En el caso de que ambos (o todos) los componentes de la combinación - el componente de la invención como así también el

257

agente terapéutico (los agentes terapéuticos) - de las combinaciones arriba definidas sean ambos (o todos) adecuados para la administración por inhalación, una realización preferida de la invención es la administración simultánea por inhalación de ambos (o todos) los componentes de la combinación mediante la utilización de un dispositivo para la inhalación de una combinación. Tal dispositivo para la inhalación de una combinación puede comprender una composición farmacéutica combinada para administración por inhalación simultánea que comprende ambos (o todos) los compuestos individuales de la combinación particular.

En una alternativa, el dispositivo para la inhalación de una combinación puede ser tal que los compuestos individuales de la combinación particular sean administrables simultáneamente, pero están almacenados por separado (totalmente o parcialmente separados para combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas.

En el caso de combinaciones no fijas o equipo de partes que comprende al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos de pulmón y antibióticos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico pueden administrarse por la misma ruta, por ejemplo, sin limitación, mediante inhalación (o administración tópica externa) o por rutas diferentes, por ejemplo, sin limitación, el compuesto de la invención puede administrarse, por ejemplo, mediante inhalación y el agente terapéutico puede administrarse

258

oralmente.

En el caso de una coadministración de al menos un compuesto de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos, en la forma de una combinación fija, combinación no fija o equipo de partes, la dosis del compuesto de la invención, como así también la dosis del agente terapéutico, se encontrará en la gama habitual para la monoterapia, siendo posible muy probablemente reducir las dosis respectivas en el caso de la coadministración del compuesto (de los compuestos) de la invención y del agente terapéutico con respecto a las dosis correspondientes a la administración individual, debido a que los componentes terapéuticos mutuamente se influencian positivamente y refuerzan su acción.

En el caso de la coadministración de al menos un compuesto de la invención y al menos un compuesto terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos de pulmón y antibióticos, en la forma de una combinación fija, una combinación no fija o un equipo de partes, una unidad de dosis simple de la respectiva composición/formulación farmacéutica puede contener, en el caso

259

de administración oral o parenteral, 0,01 mg a 250 mg, preferentemente 0,05 mg a 100 mg, más preferentemente 0,05 mg a 10 mg, o en el caso de administración nasal o por inhalación, 0,001 mg a 10 mg, preferentemente 0,01 mg a 7,5 mg, más preferentemente 0,01 mg a 5 mg del compuesto de la invención y desde 0,01 mg a 4000 mg, preferentemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferentemente 0,5 mg a 1000 mg, más preferentemente 1 mg a 500 mg del agente terapéutico, en dependencia del agente terapéutico utilizado, la enfermedad a ser tratada y la ruta de administración seleccionada. Preferentemente, el al menos un compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico están presentes en las composiciones/formulaciones farmacéuticas en una relación de peso de desde 1000:1 a 1:1000, más preferentemente en una relación de peso de desde 100:1 a 1:100, aún más preferentemente en una relación de peso de desde 25:1 a 1:25.

Investigaciones biológicas

El segundo mensajero AMP cíclico (cAMP) es bien conocido por inhibir células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 es expresada ampliamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, in „Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), y su inhibición conduce a un aumento de la concentración intracelular de cAMP y de este modo a la inhibición de la activación celular (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2000).

Se describió el potencial antiinflamatorio de inhibidores de PDE4 in vivo en varios modelos animales (MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1997). Para investigar la inhibición de PDE4 a nivel celular (in vitro), pueden medirse una gran variedad de respuestas proinflamatorias. Ejemplos son la producción de

260

superóxido de granulocitos neutrofílicos (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) o eosinofílicos (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995), que pueden medirse como quimioluminiscencia inducida por luminol, o la síntesis del factor alfa de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos o células dendríticas (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulatorio de los inhibidores de PDE4 es evidente a partir de la inhibición de respuestas de células T, tal como la síntesis o proliferación de citoquina (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999). Las sustancias que inhiben la secreción de los mediadores proinflamatorios antes mencionados son aquellas que inhiben PDE4. Por lo tanto, la inhibición de PDE4 mediante los compuestos de acuerdo con la invención es un indicador central para la supresión de procesos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

La PDE4B1 (GB No. L20966) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) vía PCR con cebadores Rb18 (5'-CAGACATCCTAAGAGGGGAT -3') y Rb 10 (5'- AGAGGGGGATTATGTATCCAC -3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

Se preparó el baculovirus recombinante mediante recombinación homóloga en células de insectos SF9. Los plásmidos de expresión se cotransfectaron con DNA Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Se seleccionaron sobrenadantes del virus recombinante libre de virus Wt usando métodos de ensayo en placa. Luego se prepararon sobrenadantes de virus de elevado título amplificando 3 veces. La PDE4B1 se expresó en células SF21 infectando $2x10^6$ células/ml con un factor de multiplicidad

261

de infección (MOI = multiplicity of infection) entre 1 y 10 en el medio Insect Express Sf9-S2 libre de suero (PAA, Pasching, Austria). Las células se cultivaron a 28°C durante 48-72 horas, después de lo cual se pelletizaron durante 5-10 min a 1000xg y 4°C.

