



No. 11-133069-00000-0000

Fecha: 2011-10-07 15:06:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO FENILUREAS Y FENILAMIDAS SUSTITUIDAS COMO
LIGANDOS DEL RECEPTOR DE VANILLOIDES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/12

71. SOLICITANTE GRÜNENTHAL GMBH

DOMICILIO Aachen, Alemania

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-133069-00000-0000

Fecha: 2011-10-07 15:06:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 245

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **GRÜNENTHAL GMBH**

Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen,
Alemania.

Nacionalidad o domicilio: Aachen,
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. ☒

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/EP2010/002786 Fecha 06 de mayo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/127856 A1 Fecha 11 de noviembre de 2010

**6 TÍTULO (54) FENILUREAS Y FENILAMIDAS SUSTITUIDAS COMO LIGANDOS
DEL RECEPTOR DE VANILLOIDES.**

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 231/12

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Europa

Estados Unidos de América

(32) Fecha

07 de mayo de 2009

07 de mayo de 2009

(31) Número de Solicitud

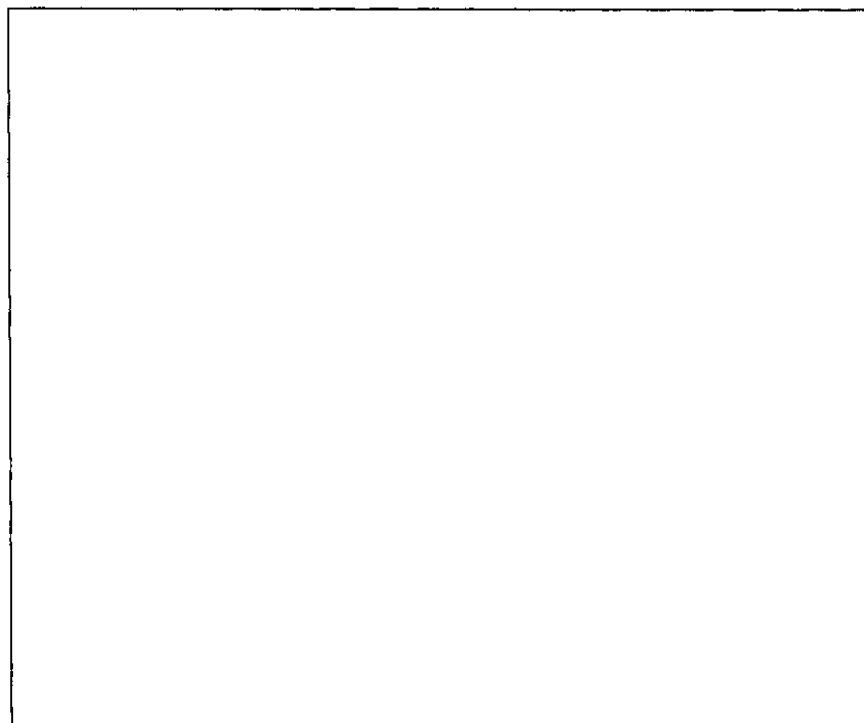
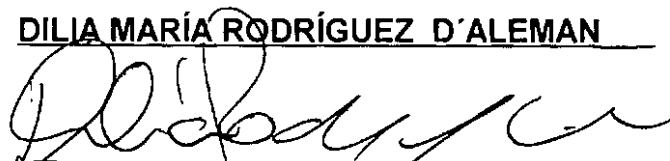
09006237.3

61/176.284

9 Comprobante de pago No. 11-92788 // 11-92899 // 11-97783

Fecha 21 de septiembre de 2011 // 05 de octubre de 2011.

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 depósito 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'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **FRANK, Robert**
(Luisenstrasse 28, 52070 Aachen, Alemania);
- 2.) **BAHRENBERG, Gregor**
(Auf Aderich 38, 52156 Monschau-Konzen, Alemania);
- 3.) **CHRISTOPH, Thomas**
(Schilderstrasse 42, 52080 Aachen, Alemania);
- 4.) **SCHIENCE, Klaus**
(Schaan 51, 41363 Jüchen, Alemania);
- 5.) **DE VRY, Jean**
(Kennedylaan 12, BE-2200 Herentals, Belgica);
- 6.) **DAMANN, Nils**
(Luxemburgo Straße 249, D-50939 Köln, Alemania);
- 7.) **FRORMANN, Sven**
(Frankenberger Strasse 8, 52066 Aachen, Alemania);
- 8.) **LESCH, Bernhard**
(Korneliusstraße 59, D-52076 Aachen, Alemania);
- 9.) **LEE, Jeewoo**
(Building 20, room 402, College of Pharmacy, Seoul National University, Shinlim-Dong, Kwanak-Ku, Seoul 151-742 República de Corea);
- 10.) **KIM, Youg-Soo**
(856 Bukbu-dong, Yangsan, Gyengnam, República de Corea);
- 11.) **KIM, Myeon-Seop**
(1330 (2/3) Gonggi-ri, Buk-myeon, Yeongwol-gun, Gangw-do República de Corea);

000002

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0092788
		Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

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	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	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. 11-133069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 15:06:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

000003

P-3111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092899

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

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	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-133069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 15:06:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 21 de 2011 - 16:32:25

P 3111

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097783

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 16:44:47

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	325084605	05/10/2011	77.805.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-133069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 15:06:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

000005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 5 de 2011 - 16:45:11

Resumen

La invención se refiere a derivados de fenilureas y fenilamidas sustituidas, a un procedimiento para su obtención, a medicamentos que contienen estos compuestos así como al uso
5 de estos compuestos para la fabricación de medicamentos.

000006

**FENILUREAS Y FENILAMIDAS SUSTITUIDAS COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR
DE VANILLOIDES**

La invención se refiere a fenilureas y fenilamidas susti-
5 tuidas, a procedimientos para su obtención, a medicamentos que
contienen estos compuestos así como al uso de estos compuestos
para la fabricación de medicamentos.

El tratamiento del dolor, en especial del dolor neuropáti-
co, tiene una gran importancia en medicina. Existe demanda en
10 todo el mundo de terapias eficaces contra el dolor. La demanda
apremiante de un tratamiento acorde con las necesidades del pa-
ciente y los objetivos a alcanzar para afrontar estados de dolor
crónicos y no crónicos, entendiendo por ello el éxito y la satis-
facción del paciente tratado, se documenta también en el gran
15 número de trabajos científicos, que han aparecido en los últimos
años en el ámbito de la analgesia aplicada o de la investigación
de base de la nocicepción.

Un enfoque adecuado para el tratamiento del dolor, en espe-
cial del dolor elegido entre el grupo formado por el dolor agudo,
20 el dolor crónico, el dolor neuropático y el dolor visceral, con
preferencia especial del dolor neuropático, es el dirigido al
receptor de receptor de vanilloides del subtipo 1 (VR1/TRPV1),
que con frecuencia se suele denominar también receptor de capsai-
cina. Este receptor se estimula, entre otros, con los vanilloi-
25 des, p.ej. la capsaicina, el calor y los protones y desempeña un
papel fundamental en la aparición del dolor.

Además es importante en un gran número de procesos fisioló-
gicos y patofisiológicos adicionales y constituye una diana apro-
piada para la terapia de otro gran número de dolencias, por ejem-
30 plo la migraña, las depresiones, las enfermedades neurodegenera-
tivas, las enfermedades cognitivas, los estados de ansiedad, la

000007

epilepsia, la tos, la diarrea, el prurito, las inflamaciones, los trastornos del sistema cardiovascular, los trastornos de ingestión de comida, la dependencia de medicamentos, el abuso de medicamentos y en especial la incontinencia urinaria.

5 Existe demanda de más compuestos que tengan propiedades similares o mejores, no solo en cuanto a la afinidad con los receptores de vanilloides 1 (receptores VR1/TRPV1) sino también en cuanto a potencia y eficacia.

10 Por tanto, puede ser ventajoso mejorar estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden incidir favorablemente en la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil farmacocinético/farmacodinámico, lo cual puede traducirse p.ej. en una duración más favorable del efecto.

15 Incluso una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras, que participan en la asimilación y la eliminación o secreción de los fármacos, deberá considerarse como indicio de una mejor biodisponibilidad y en cualquier caso de menores interacciones de los medicamentos. Por otro lado, las interacciones con las enzimas, que participan en la degradación y la secreción de los fármacos, deberían ser lo más reducidas posible, porque estos resultados de los ensayos apuntarían también a que en cualquier caso serían de esperar pocas interacciones con los medicamentos o incluso ninguna.