Las células de insectos SF21 se resuspendieron, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en un buffer de homogenización a la temperatura de hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, que contiene los agregados siguientes: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, β-mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefabloc 0,4 mM, leupeptina 10 µM, pepstatina A 10 µM, inhibidor de tripsina 5 µM) y se disgregaron mediante ultrasonido. Luego el homogeneizado se centrifugó durante 10 min a 1000xg y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta el uso subsecuente (vea abajo). El contenido de proteína se determinó mediante el método de Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como estándar.

La actividad de la PDE4B1 fue inhibida mediante los compuestos de acuerdo con la invención en un ensayo de estimulación de luminiscencia en perlas (SPA = scintillation proximity assay) modificado, provisto por Amersham Biosciences (vea las instrucciones del procedimiento "Phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay [Ensayo enzimático SPA con fosfodiesterasa [3H]cAMP], código TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtitulación de 96 cavidades (MTPs = microtitre plates). El volumen de ensayo es 100 µl y contiene buffer Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg/ml de BSA (bovine serum albumin = albúmina de suero bovino), Mg^{2+} 5mM, cAMP 0,5 µM (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 µl de la dilución de la substancia respectiva en DMSO y suficiente PDE recombinante (sobrenadante centrifugado a 1000xg, vea arriba) para asegurar que 10-20% del cAMP se conviertan bajo dichas condiciones

experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afecta substancialmente la actividad de las PDE investigadas. Después de una preincubación durante 5 min a 37°C, se inicia la reacción agregando el substrato (cAMP) y los ensayos son incubados durante unos 15 min adicionales; luego, los ensayos son detenidos por el agregado de perlas SPA (50 µl). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, previamente las perlas SPA habían sido resuspendidas en agua, pero luego se diluyeron 1:3 (v/v) en agua; la solución diluida también contiene IBMX 3 mM para asegurar una detención completa de la actividad de la PDE. Después de la sedimentación de las perlas (> 30 min), las placas de microtitulación se analizaron en dispositivos de detección de luminiscencia comercialmente disponibles. Los valores IC_{50} correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE4B1 se determinan a partir de las curvas concentración-efecto mediante regresión no lineal.

Para los compuestos siguientes, se determinaron valores de inhibición [medidos como $-\log IC_{50}$ (mol/l)] mayores de 8,0. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Compuestos 1-3, 6, 7, 8, 9,10, 11, 13-15, 18-22, 25, 28-32, 34-39, 42, 43, 45, 46, 48-65, 66, 67, 68-82, 84-97, 98-101, 103-111, 114, 116-117, 119-145, 147-149, 150-160, 163-166, 168-172

Ensayo in vivo: Modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método A)

Introducción

La exposición de ratas a lipopolisacárido aerosolizado (LPS) causa una inflamación pulmonar principalmente neutrofílica, que puede ser evaluada mediante lavado

broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y habitualmente son utilizados para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmune inmediata. Los inhibidores de fosfodiesterasa 4 son administrados mediante insuflación intratraqueal de polvo seco, 2 horas antes de la estimulación con LPS administrado solo por la nariz en ratas. La actividad anti-inflamatoria de los inhibidores de fosfodiesterasa es evaluada en base a conteos de leucocitos totales y neutrófilos pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 16 h después de la exposición a LPS.

Materiales y métodos

Animales

Se utilizan ratas macho Sprague Dawley que pesan 250 - 300 g. Las ratas son entregadas una semana antes de los experimentos y tienen libre acceso a agua y alimento.

Insuflación intratraqueal de polvo seco

Mezcla del compuesto

El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se mezcla con lactosa para inhalación ad 10 mg/kg (Respitose® SV003, DMV International, Países Bajos). Respitose® y compuesto de ensayo se transfieren a tubos de 12 ml y se mezclan durante 10 min. A partir de esta mezcla patrón se preparan las series de dilución.

Técnica de insuflación del compuesto

Para la insuflación del compuesto de ensayo se utiliza un dispositivo que consiste de un cateter Abbocath®-T (18G x 51 mm), una llave de paso de una vía y una jeringa de 5 ml. Las mezclas pesadas del compuesto de ensayo se llenan directamente en las llaves de paso. La intubación de las ratas se dirige por la vista y se efectúa bajo una anestesia con halotano durante un período breve.

Dosificación del compuesto

La dosis administrada del material mezclado es de 10 mg/kg. Como la pérdida de material esperada en el dispositivo es de 25%, la dosis pesada utilizada es 12,5 mg/kg. Un día antes del experimento se documentan los pesos corporales de las ratas y para calcular la dosis de mezcla administrada por rata se utiliza el peso corporal promedio. Tanto los animales expuestos a LPS como los animales de control no expuestos recibieron como placebo Respitose© libre de droga. Las mezclas del compuesto de ensayo y Respitose se administran 2 h antes de la exposición a LPS.

Exposición a LPS

Los animales conscientes y sujetados se conectan a un sistema de exposición a través de exclusivamente la nariz (CR equipment SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera utilizando un dispositivo de nebulización medicinal accionado con aire comprimido (OCTURNO Medizintechnik GmbH, Alemania) La solución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lote # 114K4103, Sigma-Aldrich; 0,15 mg/ml, diluidos en hidroxilamina al 0,1% / PBS) se administra continuamente mediante una bomba de jeringa (20 ml/h) al dispositivo de nebulización. El aerosol es dispersado y transportado a la torre de exposición mediante mezcla con aire comprimido. Todas las ratas, excepto los controles negativos, son expuestas a LPS.

Lavado broncoalveolar

16 horas después de la exposición a LPS, los animales se sacrifican con Trapanal (tiopental, 350 mg/rata, 2 ml/rata, y p.p.), se determinan los pesos corporales finales y se realizan los lavados broncoalveolares. Para el lavado broncoalveolar, la tráquea se expone y se canula, seguido por un suave lavado de los pulmones in situ efectuado tres veces con 4 ml de buffer

PBS.

Conteos celulares totales y diferenciales

La determinación de los conteos de leucocitos totales y neutrófilos en fluido de lavado broncoalveolar se realiza con un sistema automático de diferenciación de leucocitos (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de datos

Se calcula la supresión de influjo de células totales y neutrófilos inducida por LPS en los pulmones, expresada en %, utilizando los promedios de los conteos celulares de cada grupo de tratamiento en relación con los grupos de control:

$$\text{Efecto sobre influjo celular}[\%] = \frac{(\text{promedio}_{\text{grupo tratamiento}} - \text{promedio}_{\text{control negativo}})}{(\text{promedio}_{\text{control positivo}} - \text{promedio}_{\text{control negativo}})} \times 100 - 100$$

Se realiza un análisis estadístico con los datos del conteo celular primario utilizando ANOVA de una vía y la comparación múltiple de Dunnett después del ensayo de ANOVA versus el control positivo. Se utiliza el ensayo de Grubbs para detectar valores anormales.

Resultados típicos para compuestos ensayados utilizando el Método A (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

Los compuestos 2, 9, 11, 14, 18, 65, 68, 69, 70, 72, 84, 85, 90, 94, 96 y 97 mostraron a un nivel de dosificación de 1 mg/kg una reducción en la gama de 22 a 60% del conteo celular total, respectivamente una reducción en la gama de 15 a 53% de neutrófilos en comparación con el grupo placebo.

Ensayo in vivo: Modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método B)

Introducción

La exposición de ratas a lipopolisacárido aerosolizado (LPS) causa una inflamación pulmonar principalmente

neutrofílica, que puede ser evaluada mediante lavado broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y habitualmente son utilizados para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmune inmediata. Inhibidores de fosfodiesterasa 4 seleccionados son administrados mediante insuflación intratraqueal, 1 hora antes de la estimulación con LPS administrado solo por la nariz en ratas. La actividad anti-inflamatoria de los inhibidores de fosfodiesterasa seleccionados es evaluada en base a conteos de leucocitos totales y neutrófilos pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 4 h después de la exposición a LPS.

Materiales y métodos

Animales

Se utilizan ratas macho Sprague Dawley que pesan 250 - 300 g. Las ratas son entregadas una semana antes de los experimentos y tienen libre acceso a agua y alimento.

Instilación intratraqueal del compuesto

Preparación del compuesto

El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se suspende en Aqua ad injectabilia (Braun, Melsungen, Alemania) suplementada con 0,02% de Tween20 (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Alemania) para instilación intratraqueal. Las suspensiones del compuesto de ensayo se tratan en un baño ultrasónico para deshacer los aglomerados y para obtener suspensiones homogéneas. Las dosis deseadas se preparan mediante series de dilución a partir de la suspensión patrón, la que se prepara para la administración de la dosis más alta en cada experimento.

Técnica de instilación del compuesto

La suspensión del compuesto se administra intratraquealmente usando el dispositivo Microsprayer® (Penn

Century Inc.,USA). Las ratas se intuban mediante la inserción de la aguja del Microsprayer en la tráquea. La longitud de la aguja del microsprayer se ajusta para evitar la ruptura de la bifurcación traqueal. La intubación se dirige por la vista y se efectúa bajo una anestesia con isoflurano durante un período breve. Luego, la suspensión se instila en los pulmones.

Dosificación del compuesto

El volumen de administración de la suspensión del compuesto es de 0,5 - 1 ml/kg. Un día antes del experimento se documentan los pesos corporales de las ratas para calcular el volumen a ser administrado. Tanto los animales expuestos a LPS como los animales de control no expuestos recibieron como placebo solución Aqua/Tween20 libre de droga. Los compuestos de ensayo y los placebos se administran 1 h antes de la exposición a LPS.