25 Un objeto de la invención consiste en desarrollar nuevos compuestos, que tengan estas ventajas frente a los compuestos del estado de la técnica. Los compuestos deberían ser en especial idóneos como principios activos farmacológicos, sobre todo en medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de trastornos o enfermedades mediadas por lo menos en parte por los receptores de vanilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

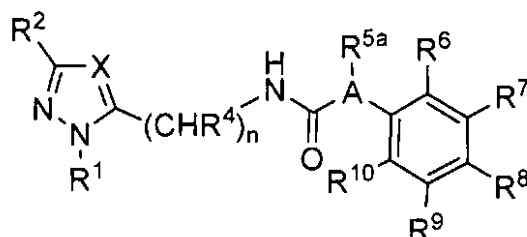
30

000008

Esto objetivo se alcanza con el objeto de las reivindicaciones.

De modo sorprendente, ahora se ha encontrado que los compuestos sustituidos de la siguiente fórmula general (I) tienen una excelente afinidad con el receptor de vanilloides del subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y, por ello, son idóneos en especial para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por lo menos parcialmente por los receptores de vanilloides 1 (VR1/TRPV1). Además, los compuestos sustituidos de la siguiente fórmula general I despliegan actividad antiinflamatoria.

Son, pues, objeto de la presente invención los compuestos sustituidos de la fórmula general (I),



(I),

en la que

X significa CR³ o N,

en el que R³ significa H; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

A significa N o CR^{5b},

n significa el número 0, 1, 2, 3 ó 4; con preferencia 1, 2, 3 ó 4,

R⁰ significa alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o

lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces; ci-

cloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o susti

000009

una o varias veces; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} , en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} , en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces;

R^1 significa H; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹ unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} , en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} , en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH ; $O-R^0$; SH ; $S-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NHR^0$; $S(=O)_2-N(R^0)_2$; NH_2 ; NHR^0 ; $N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $N(R^0)(S(=O)_2-R^0)$; o SCl_3 ; con preferencia R^1 significa alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹, en cada caso saturado o insatu-

000010

rado, sin sustituir o sustituido una o varias veces; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀ o heterociclilo¹ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; C(=O)-R⁰; C(=O)-OH; C(=O)-OR⁰; C(=O)-NHR⁰; C(=O)-N(R⁰)₂; OH; O-R⁰; SH; S-R⁰; S(=O)₂-R⁰; S(=O)₂-OR⁰; S(=O)₂-NHR⁰; S(=O)₂-N(R⁰)₂; NH₂; NHR⁰; N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂-R⁰; N(R⁰)(S(=O)₂-R⁰); o SCl₃;

R² significa H; R⁰; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; OH; SH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; CH₂CF₃; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; S(=O)₂-CF₃; S(=O)₂-CF₂H; S(=O)₂-CFH₂; o SF₅; con preferencia R² significa H; R⁰; F; I; CN; NO₂; OH; SH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; CH₂CF₃; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; S(=O)₂-CF₃; S(=O)₂-CF₂H; S(=O)₂-CFH₂; o SF₅;

R⁴ significa H; F; Cl; Br; I; OH; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

R^{5a} significa H; OH; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

R^{5b} significa H o R⁰;

000011

o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-10} o un heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces; R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$; con preferencia R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NH-R^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;

000012

con preferencia R^8 significan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-$
5 R^0 ; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NH-R^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$;
10 $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$; en los que R^8 significa R^0 y R^0 significa heteroarilo, y heteroarilo se elija entre el grupo
15 formado por el benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazotiazolilo, indazolilo, indolizininilo, indolilo, isoquinolililo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo,
20 oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo;
25 en los que "alquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" en los restos correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; =O; =NH;
30 $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N-(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$;

OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N-(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o S(=O)₂N(R⁰)₂;

en los que "cicloalquilo¹ sustituido" y "heterociclilo¹ sustituido" en los restos correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br; I; NO₂; CN; =O; =C(NH₂)₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o S(=O)₂N(R⁰)₂;

en los que "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" en los restos correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br; I; NO₂; CN; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-

000014

$S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$;
 $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$;
 $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ;
 $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o
5 $S(=O)_2N(R^0)_2$;

con preferencia en los que "arilo sustituido" en los restos co-
rrespondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de
hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br;
I; NO_2 ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ;

10 $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$;
 OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-$
 $C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-$
 $S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-$
 $C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; NR^0-
15 $C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; NR^0-
 $C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$;
 $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$;
 $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ;
 SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$;
20 $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;

con preferencia en los que "heteroarilo sustituido" en los restos
correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de
hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br;
I; NO_2 ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$;

25 CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ;
 $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-$
 R^0 ; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-$
 $S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-$
 $C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-$
30 $N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-$
 R^0 ; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-$

$S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$;
 $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$;
 $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ;
 $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o

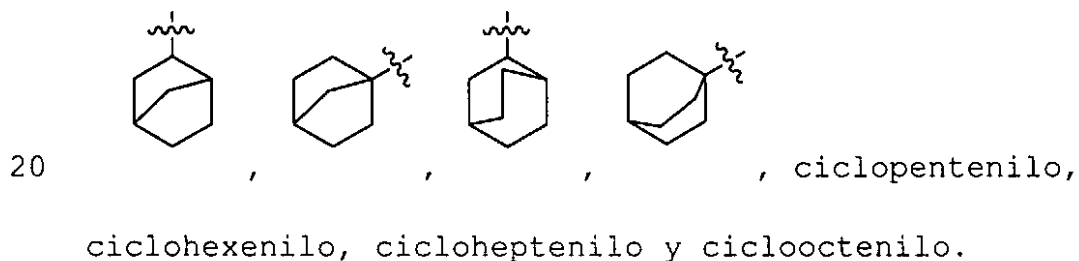
5 $S(=O)_2N(R^0)_2$;

en forma de compuestos libres; de tautómeros; de N-óxidos; de
racemato; de enantiómeros, diastereómeros, de mezclas de enantió-
meros o diastereómeros o de un solo enantiómero o diastereómero;
o en forma de sales de ácidos o de bases fisiológicamente compa-
10 tibles; o eventualmente en forma de solvatos.

Las expresiones "alquilo" o "alquilo C_{1-10} ", "alquilo C_{1-8} ",
"alquilo C_{1-6} ", "alquilo C_{1-4} " abarcan en el sentido de esta inven-
ción a los restos de hidrocarburos alifáticos saturados o insatu-
rados acíclicos, es decir, restos alifáticos C_{1-10} , restos alifá-
15 ticos C_{1-8} , restos alifáticos C_{1-6} y restos alifáticos C_{1-4} , que en
cada caso pueden ser ramificados o lineales o estar sustituidos
una o varias veces, y tener de 1 a 10 o de 1 a 8 o de 1 a 6 o de
1 a 4 átomos de carbono, es decir, alcanilos C_{1-10} , alquenilos
 C_{2-10} y alquiniilos C_{2-10} o alcanilos C_{1-8} , alquenilos C_{2-8} y alquini-
20 los C_{2-8} o alcanilos C_{1-6} , alquenilos C_{2-6} y alquiniilos C_{2-6} o alcani-
los C_{1-4} , alquenilos C_{2-4} y alquiniilos C_{2-4} . Los alquenilos tienen
por lo menos un doble enlace C-C y los alquiniilos por lo menos un
triple enlace C-C. El alquilo se elige con preferencia entre el
grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo,
25 iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-
pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, ete-
nilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$,
 $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butenilo, butinilo,
pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo, heptenilo, heptinilo,
30 octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

000016

Las expresiones "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₁₀" y "cicloalquilo¹" o "cicloalquilo¹ C₃₋₁₀" significan para los fines de esta invención hidrocarburos alifáticos cíclicos (cicloalifáticos) de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, es decir, 5 restos cicloalifáticos C₃₋₁₀, estos hidrocarburos pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos) y estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. La unión del cicloalquilo con la correspondiente estructura general de mayor rango puede hacerse a través de cualquier eslabón posible del anillo cicloalquilo. Los 10 restos cicloalquilo pueden además condensarse con otros sistemas de anillo (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, saturados o (parcialmente) insaturados, es decir, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Los restos cicloal- 15 quilo pueden tener además uno o varios engarces, p.ej. en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. El cicloalquilo se elige con preferencia entre el grupo formado por el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclododecilo, adamantilo,



Los términos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" y "heterociclilo¹" o "heterocicloalquilo¹" abarcan a los cicloalquilo alifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos), 25 que tienen de tres a diez, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 eslabones, en los que por lo menos uno, eventualmente incluido dos o tres átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, que en cada caso se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S, N, NH y

N(alquilo C_{1-8}), con preferencia $N(CH_3)$, dichos eslabones pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Los heterociclos son, pues, restos heterocicloalifáticos. La unión del heterociclo con la estructura general de rango superior puede realizarse en cualquier eslabones posible del anillo heterociclico. Los restos heterociclico pueden condensarse con otros sistemas de anillo (hetero)cíclico saturado, (parcialmente) insaturado o aromático o heteroaromático, es decir, con cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Los restos heterociclico se eligen con preferencia entre el grupo formado por el azetidínilo, aziridínilo, azepanilo, azocanilo, diazepanilo, ditiolanilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dioxepanilo, dihidroindenilo dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisoindolilo, imidazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, oxiranilo, oxetanilo, pirrolidínilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, piperidínilo, pirazolidínilo, piranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroindolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolínilo, tetrahidroisoxazolo-piridinilo, tiazolidínilo y tiomorfolínilo.

El término "arilo" en el sentido de esta invención significa hidrocarburos aromáticos que pueden tener hasta 14 eslabones, entre otros los fenilos y los naftilos. Cada resto arilo puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición posible del arilo. La unión del arilo con la estructura general de rango superior puede realizarse a través de cualquier eslabón posible del resto arilo. Los restos arilo pue-

den además condensarse con otros sistemas de anillo (hetero)cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados, aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Los ejemplos de restos arilo condensados son el benzodioxolanilo y el benzodioxanilo. El arilo se elige con preferencia entre el grupo formado por el fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Un arilo especialmente preferido es el fenilo, sin sustituir o sustituido una o varias veces.

El término "heteroarilo" indica un resto cíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene eventualmente 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, los heteroátomos se eligen en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por S, N y O y el resto heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces; en el caso de la sustitución del heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición posible del heteroarilo. La unión con la estructura general de rango superior puede realizarse a través de cualquier eslabón posible del resto heteroarilo. Además, el heteroarilo puede formar parte de un sistema bi- o poli-cíclico de hasta 14 eslabones, constituido por otros anillos (hetero)cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados, aromáticos o heteroaromáticos, es decir, por cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Es preferido que el resto heteroarilo se elija entre el grupo formado por el benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizininilo, indoli-

000019

lo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. Son especialmente preferidos el furilo, piridilo y tienilo.

Las expresiones "arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilo¹ o cicloalquilo¹ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₄" en el sentido de la invención indican que el alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₈ y el arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo o heterociclilo¹ o cicloalquilo¹ tienen los significados definidos anteriormente y el resto arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo o heterociclilo¹ o cicloalquilo¹ está unido mediante un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₈ con la correspondiente estructura general de rango superior. La cadena alquilo puede ser en todos los casos ramificada o lineal, sin sustituir o sustituida una o varias veces. La cadena alquilo puede además en todos los casos ser saturada o insaturada, es decir, puede ser un grupo alquileno, es decir un grupo alquileno C₁₋₄ o un grupo alquileno C₁₋₈, un grupo alquenileno, es decir, un grupo alquenileno C₂₋₄ o un grupo alquenileno C₂₋₈, o un grupo alquinileno, es decir, un grupo alquinileno C₂₋₄ o un grupo alquinileno C₂₋₈. El alquilo C₁₋₄ se elige con preferencia entre el grupo formado por -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂- y

000020

-C≡C-C≡C- y el alquilo C₁₋₈ se elige entre el grupo formado por
 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-,
 -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-,
 5 -C(CH₃)-(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-
 CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-,
 -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-
 CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-,
 -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-,
 10 -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂-, -CH₂-(CH₂)₄-
 CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-
 CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-,
 -C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-
 CH₂-CH₂-, -CH=CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH₂-CH-CH=CH₂-, -C≡C-, -C≡C-CH₂-,
 15 -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-
 C(CH₃)₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-CH₂- y
 -C≡C-CH₂-C≡C-.

En relación al "alquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo"
 se entiende por la expresión "sustituido una o varias veces" en
 20 el sentido de esta invención la sustitución única o múltiple,
 p.ej. la sustitución doble, triple, cuádruple de uno o varios
 átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por
 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por F; Cl; Br; I;
 NO₂; CN; =O; =NH; =N(OH); =C(NH₂)₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂;
 25 R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂;
 OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-
 R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-
 S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰;
 N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰;
 30 NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂;
 NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰;

000021

NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂;
NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-
S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl;
SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂;
5 S(=O)₂NHR⁰; y S(=O)₂N(R⁰)₂; entendiéndose por restos sustituidos
varias veces aquellos restos que están sustituidos varias veces
sobre diversos átomos o sobre el mismo átomo, p.ej. los que están
sustituidos dos, tres o cuatro veces, por ejemplo tres veces so-
bre el mismo átomo de C, como es el caso del CF₃ o CH₂CF₃ o sobre
10 diversos átomos, como es el caso del CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Even-
tualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituida una o
varias veces. En el caso de sustitución múltiple, los sustituyen-
tes presentes pueden ser iguales o distintos.

En relación al "cicloalquilo¹" y "heterociclilo¹" se entien-
15 de por la expresión "sustituido una o varias veces" en el sentido
de esta invención la sustitución simple o múltiple, p.ej. la sus-
titución doble, triple o cuádruple, de uno o de varios átomos de
hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por sustituyen-
tes elegidos entre el grupo formado por F; Cl; Br; I; NO₂; CN;
20 =O; =C(NH₂)₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰;
CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H;
OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-
R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-
S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂;
25 SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰;
S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; y S(=O)₂N(R⁰)₂; entendiéndose por restos
sustituidos varias veces aquellos restos que están sustituidos
varias veces, p.ej. dos, tres o más veces, sobre diversos átomos
o sobre el mismo átomo, por ejemplo tres veces sobre el mismo
30 átomo de C, como es el caso del 1,1-difluorciclohexilo o sobre
diversos átomos, como es el caso del 1,2-difluor-ciclohexilo.

Eventualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituido una o varias veces. La sustitución múltiple puede tener lugar con el mismo sustituyente o con diversos sustituyentes.

Los sustituyentes "alquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" preferidos se eligen entre el grupo formado por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; =NH; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H) y S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂.

Los sustituyentes "alquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; alquilo C₁₋₈; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈; CHO; C(=O)-alquilo C₁₋₈; C(=O)-arilo; C(=O)-heteroarilo; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; CONH₂; C(=O)NH-alquilo C₁₋₈; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)₂; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)₂; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)-(arilo); C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-alquilo C₁₋₈; O-C(=O)-arilo; O-C(=O)-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; S(=O)₂-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂-arilo; S(=O)₂-heteroarilo; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂O-arilo; S(=O)₂O-heteroarilo; S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂-NH-arilo; y S(=O)₂-NH-heteroarilo C₁₋₈.

Los sustituyentes "cicloalquilo¹" y "heterociclilo¹" preferidos se eligen entre el grupo formado por F; Cl; Br; I; NO₂;

000023

CF_3 ; CN ; $=\text{O}$; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})(\text{R}^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0 \text{ o } \text{H})_2$; OH ; OR^0 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})-\text{OH}$; $\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}(\text{R}^0 \text{ o } \text{H})$ y $\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^0 \text{ o } \text{H})_2$.

5 Los sustituyentes "cicloalquilo"¹ y "heterociclilo"¹ especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $=\text{O}$; alquilo C_{1-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} ; CHO ;
10 $\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{arilo}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{heteroarilo}$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{arilo}$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{heteroarilo}$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{arilo}$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{arilo})_2$; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{heteroarilo}$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{heteroarilo})_2$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})-(\text{arilo})$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})(\text{heteroarilo})$;
15 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{heteroarilo})(\text{arilo})$; OH ; $\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; OCF_3 ; $\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})-\text{OH}$; $\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{O}-\text{bencilo}$; $\text{O}-\text{arilo}$; $\text{O}-\text{heteroarilo}$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{arilo}$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{heteroarilo}$; SH ; $\text{S}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; SCF_3 ; $\text{S}-\text{bencilo}$; $\text{S}-\text{arilo}$; $\text{S}-\text{heteroarilo}$; $\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{S}(=\text{O})_2-\text{arilo}$; $\text{S}(=\text{O})_2-\text{heteroarilo}$;
20 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{arilo}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{heteroarilo}$; $\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$; $\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{arilo}$; y $\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{heteroarilo } \text{C}_{1-8}$.

En relación con "arilo" y "heteroarilo", en el sentido de esta invención se entiende por "sustituido una o varias veces" la
25 sustitución simple o múltiple, p.ej. doble, triple o cuádruple de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema cíclico en cada caso con independencia entre sí por sustituyente elegidos entre el grupo formado por F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$;
30 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; OCFH_2 ; OCF_2Cl ; OCFCl_2 ; OR^0 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-$

000024

$S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$;
 NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$;
 $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$;
 $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$;
5 $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$;
 $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; NR^0-
 $S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$;
 SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$;
 $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; y $S(=O)_2N(R^0)_2$, de uno o eventualmente de
10 diversos átomos, eventualmente dicho sustituyente puede estar a
su vez sustituido una o varias veces. La sustitución múltiple se
efectúa con el mismo sustituyente o con diferentes sustituyentes.