Exposición a LPS

Los animales conscientes y sujetados se conectan a un sistema de exposición a través de exclusivamente la nariz (CR equipment SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera utilizando un dispositivo de nebulización medicinal accionado con aire comprimido (Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Starnberg, Alemania) La solución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lote# L048K4126, Sigma-Aldrich, 1 mg/ml diluido en PBS) se prepara 30 minutos antes. El aerosol es dispersado y transportado a la torre de exposición mediante un flujo laminar de 600l/h. Todas las ratas, excepto los controles negativos, son expuestas a LPS.

Lavado broncoalveolar

4 horas después de la exposición a LPS, los animales son anestesiados con isoflurano y sacrificados mediante dislocación cervical. Se realizan lavados broncoalveolares. Para el lavado

broncoalveolar, la tráquea se expone y se canula, seguido por un suave lavado de los pulmones in situ efectuado dos veces con 4 ml de buffer PBS suplementado con albúmina en suero bovino al 0,5% (Serva, Darmstadt, Alemania)

Conteos celulares totales y diferenciales

La determinación de los conteos de leucocitos totales y neutrófilos en fluido de lavado broncoalveolar se realiza con un sistema automático de diferenciación de leucocitos (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de datos

La corrección de la línea base se efectúa para cada muestra de acuerdo con la fórmula:

valor del conteo celular con corrección de línea base = conteo celular - promedio (del grupo control negativo)

Todos los demás cálculos se realizan con los valores con corrección de línea base.

Se calcula el efecto del compuesto sobre el influjo de células totales y neutrófilos inducido por LPS en los pulmones, expresado en %, utilizando los promedios de los conteos celulares de cada grupo de tratamiento en relación con los grupos de control de acuerdo con la fórmula:

*% efecto = (Y-K)/K*100*

donde:

Y = valor promedio del conteo celular con corrección de línea base del grupo tratado con compuesto

K = valor promedio del conteo celular con corrección de línea base del grupo tratado con placebo

Se realiza un análisis estadístico con los datos del conteo celular primario utilizando ANOVA de una vía y la comparación múltiple de Dunnett después del ensayo de ANOVA versus el control positivo. Se utiliza el ensayo de Grubbs para detectar valores estadísticamente anormales.

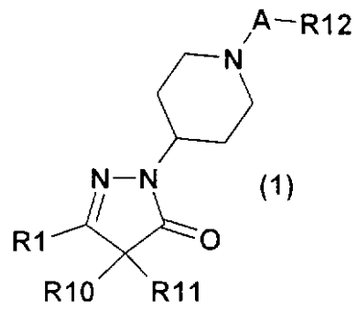
269

Resultados típicos para compuestos ensayados utilizando el Método B (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

Los compuestos 12, 16, 24, 38, 45 y 78 mostraron a una dosificación de 1 mg/kg una reducción en la gama de 25 a 50% del conteo celular total, respectivamente una reducción en la gama de 18 a 47% de neutrófilos, en comparación con el grupo placebo.

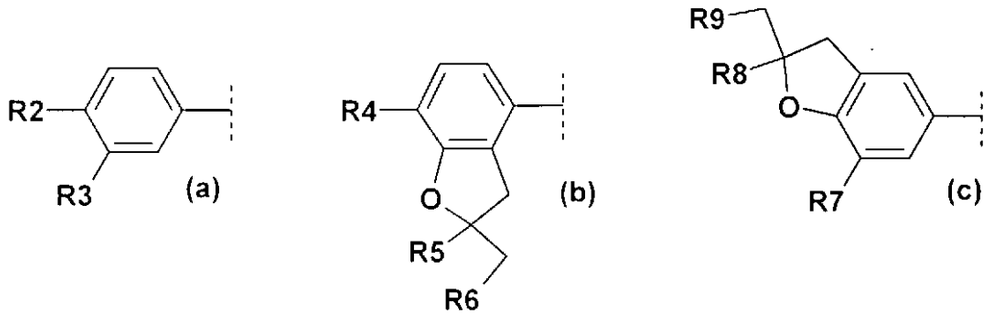
Reivindicaciones

1. Un nuevo compuesto de pirazolona, caracterizado por la fórmula 1



donde

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo

hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O) o S(O)$_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20, quinolinilo substituido por R21 ó indolilo substituido por R22,

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi (C1-4),

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por

272

flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

R19 es halógeno, hidroxi, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, amino ó mono- ó di-alquil-(C1-4)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-4 o alcoxi-C1-4,

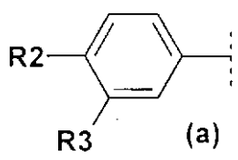
R21 es alquilo-C1-4,

R22 es alquilo-C1-4,

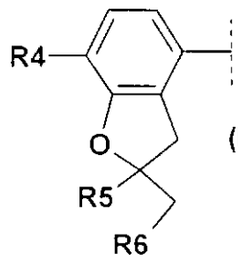
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

2. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

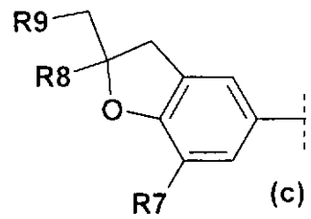
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R3 es alcoxi-C1-2, cicloalcoxi-C3-5, cicloalquil-C3-5-metoxi, o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R4 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o

273

predominantemente substituído por flúor;

R5 es alquilo-C1-2 y

R6 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R7 es alcoxi-C1-2 o alcoxi-C1-2 que está completamente o predominantemente substituído por flúor,

R8 es alquilo-C1-2 y

R9 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

ó R8 y R9, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

R10 es alquilo-C1-3 y

R11 es alquilo-C1-3,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros ligado en spiro,

A es C(O) o $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18.

donde

R13 es halógeno, ciano, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 substituido completamentamente o predominantemente por flúor, cicloalquil(C3-7)oxi, cicloalquil (C3-7)metoxi, benciloxi, amino, mono- o di- alquil(C1-4)amino, aminocarbonilo, mono- o di- alquil(C1-4)aminocarbonilo, aminocarbonil-alcoxi(C1-4), alquil(C1-4)carbonilamino, alquil(C1-4)carboniloxi, alcoxi(C1-4)carbonilo o alcoxi(C1-4)carbonil-alcoxi(C1-4),

274

R14 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, alcoxi(C1-4)carbonilo, amino o mono- o di- alquil(C1-4)amino,

R15 es hidrógeno, halógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

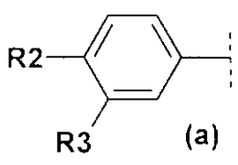
R17 es halógeno, alquilo-C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, amino, mono- ó di- alquil-(C1-4)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-4 ó alcoxi-C1-4,

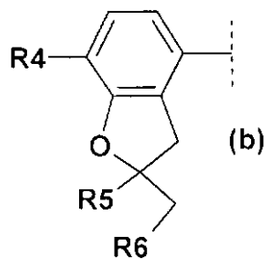
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

3. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

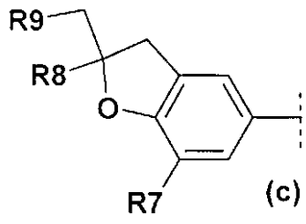
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R3 es metoxi, etoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R7 es metoxi

275

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo o etilo,

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16, piridinilo substituido por R17 y R18, naftalenilo substituido por R19 y R20 ó quinolinilo substituido por R21, donde

R13 es flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o predominantemente substituido por flúor, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, benciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, amino, di-alquil-C1-2-amino, aminocarbonilmetoxi, alquil-C1-2-carbonilamino, alquil-C1-2-carboniloxi, alcoxi-C1-2-carbonilo o alcoxi-C1-2-carbonilmetoxi,

R14 es hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo-C1-2, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

R15 es hidrógeno, cloro o alquilo-C1-2,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

R17 es flúor, cloro, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-2, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, flúor, alquilo-C1-2 ó alcoxi-C1-2,

R19 es bromo, alquilo-C1-2, alcoxi-C1-2, di-alquil(C1-2)amino,

R20 es hidrógeno, alquilo-C1-2 o alcoxi-C1-2,

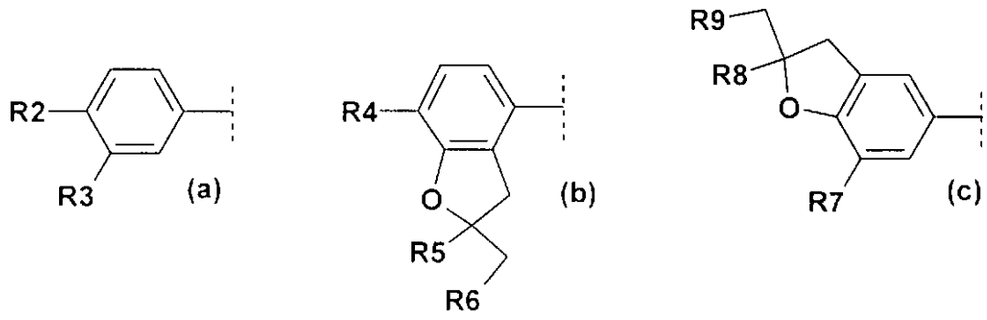
276

R21 es alquilo-C1-2,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

4. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es C(O),

R12 es fenilo, naftalenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o piridinilo substituido por R17 y R18,

donde

R13 es flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4 completamente o

227

predominantemente substituido por flúor, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, benciloxi, amino, aminocarbonilmetoxi, alquil-C1-2-carbonilamino, alquil-C1-2-carboniloxi, alcoxi-C1-2-carbonilo o alcoxi-C1-2-carbonilmetoxi,

R14 es hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo-C1-2, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

R15 es hidrógeno, cloro o alquilo-C1-2,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