De modo muy especialmente preferido los sustituyentes de arilo son $\neq CN$.

15 Los sustituyentes "arilo" y "heteroarilo" preferidos son F;
Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$;
 $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; OH; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; O-(alquilo C_{1-8})-O-alquilo C_{1-8} ;
 OCF_3 ; $N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$;
SH; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$; $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

20 Los sustituyentes "arilo" y "heteroarilo" especialmente
preferidos se eligen entre el grupo formado por F; Cl; Br; I;
 NO_2 ; CF_3 ; CN; alquilo C_{1-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ;
heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heteroci-
clilo unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} ; CHO; $C(=O)$ -alquilo
25 C_{1-8} ; $C(=O)$ -arilo; $C(=O)$ -heteroarilo; CO_2H ; $C(=O)O$ -alquilo C_{1-8} ;
 $C(=O)O$ -arilo; $C(=O)O$ -heteroarilo; $CONH_2$; $C(=O)NH$ -alquilo C_{1-8} ;
 $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; $C(=O)NH$ -arilo; $C(=O)N$ (arilo) $_2$; $C(=O)NH$ -
heteroarilo; $C(=O)N$ (hetero-arilo) $_2$; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(arilo);
 $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})-(heteroarilo); $C(=O)N$ (heteroarilo)(arilo);
30 OH; O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-(alquilo C_{1-8})-OH; O-(alquilo C_{1-8})-O-
alquilo C_{1-8} ; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O- $C(=O)$ -alquilo

C₁₋₈; O-C(=O)-arilo; O-C(=O)-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈;
N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-
heteroarilo; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo; S-
heteroarilo; S(=O)₂-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂-arilo; S(=O)₂-heteroarilo;
5 S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂O-arilo; S(=O)₂O-heteroarilo;
S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂-NH-arilo; S(=O)₂-NH-heteroarilo C₁₋₈.

Los compuestos de la invención se definen por los sustituyentes, por ejemplo por R¹, R² y R³ (sustituyentes de la 1ª generación), que eventualmente están sustituidos (sustituyentes de la
10 2ª generación). Según su definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos (sustituyentes de la 3ª generación). Por ejemplo si R¹ = arilo (sustituyente de la 1ª generación), entonces este arilo puede estar a su vez sustituido, p.ej. por alquilo C₁₋₈ (sustituyente de la 2ª generación).
15 De ello resulta el grupo funcional aril-alquilo C₁₋₈. Después, el alquilo C₁₋₈ puede estar a su vez sustituido de nuevo, p.ej. por Cl (sustituyente de la 3ª generación). De ello resulta en total un grupo funcional aril-alquilo C₁₋₈-Cl.

En una forma preferida de ejecución, los sustituyentes de
20 la 3ª generación ya no pueden sustituirse de nuevo, es decir, no existen los sustituyentes de la 4ª generación.

En otra forma preferida de ejecución, los sustituyentes de la 2ª generación no pueden sustituirse de nuevo, es decir, en este caso no existen los sustituyentes de la 3ª generación. En
25 otras palabras, en esta forma de ejecución p.ej. en el caso de la fórmula general (I), los grupos funcionales de R¹ a R¹⁰ pueden en cada caso estar eventualmente sustituidos, pero los sustituyentes en cuestión no pueden estar sustituidos de nuevo.

En algunos casos, los compuestos de la invención se definen
30 mediante sustituyentes, que llevan un resto arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces o que

junto con el o con los átomos de carbono o heteroátomo(s) que los unen forman un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces. Tanto estos restos arilo o heteroarilo como los sistemas aromáticos formados de este modo pueden eventualmente condensarse con un cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, o con un arilo o heteroarilo, es decir, con un cicloalquilo C₃₋₁₀ como el ciclopentilo o con un heterociclilo como el morfolinilo, o con un arilo como el fenilo o con un heteroarilo como el piridilo, los restos cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, arilo o heteroarilo condensados resultantes pueden a su vez estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces.

En algunos casos, los compuestos de la invención se definen mediante sustituyentes, que constituyen o llevan un resto cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces o que junto con el o con los átomos de carbono o heteroátomo(s) que los unen forman un anillo, por ejemplo un cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces. Tanto estos restos cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo como los sistemas cíclicos alifáticos formados pueden eventualmente condensarse con un arilo o heteroarilo o con un cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, es decir, con un arilo como el fenilo o con un heteroarilo como el piridilo o con un cicloalquilo C₃₋₁₀ como el ciclohexilo o con un heterociclilo como el morfolinilo, los restos arilo o heteroarilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo condensados resultantes pueden a su vez estar en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces.

En el marco de la presente invención, el símbolo $\text{---}\{\text{---}$ empleado en las fórmulas indica la unión de un resto en cuestión con la correspondiente estructura general de rango superior.

La expresión "(R⁰ o H)" dentro de un resto indica que R⁰ y H dentro de este resto puede aparecer en cualquier combinación posible. Por ejemplo, el resto "N(R⁰ o H)₂" puede significar "NH₂", "NHR⁰" y "N(R⁰)₂". Si R⁰ aparece varias veces dentro de un resto, 5 por ejemplo en el caso del "N(R⁰)₂", entonces R⁰ en cada caso puede tener el mismo significado o significados diferentes: en el ejemplo presente del "N(R⁰)₂", R⁰ puede significar p.ej. dos veces arilo, con lo cual se indica el grupo funcional "N(arilo)₂" o R⁰ puede ser una vez arilo y una vez alquilo C₁₋₁₀, con lo cual se 10 indica el grupo funcional "N(arilo)(alquilo C₁₋₁₀)".

Cuando un resto aparece varias veces dentro de una molécula, p.ej. el resto R⁰, entonces este resto puede tener en cada caso diferentes significados para los diversos sustituyentes: por ejemplo si son tanto R¹ = R⁰ como R² = R⁰, entonces R⁰ puede sig- 15 nificar R¹ = arilo y R⁰ puede significar R² = alquilo C₁₋₁₀.

Por el término de una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible se entienden en el sentido de esta invención las sales del correspondiente principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente compatibles, en especial en 20 el caso de aplicación al hombre y/o a los mamíferos. Es especialmente preferido el clorhidrato. Los ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, 25 ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α-lipónico, 30 acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido aspártico.

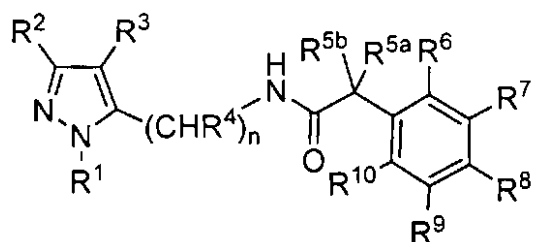
000028

Son especialmente preferidos el ácido cítrico y el ácido clorhídrico.

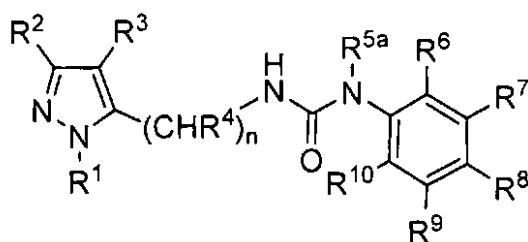
Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente que actúa como anión con un catión con preferencia inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en especial cuando se aplican al hombre y/o a los mamíferos. Son especialmente preferidas las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales de amoníaco $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, en la que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y R significa un resto alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, en especial las sales (mono-) o (di-)sódicas, (mono-) o (di-)potásicas, las sales magnésicas o cálcicas.

En las formas preferidas de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), n significa el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el número 1, 2 ó 3, con preferencia especial el número 1 ó 2, con preferencia muy especial significa el número 1.

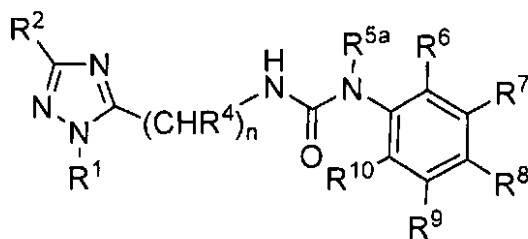
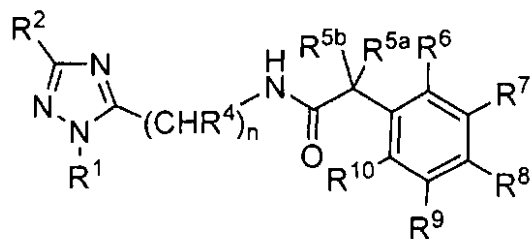
Otras formas preferidas de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I) tienen las fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic) o (Id):



(Ia)



(Ib)



000029

(Ic)

(Id)

Son muy especialmente preferidos los compuestos de las fórmulas generales (Ia) y (Ib).

De modo muy especialmente R^1 is $\neq$ H.

5

En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I),

el resto R^1 significa H; alquilo C_{1-10} , $C(=O)$ -alquilo C_{1-10} , $C(=O)$ -

NH-alquilo C_{1-10} , $C(=O)$ -N(alquilo C_{1-10})₂, O-alquilo C_{1-10} , S-

10 alquilo C_{1-10} , NH(alquilo C_{1-10}), N(alquilo C_{1-10})₂, NH-C(=O)-

(alquilo C_{1-10}), NH-S(=O)₂-alquilo C_{1-10} , N(alquilo C_{1-10})-

S(=O)₂-alquilo C_{1-10} , S(=O)₂-alquilo C_{1-10} , S(=O)₂-NH-alquilo C_{1-}

10, S(=O)₂-N(alquilo C_{1-10})₂, dicho alquilo C_{1-10} puede ser en

cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin

15 sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios

sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre

sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O,

O-alquilo C_{1-4} , OCF₃, CF₃, NH₂, NH-(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-}

4)₂, SH, S-alquilo C_{1-4} , SCF₃, fenilo y piridilo, dichos fenilo

20 o piridilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una

o varias veces son por uno o varios sustituyentes elegidos en

cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado

por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF₃, alquilo

C_{1-4} , $C(=O)$ -OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, SH,

25 S-alquilo C_{1-4} , SCF₃ y S(=O)₂OH;

o significa cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹, en cada caso

saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o va-

rias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada

caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F,

30 Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C_{1-4} , OCF₃, CF₃, SH,

S-alquilo C_{1-4} , SCF₃, fenilo y piridilo, dichos fenilo o piri-

dilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una o va-

000030

rias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH;

o significa cicloalquilo¹ C₃₋₁₀ o heterocicli¹ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia

entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, fenilo y piridilo, dichos fenilo o piridilo están en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia

entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄;

o significa C(=O)-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, S-cicloalquilo C₃₋₁₀, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, fenilo y piridilo, dichos fenilo o piridilo están en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en ca-

da caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH;

- 5 o significa arilo, heteroarilo, C(=O)-arilo, C(=O)-heteroarilo, O-arilo, O-heteroarilo, NH(arilo), N(arilo)₂, NH(heteroarilo), N(heteroarilo)₂, NH-C(=O)(arilo), NH-C(=O)(heteroarilo), NH-S(=O)₂-(arilo), NH-S(=O)₂-(heteroarilo), S(=O)₂-arilo, S(=O)₂-heteroarilo o arilo o
- 10 heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(alquilo
- 15 C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, y eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre
- 20 el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y O-alquilo C₁₋₄.

En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), el resto R¹ significa la estructura parcial (T1)



(T1)

25 en la que

Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,

000032

en el que R^{12} significa H; alquilo C_{1-8} o $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} , dicho alquilo C_{1-8} puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} y $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

o significa el número 0 ó 1,

R^{11a} y R^{11b} en cada caso con independencia entre sí significan H;

F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; NH_2 ; alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, dicho alquilo C_{1-4} puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C_{1-4} , OH y OCF_3 ;

con la condición de que si R^{11a} y R^{11b} están unidos al mismo átomo de carbono, entonces solo uno de los sustituyentes R^{11a} y R^{11b} puede significar OH, OCF_3 , NH_2 , O-alquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} o $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

m significa el número 0, 1, 2, 3 ó 4;

Z significa alquilo C_{1-4} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, $=O$, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo C_{1-4} , SCF_3 y $S(=O)_2OH$; cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹, en cada caso saturados o insaturados, sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , alquilo C_{1-4} ,

000033

C(=O)-OH, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH.

Si $m \neq 0$, entonces los restos R^{11a} y R^{11b} tomando en consideración la condición anterior, tanto si están unidos al mismo átomo de carbono como a diferentes átomos de carbono, significan en cada caso con independencia entre sí H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; NH₂; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₄, OH y OCF₃.

000034

El resto R^1 significa con preferencia la estructura parcial (T1), en la que

Y significa $C(=O)$, O, S, $S(=O)_2$, $NH-C(=O)$ o NR^{12} ,

en el que R^{12} significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-

5 propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; $S(=O)_2$ -metilo;

$S(=O)_2$ -etilo;

o significa el número 0 ó 1;

R^{11a} y R^{11b} en cada caso con independencia entre sí significan H;

F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-

10 propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; CH_2CF_3 ; OH; O-metilo;

O-etilo; $O-(CH_2)_2-O-CH_3$; $O-(CH_2)_2-OH$; OCF_3 ; NH_2 ; NH-metilo;

N(metilo)₂; NH-etilo; N(etilo)₂; o N(metilo)(etilo);

con la condición de que si R^{11a} y R^{11b} están unidos al mismo

átomo de carbono, entonces solo uno de los sustituyentes R^{11a}

15 y R^{11b} puede significar OH; OCF_3 ; O-metilo; O-etilo; $O-(CH_2)_2-$

$O-CH_3$; $O-(CH_2)_2-OH$; NH_2 ; NH-metilo; N(metilo)₂; NH-etilo;

N(etilo)₂; o N(metilo)(etilo);

m significa el número 0, 1 ó 2;

Z significa alquilo C_{1-4} , saturado o insaturado, ramificado o li-

20 neal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno

o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH,

$=O$, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , $C(=O)-OH$ y CF_3 ; fenilo, naftilo, fu-

rilo, piridilo o tienilo, en cada caso sin sustituir o sus-

25 tituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes

elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el

grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 ,

alquilo C_{1-4} , CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, SH,

S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , bencilo y fenilo, dichos bencilo y fe-

30 nilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituido

una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos

con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀ o heterociclilo¹, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, bencilo, fenilo y piridilo, dichos bencilo, fenilo y piridilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃.

Si $m \neq 0$, entonces los restos R^{11a} y R^{11b} tomando en consideración la condición anterior tanto si están unidos al mismo átomo de carbono como a diferentes átomos de carbono pueden significar en cada caso con independencia entre sí H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; CH₂CF₃; OH; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; NH₂; NH-metilo; N(metilo)₂; NH-etilo; N(etilo)₂; o N(metilo)(etilo).

El resto R¹ significa con preferencia especial la estructura parcial (T1), en la que

Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,

en el que R¹² significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; S(=O)₂-metilo; S(=O)₂-etilo;

o significa el número 0 ó 1;

000036

R^{11a} y R^{11b} en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; OH; O-metilo; O-etilo;

con la condición de que si R^{11a} y R^{11b} están unidos al mismo

5 átomo de carbono, entonces solo uno de los sustituyentes R^{11a} y R^{11b} puede significar OH; O-metilo; O-etilo;

m significa el número 0, 1 ó 2;

Z significa alquilo C_{1-4} , saturado o insaturado, ramificado o li-

10 neal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , y CF_3 ; cicloalquilo¹ C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces

15 por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , CF_3 , bencilo y fenilo, dichos bencilo y fenilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el

20 grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , CF_3 , y SCF_3 ; morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, piperazinilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con inde-

25 pendencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , CF_3 , bencilo y fenilo, dichos bencilo y fenilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el gru-

30 po formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , CF_3 y SCF_3 ; fenilo, naftilo, piridilo o tienilo, 000037

cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, bencilo y fenilo, dichos bencilo y fenilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃ y SCF₃.

Si $m \neq 0$, entonces los restos R^{11a} y R^{11b} tomando en consideración la condición anterior tanto si están unidos al mismo átomo de carbono como a diferentes átomos de carbono pueden significar en cada caso con independencia entre sí H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; OH; O-metilo; O-etilo.

De modo muy especialmente preferido, el resto R^1 significa la estructura parcial (T1), en la que Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,

en el que R^{12} significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; S(=O)₂-metilo; o significa el número 0 ó 1;

R^{11a} y R^{11b} en cada caso con independencia entre sí significan H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo;

m significa el número 0, 1 ó 2;

Z significa alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀, saturado o insaturado, morfolinilo, piperidinilo, 4-metil-piperazinilo, piperazinilo.

000038

en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; fenilo o piridilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃.

Si $m \neq 0$, entonces los restos R^{11a} y R^{11b} tanto si están unidos al mismo átomo de carbono como a diferentes átomos de carbono pueden significar en cada caso con independencia entre sí H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo.

De modo muy especialmente preferido R² is $\neq$ Br and $\neq$ Cl.

En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), el resto

R² significa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl;

CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; SCF₂H;

SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH, CF₃,

NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el

grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄,

OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), 000039

N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso saturados o insaturados, sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí
5 entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH y CF₃; o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada
10 caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH y CF₃, en los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes
15 elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F,
20 Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces
25 por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; o arilo o heteroarilo unidos mediante un engarce
30 alquilo C₁₋₈, en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada

000040

caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH, en los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄.