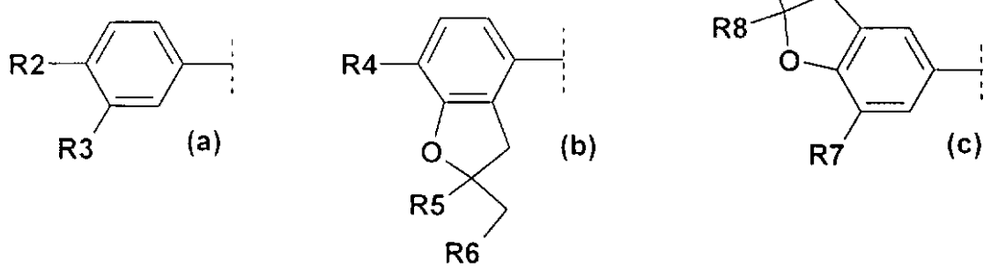
R17 es flúor, cloro, alquilo-C1-2, trifluorometilo, alcoxi-C1-2, di-alquil(C1-2)amino, piperidinilo o morfolinilo,

R18 es hidrógeno, flúor, alquilo-C1-2 ó alcoxi-C1-2,

o una sal del compuesto.

5. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R3 es metoxi, etoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

278

R7 es metoxi

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo o etilo,

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es C(O),

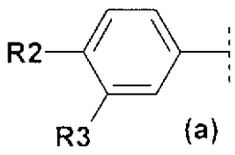
R12 es fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-cloro-5-etoxifenilo, 2-cloro-5-isopropoxifenilo, 3-(acetiloxi)fenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 2-metil-4-hidroxifenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-ciclopropilmetoxi-2-metilfenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 5-isopropoxi-2-clorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 5-tert-butoxi-2-metilfenilo, 5-difluorometoxi-2-metilfenilo, 5-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-clorofenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 5-(2,6-diclorobencil)oxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 1-bromo-naftalen-1-ilo, 8-bromo-

naftalen-1-ilo, 2-metil-naftalen-1-ilo, 6-hidroxi-naftalen-1-ilo, 1-metoxi-napftalen-2-ilo, 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 3-metoxi-naftalen-2-ilo, 4,7-dimetoxi-naftalen-2-ilo, 4-(dimetilamino)-naftalen-1-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, 4-metil-quinolin-2-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo,

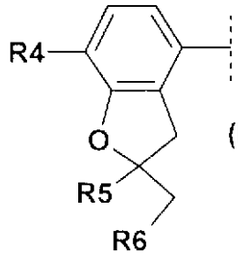
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

6. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

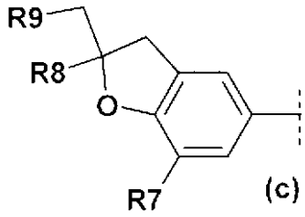
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

280

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

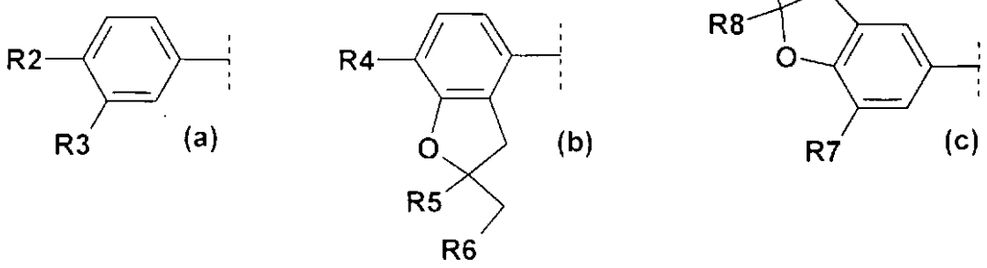
A es C(O),

R12 es 2,4,6-triclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenilo, 5-isopropoxi-2-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-hidroxifenilo, 2-cloro-5-(metilcarbonilamino)fenilo, 5-hidroxi-2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-amino-3-trifluorometilfenilo, 5-amino-2-clorofenilo, 2-(aminocarbonilmetoxi)fenilo, 5-benciloxi-2-metilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-(metilcarboniloxi)fenilo, 3-(metilcarboniloxi)fenilo, naftalen-1-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3,5-difluoropiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo o quinoxalin-2-ilo;

o una sal del compuesto.

7. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es metoxi o difluorometoxi,

R3 es metoxi o ciclopropilmetoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo o etilo,

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, naftalenilo, quinolinilo, indolilo, fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16 o indolilo substituido por R22,

donde

R13 es flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-2-carbonilo, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

282

R14 es hidrógeno, cloro, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-2, ó alcoxi-C1-2-carbonilo;

R15 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

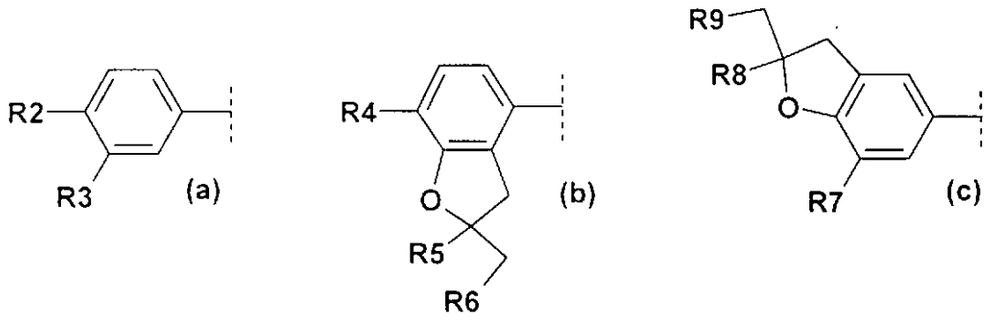
R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

R22 es alquilo-C1-2,

o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

8. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

A es $S(O)_2$,

283

R12 es fenilo, naftalenilo, quinolinilo, o fenilo substituido por R13, R14, R15 y R16,

donde

R13 es flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxicarbonilo, alquilo C1-4, trifluorometilo, alcoxi-C1-2-carbonilo, alcoxi-C1-2 ó alcoxi-C1-2 completamente o predominantemente substituido por flúor,

R14 es hidrógeno, cloro, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-2, ó alcoxi-C1-2-carbonilo;

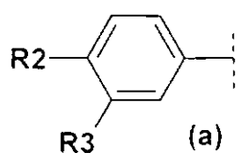
R15 es hidrógeno o alquilo-C1-4,

R16 es hidrógeno o alquilo-C1-2,

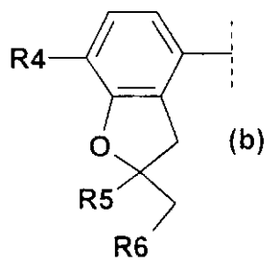
o una sal del compuesto.

9. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

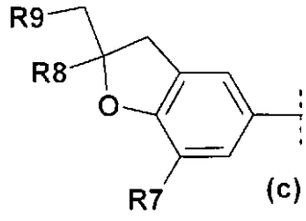
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

donde

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

ó R5 y R6, conjuntamente y con inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están ligados, forman un anillo ciclopentano ligado en spiro,

R7 es metoxi,

284

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo y

R11 es metilo, etilo o propilo,

ó R10 y R11, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están ligados, forman un anillo de ciclopentano ligado en spiro,

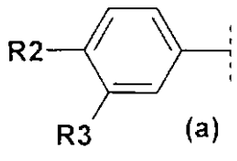
A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 1-metil-1H-indol-4-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo o quinolin-8-ilo,

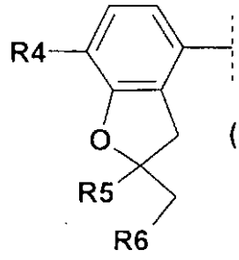
o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del compuesto.

10. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

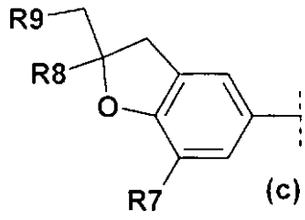
R1 representa un derivado de fenilo de fórmula (a), (b) ó (c)



(a)



(b)



(c)

285

donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es metoxi,

R8 es metilo,

R9 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

A es $S(O)_2$,

R12 es fenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-(metoxicarbonil)fenilo, 3,5-bis-(metoxicarbonil)fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo o quinolin-8-ilo,

o una sal del compuesto.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es seleccionado del grupo formado por

2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo;

2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo;

5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-

286

dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona,

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

acetato de 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

287

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxyfenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2,3,5,6-tetrametilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(2-bromofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(2-clorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2,6-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihydro-3H-pirazol-3-ona;

5-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)isoftalato de dimetilo;

Acido 3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzóico;

3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzoato de metilo;

2-({4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-2-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo;

2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}sulfonil)benzonitrilo;

5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-

288

dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(2-fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-yl}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-metoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(3,5-difluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(3-metilpiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona,

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,8-naftinpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-[1-(3-cloroisonicotinoil)piperidin-4-il]-5-(3,4-

289

dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(1,6-naftinpiridin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinoxalin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-8-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-piperidin-1-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-ilisonicotinoil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(isoquinolin-4-

290

ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-fluorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(4-

291

metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-[1-(naftalen-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(3-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-etoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(4-bromofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(2-bromofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-(1-{[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

acetato de 4-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo;

5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2-{1-[(2-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(3-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

acetato de 2-({4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo;

2-[1-(2-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-(1-{[5-(benciloxi)-2-clorofenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-

292

ona;

2-(1-{[2-cloro-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

[4-cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenoxi]acetato de etilo;

2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

[3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-4-metilfenoxi]acetato de etilo;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[2-metil-5-(propan-2-iloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-(1-{[5-(benciloxi)-2-metilfenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(5-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-fluoro-5-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-{1-[(5-amino-2-clorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-5-

293

(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

N-[4-cloro-3-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenil]acetamida;

acetato de 2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenilo;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-{1-[(2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(1-{[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-(1-{[2-(ciclopentiloxi)fenil]carbonil}piperidin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

2-[2-({4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}carbonil)fenoxi]acetamida;

o una sal del mismo.

12. Un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque es para el uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.

13. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos uno de los compuestos de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 conjuntamente con al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

14. Una combinación fija, combinación no fija o equipo de partes, caracterizado porque comprende al menos un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un

294

estereoisómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo formado por corticosteroides, anticolinergicos, agonistas del adrenoreceptor β_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensoactivos pulmonares y antibióticos y al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, uso caracterizado porque es para la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe fosfodiesterasa de tipo 4.

16. Uso de un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, uso caracterizado porque es para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque dicha la enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias se selecciona entre el grupo formado por bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.

18. Uso de un compuesto de fórmula 1 o una sal, un estereoisómero o una sal de un estereoisómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, uso caracterizado porque es para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica.

295

19. Método para tratar o prevenir una enfermedad que es aliviada mediante la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, método caracterizado porque comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/055083 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/065031

(22) International Filing Date:
12 November 2009 (12.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08169143.8 14 November 2008 (14.11.2008) EP
61/193,333 19 November 2008 (19.11.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NYCOMED GMBH** [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCHLEMMINGER, Imre** [DE/DE]; Mannheimer Str. 24, 78467 Konstanz (DE). **SCHMIDT, Beate** [DE/DE]; Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach (DE). **FLOCKERZI, Dieter** [DE/DE]; Ackerweg 26, 78476 Allensbach (DE). **TENOR, Hermann** [DE/DE]; Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell (DE). **ZITT, Christof** [DE/DE]; Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz (DE). **HATZELMANN, Armin** [DE/DE]; Alter Wall 3, 78467 Konstanz (DE). **MARX, Degenhard** [DE/DE]; Obere Reute 15, 78345 Moos (DE). **BRAUN, Clemens** [DE/DE]; Sepp-Biehler-Str. 3, 78464 Konstanz (DE). **KÜLZER, Raimund** [DE/DE]; Nycomed GmbH, P.O. Box 100310, 78403 Konstanz Konstanz (DE). **HEUSER, Anke** [DE/DE]; Hofweg 8, 22085 Hamburg (DE). **KLEY, Hans-Peter** [DE/DE]; Hafnerstraße 12, 78476 Allensbach (DE). **STERK, Geert Jan** [NL/NL]; Stadhouderslaan 38, NL-3583 Jj Utrecht (NL).

(74) Agents: **WILD, Robert** et al.; Nycomed GmbH, P.O. Box 100310, 78403 Konstanz (DE).

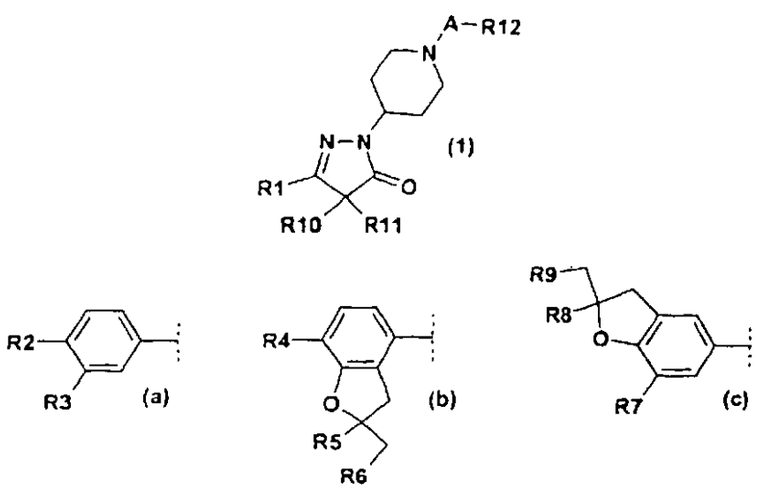
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL PYRAZOLONE-DERIVATIVES AND THEIR USE AS PD4 INHIBITORS



(57) Abstract: The compounds of formula (1) wherein R1 represents a phenyl derivative of formulae (a), (b) or (c) R10 is 1-3C-alkyl and R11 is 1-3C-alkyl, or R10 and R11 together with the carbon atom, to which they are bonded, form a spiro-linked 3-, 4-, 5- or 6-membered hydrocarbon ring, A is C(O) or $S(O)_2$, and R12 is phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, indolyl, phenyl substituted by R13, R14, R15 and R16, pyridinyl substituted by R17 and R18, naphthalenyl substituted by R19 and R20, quinolinyl substituted by R21 or indolyl substituted by R22, are novel effective inhibitors of the type 4 phosphodiesterase.

WO 2010/055083 A1

297

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-058443- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:49:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 298

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