El resto

R² significa con preferencia H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂Cl; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFC₂Cl; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y CF₃; o cicloalquilo C₃₋₁₀ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con in-

000041

dependencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y CF₃, en los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir; arilo o heteroarilo, en

5 cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, bencilo, fenilo,

10 lo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH,

15 CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; o arilo o heteroarilo unidos mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado

20 por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo

25 formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH, en los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o

30 insaturada, sin sustituir.

Con preferencia especial, el resto

000042

R² significa H; F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I y OH; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir; o cicloalquilo C₃₋₁₀ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, sin sustituir, dicha cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir; o fenilo, piridilo, tienilo, en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH y SCF₃; o fenilo, piridilo o tienilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH y SCF₃, en los que la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir.

De modo muy especialmente preferido, el sustituyente R² se elige entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; ciclopropilo; ciclobutilo; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir, o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; fenilo, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, I, CF₃ y OCF₃.

De modo especialmente preferido, el sustituyente

000043

R^2 significa H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; ciclopropilo; ciclobutilo; fenilo, sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, I, CF_3 y OCF_3 ;

De modo muy especialmente preferido, R^2 significa tert-butilo o CF_3 .

En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), X significa CR^3 o N, con preferencia CR^3 ,

en el que R^3 significa H; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir, sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I y OH.

Con preferencia,

X significa CR^3 o N, con preferencia CR^3 ,

en el que R^3 significa H; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir; o significa CF_3 .

Con preferencia especial,

X significa CR^3 o N, con preferencia CR^3 ,

en el que R^3 significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; o CF_3 .

Con preferencia muy especial,

X significa CR^3 o N, con preferencia CR^3 ,

en el que R^3 significa H o CH_3 , con preferencia H.

En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), el resto

R^4 significa H; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por

000044

uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄;

A significa N o CR^{5b};

- 5 R^{5a} significa H; OH; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄;
- 10 R^{5b} significa H; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en
- 15 cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋
- 20 ₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄, en el que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o
- 25 lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄; o significa arilo, heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o
- 30 varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por

000045

F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄,
C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH,
S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; o ari-
lo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en
5 cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por
uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con inde-
pendencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I,
NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃,
NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄,
10 SCF₃, S(=O)₂OH y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, en los que la cadena
alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada
o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces
por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con in-
dependencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br;
15 I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄;
o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos for-
man un cicloalquilo C₃₋₁₀ o un heterociclilo, en cada caso satura-
do o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces
por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con indepen-
20 dencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y
O-alquilo C₁₋₄.

Con preferencia, el resto

R⁴ significa H; o alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado
o lineal, sin sustituir;

25 A significa N o CR^{5b};

R^{5a} significa H; o alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado
o lineal, sin sustituir;

R^{5b} significa H; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o
lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno
30 o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independen-
cia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y O-

000346

alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin
sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios
sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre
sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I y alquilo C₁₋₄; o
5 cicloalquilo C₃₋₁₀ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₄, sa-
turado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias
veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso
con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl,
Br, I y alquilo C₁₋₄, en el que la cadena alquilo puede ser en
10 cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin
sustituir; o significa fenilo o piridilo, en cada caso sin
sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios
sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre
sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄,
15 OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂,
SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; o fenilo
o piridilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₄, en cada ca-
so sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o
varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia
entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH,
20 O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄),
N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y NH-S(=O)₂-alquilo
C₁₋₄, en los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ra-
mificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir.

25 De modo especialmente preferido, el resto

R⁴ significa H; metilo; etilo; n-propilo; o iso-propilo;

A significa N o CR^{5b};

R^{5a} significa H o CH₃, con preferencia H, si A significa N;

o R^{5a} significa H o CH₃, con preferencia H, si A significa CR^{5b},

30 en el que R^{5b} significa H; o alquilo C₁₋₄, saturado o insatu-
rado, ramificado o lineal, sin sustituir; cicloalquilo C₃₋₁₀

000047

saturado o insaturado, sin sustituir; o significa fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CF₃, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y alquilo C₁₋₄,
5 o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ o, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo
10 formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄.

De modo muy especialmente preferido, el resto

A significa N o CR^{5b};

R⁴ significa H;

R^{5a} significa H;

15 R^{5b} significa H; o alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir; ciclohexilo, sin sustituir; o significa fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo
20 formado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₄, CF₃, OCF₃ y alquilo C₁₋₄,

o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ o, saturado o insaturado, sin sustituir.

En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), los restos

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFC₂; NH₂; C(=O)-NH₂; alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀-O-alquilo C₁₋₁₀, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₁₀, O-alquilo C₁₋₁₀, NH(alquilo C₁₋₁₀), N(alquilo C₁₋₁₀)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₁₀,

000048

- N(alquilo C₁₋₁₀)-C(=O)-alquilo C₁₋₁₀, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₁₀, S-alquilo C₁₋₁₀, SO₂-alquilo C₁₋₁₀, SO₂-NH(alquilo C₁₋₁₀), SO₂-N(alquilo C₁₋₁₀)₂, en los que alquilo C₁₋₁₀ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o
- 5 varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃;
- 10 cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-
- 15 alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o
- 20 varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄;
- arilo, heteroarilo, C(=O)-NH-arilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-arilo, NH(C=O)-heteroarilo, NH(arilo), NH-(heteroarilo),
- 25 N(arilo)₂, N(heteroarilo)₂ o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋
- 30 4), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, satu-

000049

rada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄.

5 En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I) los restos R⁶ y R¹⁰ significan en cada caso H.

10 En otra forma preferida de ejecución de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), los restos R⁶ y R¹⁰ se eligen en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir;

15 y los restos R⁷, R⁸ y R⁹ se eligen en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, NH(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, S-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), SO₂-N-

20 (alquilo C₁₋₄)₂, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃,

000050

NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄; fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo) o fenilo o piridilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, dichos fenilo, piridilo, furilo o tienilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄.

Con preferencia, R⁶ R⁷, R⁹ y R¹⁰ se eligen en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CF₃; OCF₃; SCF₃; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir;

y R⁸ se elige entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, NH(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, S-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), SO₂-N-(alquilo C₁₋₄)₂, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o

000051

sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀,
5 heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo
10 C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre
15 el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄; fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo) o fenilo o piridilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, dichos
20 fenilo, piridilo, furilo o tienilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena
25 alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄.

Con preferencia especial,

30 R⁶ y R¹⁰ significan en cada caso H;

000052

R⁷ y R⁹ significan en cada caso con independencia entre sí H; F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄;

R⁸ significa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃;

NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metilo); C(=O)-NH(etilo); C(=O)-N

5 (metilo)₂; C(=O)-N(etilo)₂; alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o dos veces por OH; NH-C(=O)-metilo; NH-C(=O)-etilo; CH₂-NH-S(=O)₂-metilo; CH₂-NH-S(=O)₂-etilo; NH-S(=O)₂-metilo; NH-S(=O)₂-etilo; S-metilo; S-etilo; S(=O)₂-metilo; S(=O)₂-etilo;

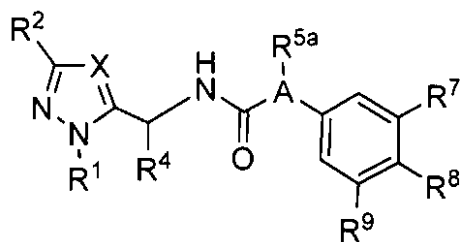
10 S(=O)₂-NH-metilo; S(=O)₂-NH-etilo; S(=O)₂-N(metilo)₂; S(=O)₂-N(etilo)₂; CH₂-S(=O)₂-metilo; CH₂-S(=O)₂-etilo; O-alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir;

15 alquilo C₁₋₄-O-alquilo-O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir; ciclopentilo; ciclohexilo; piperidinilo; piperazinilo; 4-metilpiperazinilo; morfolinilo; dioxidoisotiazolidinilo; fenilo, piridilo, furilo, tienilo,

20 C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo), dichos fenilo, piridilo, tienilo o furilo están en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃.

En otra forma especialmente preferida de ejecución, los compuestos de la invención de la fórmula general (I) tienen la fórmula general (If)

000653



(If),

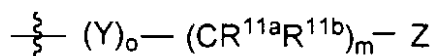
en la que

X significa CR³ o N,

5 en el que R³ significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; o CF₃;

A significa N o CR^{5b};

R¹ significa la estructura parcial (T1)



(T1)

10 en la que

Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,

en el que R¹² significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; S(=O)₂-metilo;

o significa el número 0 ó 1;

15 R^{11a} y R^{11b} significan en cada caso con independencia entre sí H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo;

m significa el número 0, 1 ó 2;

Z significa alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o li-

20 neal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀, saturado o insaturado, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 4-metil-

000054

- piperazinilo, piperazinilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; fenilo o piridilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃;
- 10 R² significa H; F; Cl; Br; I; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; ciclopropilo; ciclobutilo; fenilo, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-
- 15 alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, I, CF₃ y OCF₃;
- R⁴ significa H; metilo; etilo; n-propilo; o iso-propilo;
- R^{5a} significa H o CH₃, si A significa N; o significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; si A significa CR^{5b};
- 20 R^{5b} significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; ciclopentilo; Cilohehexilo; o fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por uno, dos o tres sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, F,
- 25 Cl, Br, I, CF₃ y OCF₃;
- o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir.
- R⁷ y R⁹ en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄; F; Cl; Br; I;
- 30 R⁸ significa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metilo); C(=O)-NH(etilo); C(=O)-N

(metilo)₂; C(=O)-N(etilo)₂; alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o dos veces por OH; NH-C(=O)-metilo; NH-C(=O)-etilo; CH₂-NH-S(=O)₂-metilo; CH₂-NH-S(=O)₂-etilo; NH-S(=O)₂-metilo; NH-S(=O)₂-etilo; S-metilo; S-etilo; S(=O)₂-metilo; S(=O)₂-etilo; S(=O)₂-NH-metilo; S(=O)₂-NH-etilo; S(=O)₂-N(metilo)₂; S(=O)₂-N(etilo)₂; CH₂-S(=O)₂-metilo; CH₂-S(=O)₂-etilo; O-alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir; alquilo C₁₋₄-O-alquilo-O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir; ciclopentilo; ciclohexilo; piperidinilo; piperazinilo; 4-metilpiperazinilo; morfolinilo; dioxidoisotiazolidinilo; fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo), dichos fenilo, piridilo, tienilo o furilo están en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃.

Son especialmente preferidos los compuestos de la invención pertenecientes al grupo:

- 1 N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 2 (S)-N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 3 N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

000056

- 4 (S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 5 N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamidaM
- 5 6 (S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 7 N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 8 (S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-
- 10 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 9 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 10 N-((3-cloro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15 11 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 12 N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 13 N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)-
- 20 metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 14 N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15 (S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 25 16 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 17 (S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 18 N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 30

000057

- 19 (E)-N-((3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 20 N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 5 21 N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 22 (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 23 (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 10 24 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 25 (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 15 26 (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 27 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 28 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 20 29 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluorfenil)propanamida;
- 25 31 2-(4-bromo-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 32 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
- 33 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-propanamida;
- 30

000052

- 34 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida;
- 35 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(2-fluorbifenil-4-il)propanamida;
- 5 36 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 37 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorbenzamida;
- 38 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
10 il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida;
- 39 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenil-benzamida;
- 40 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorfenil)-benzamida;
- 15 41 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluormetil)-
fenil)benzamida;
- 42 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)-benzamida;
- 20 43 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(trifluormetoxi)fenil)propanamida;
- 44 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida;
- 45 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
25 metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida;
- 46 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3,5-difluor-4-hidroxifenil)propanamida;
- 47 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanamida;
- 30 48 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acetamida;

000059

- 49 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 50 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida;
- 5 51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida;
- 52 2-(4-amino-3,5-difluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-
(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 53 2-(4-acetamida-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-
10 (trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 54 N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorfenil)-benzamida;
- 55 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluor-fenil]propanamida;
- 15 56 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 57 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(3,5-difluorfenil)urea;
- 58 1-(4-bromo-3-fluorfenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-cloro-fenil)-
20 1H-pirazol-5-il)metil)urea;
- 59 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-(trifluorometil)fenil)urea;
- 60 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-(difluormetoxi)fenil)urea;
- 25 61 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(3,5-difluor-4-metoxifenil)urea;
- 62 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)urea;
- 63 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
30 (3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)urea;

000000

- 64 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-
(4-(fenilamino)fenil)urea;
- 65 4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)ureido)-N-(4-fluorfenil)benzamida;
- 5 66 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-fluor-
fenil)acetamida;
- 67 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)acetamida;
- 10 68 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolil-acetamida;
- 69 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-cloro-4-(metiltio)fenil)propanamida;
- 70 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
15 (3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida;
- 71 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-fluor-4-(metiltio)fenil)propanamida;
- 72 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida;
- 20 73 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-
(3-fluorfenil)acetamida;
- 74 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 75 N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-
25 metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 76 N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-
il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 77 N-[[5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-
30 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;

000061

- 78 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-
metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 79 N-[(5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-
metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 5 80 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-
(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 81 N-[[5-tert-butil-2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 82 N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-
10 pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 83 N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-
il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 15 84 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 85 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida;
- 86 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
20 metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 87 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 88 4-[1-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 25 89 4-[1-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil-carbamoil]-etil]-N-piridin-2-il-benzamida;
- 90 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-
(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 91 2-[3-fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-
30 (trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 0000E2

- 92 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-
5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 93 2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-N-[[2-piperidin-1-
il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 5 94 2-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-3-fluor-fenil]-N-[[2-piperidin-1-
il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 95 2-(3-fluorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-
pirazol-3-il]-metil]-acetamida;
- 96 2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-
10 3-il]-metil-carbamoil]-etil]-benzamida;
- 97 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-[(4-fluor-
fenil)-metil-metil-amino]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-propionamida;
- 98 N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-2H-pirazol-3-
15 il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 99 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-
fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida;
- 100 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-
20 fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 101 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-
(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 102 N-[(2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-
fluorfenil)-acetamida;
- 25 103 N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 104 N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-
metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 105 2-(3-fluorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)-metoxi]-5-(tri-
30 fluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida;

000003

- 106 N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 107 N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 5 108 N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 109 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 10 110 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 111 4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 112 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 15 113 4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 114 N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 20 115 N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 116 N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 25 117 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)-2-metilpropanamida;
- 118 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopropancarboxamida;
- 119 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclobutancarboxamida;
- 30

000084

- 120 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopentancarboxamida;
- 121 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclohexancarboxamida;
- 5 122 1-((3-tert-butil-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluorfenil)urea;
- 123 3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)-1-metilurea;
- 124 N-((1-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 10 125 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)propanamida;
- 126 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)urea;
- 15 127 N-((3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 128 N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 129 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-2-il)metilamino)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 20 130 N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 131 2-(3-fluorfenil)-N-((1-pentil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 25 132 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 133 N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;

000065

- 134 N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 135 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 136 2-(3-fluorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 137 N-((1-ciclohexil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 10 138 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 139 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropilethinil)-3-fluorfenil)urea;
- 15 140 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)acetamida;
- 141 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanamida;
- 142 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)propanamida;
- 20 143 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida;
- 144 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinfenil)urea;
- 25 145 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamid)fenil)-3-fenilpropanamida;
- 146 N-(5-((2-(3-fluorfenil)acetamida)metil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida;
- 30 147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida;

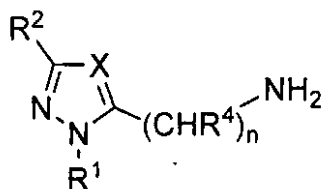
000066

en cada caso en forma de compuestos libres; del racemato; de los enantiómeros, de diastereómeros, de mezclas de enantiómeros o diastereómeros; o en forma de sales de ácidos o de bases fisiológicamente compatibles; o eventualmente en forma de solvatos.

5 También pueden ser preferidos los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, que, en el ensayo FLIPR con células K1 de CHO, transfectadas con el gen VR1 humano, empleados en una concentración inferior a 2000 nM, con preferencia inferior a 1000 nM, con preferencia especial inferior a 300 nM, con preferencia
10 muy especial inferior a 100 nM, todavía con mayor preferencia inferior a 75 nM, también con preferencia inferior a 50 nM, con preferencia especial inferior a 10 nM, producen una supresión del 50 por ciento de la capsaicina, cuando está presente en una concentración de 100 nM.

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

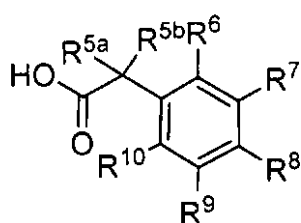
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula general (I) antes descrita, según el cual se hace reaccionar por lo menos un compuesto de la fórmula general (II)



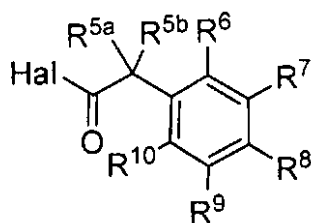
(II)

000067

en la que X, R¹, R², R⁴ y n tienen uno de los significados definidos anteriormente, en un medio de reacción, eventualmente en presencia por lo menos un reactivo adecuado de condensación, eventualmente en presencia por lo menos de una base, con un compuesto 5 de la fórmula general (III) o (IV),

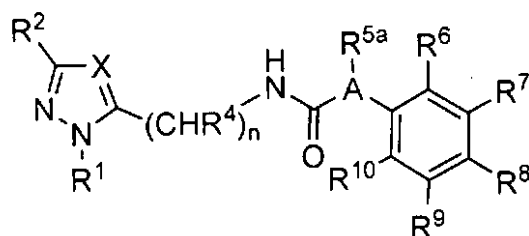


(III)



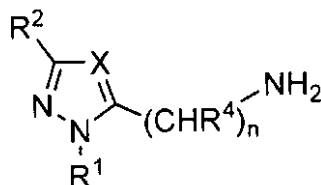
(IV)

en las que Hal significa halógeno, con preferencia Br o Cl y en cada caso R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen uno de los significados 10 definidos anteriormente, en un medio de reacción, eventualmente en presencia por lo menos de un reactivo de condensación apropiado, eventualmente en presencia por lo menos de una base, para formar un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

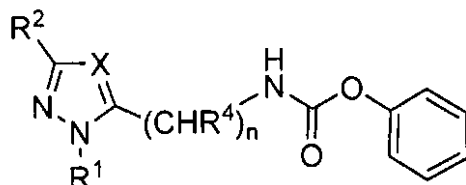
en la que A significa CR^{5b} y X, R¹, R², R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y n tienen uno de los significados definidos anteriormente; o según el cual se hace reaccionar por lo menos un compuesto de la fórmula general (II),



(II)

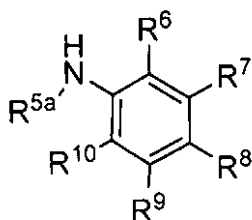
000 78

en la que X, R¹, R², R⁴ y n tienen uno de los significados definidos anteriormente, para generar un compuesto de la fórmula general (V)



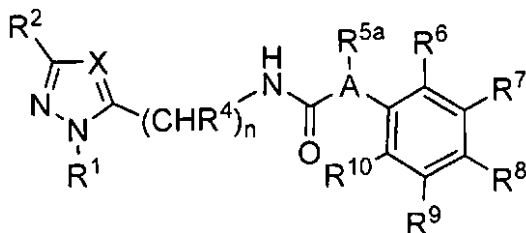
5 (V),

en la que X, R¹, R², R⁴, y n tienen uno de los significados definidos anteriormente, en un medio de reacción, en presencia de cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia por lo menos de una base y/o de un reactivo de condensación, y este eventualmente se purifica y/o se aísla, y se hace reaccionar compuesto de la fórmula general (V) con un compuesto de la fórmula general (VI),



(VI)

15 en la que R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen uno de los significados definidos anteriormente, en un medio de reacción, eventualmente en presencia por lo menos de un reactivo de condensación apropiado, eventualmente en presencia por lo menos de una base para obtener un compuesto de la fórmula general (I)



(I),

en la que A significa N y X, R^1 , R^2 , R^4 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} y n tienen uno de los significados definidos anteriormente.

La reacción de los compuestos de las fórmulas generales (II) o (VI) recién descritas con ácidos carboxílicos de la fórmula general (III) recién descrita para formar los compuestos de la fórmula general (I) antes descrita, se lleva a cabo con preferencia en un medio de reacción elegido entre el grupo formado por el éter de dietilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, (1,2)-dicloroetano, dimetilformamida, diclorometano y las mezclas correspondientes, eventualmente en presencia por lo menos de un reactivo de condensación, elegido con preferencia entre el grupo formado por el hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI), N-óxido del hexafluorofosfato de N-[(di-metilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridino-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluorborato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxibenzotriazol (HOAt), eventualmente en presencia por lo menos de una base orgánica, elegida con preferencia entre el grupo formado por trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina y diisopropiletilamina, con preferencia a una temperatura de -70°C a 100°C.

Como alternativa se realiza la reacción de los compuestos de las fórmulas generales (II) o (VI) antes indicadas con los halogenuros de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (IV) antes indicada, en la que Hal significa un halógeno que actúa como grupo saliente, significa con preferencia un átomo de cloro

000070

o de bromo, para generar los compuestos de la fórmula general (I) antes indicada en un medio de reacción elegido con preferencia entre el grupo formado por el éter de dietilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y las mezclas correspondientes, eventualmente en presencia de una base orgánica o inorgánica, elegida con preferencia entre el grupo formado por la trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina y diisopropilamina, a una temperatura de -70°C a 100°C.

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

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

Los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (I) antes mencionada así como los estereoisómeros correspondientes pueden aislarse tanto en la forma de sus bases libres,

000071

de sus ácidos libres como en la forma de las sales correspondiente, en especial de sales fisiológicamente compatibles.

Las bases libres de los correspondientes compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (I) antes mencionada
5 y los estereoisómeros correspondientes pueden convertirse en las sales correspondientes, con preferencia en sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, con preferencia con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-
10 toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometil-sebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3-
15 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Las bases libres de los correspondientes compuestos sustituidos de la fórmula general (I) antes mencionada y de los estereoisómeros correspondientes pueden convertirse también en
20 las sales fisiológicamente compatibles correspondientes por reacción con el ácido libre o una sal de un sucedáneo de azúcar, p.ej. la sacarina, el ciclamato o el acesulfamo.

Por consiguiente, los ácidos libres de los compuestos sustituidos de la fórmula general (I) antes mencionada y de los estereoisómeros estereoisómeros pueden convertirse en las correspondientes sales fisiológicamente compatibles por reacción con
25 una base apropiada. A título de ejemplo cabe mencionar las sales de metales alcalinos, las sales de metales alcalinotérreos y las sales amónicas $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, en las que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y R significa un resto alquilo C_{1-4} ramificado o lineal.
30

000072

Los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (I) antes mencionada y los estereoisómeros correspondientes pueden eventualmente obtenerse también, al igual que los ácidos correspondientes, las basas o sales correspondientes de estos
5 compuestos, en forma de solvatos, con preferencia en forma de hidratos, por métodos habituales que los expertos ya conocen.

En el supuesto de que los compuestos sustituidos de la invención de la fórmula general (I) antes mencionada se obtengan después de su síntesis en forma de una mezcla de estereoisómeros,
10 con preferencia en forma de racematos o de otras mezclas de diversos enantiómeros y/o diastereómeros, estos podrán separarse y eventualmente aislarse por procedimientos que los expertos ya conocen. Cabe mencionar a título ilustrativo los procedimientos separativos cromatográficos, en especial la cromatografía de
15 líquidos a presión normal o a presión elevada, con preferencia los métodos MPLC y HPLC, así como los procedimientos de cristalización fraccionada. De este modo pueden separarse en especial los distintos enantiómeros de las sales diastereoméricas formadas, p.ej. por HPLC a través de una fase estacionaria quirál o por
20 cristalización con ácidos quirales, por ejemplo el ácido (+)tartárico, el ácido (-)tartárico o el ácido (+)-10-alcanforsulfónico.

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

Otro objeto de la presente invención es, pues, un medicamento que contiene por lo menos un compuesto de la invención de
30 la fórmula general (I) antes indicada, en cada caso eventualmente

000073

en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereoisómeros, racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en especial de los enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en
5 forma de la sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, así como eventualmente junto con uno o varios adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Estos medicamentos de la invención son idóneos en especial para la regulación del receptor de vanilloides 1-
10 (VR1/TRPV1), con preferencia para la inhibición del receptor de vanilloides 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vanilloides 1(VR1/TRPV1), es decir, despliegan un efecto agonista o antagonista.

De modo también preferido, los medicamentos de la invención
15 son idóneos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades, en los que por lo menos en parte interviene los receptores de vanilloides 1.

El medicamento de la invención es también adecuado para la administración a adultos y niños, incluidos los pequeños y los
20 bebés.

El medicamento de la invención puede presentarse en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, gotas, zumos, jarabes, nebulizadores, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o
25 en forma dividida en partículas finas, por ejemplo en forma de pastillas o granulados, eventualmente en forma de tabletas prensadas, envasado en cápsulas o suspendido en un líquido y administrarse como tal.

Además de por lo menos un compuesto sustituido de la fórmula general (I) antes indicada, eventualmente en forma de uno de

000072

sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereó-
meros, de racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en
especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier propor-
ción de mezcla, o eventualmente en forma de una sal correspon-
5 diente o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el
medicamento de la invención contiene normalmente otros adyuvantes
farmacéuticos fisiológicamente compatibles, que pueden elegirse
por ejemplo entre el grupo formado por los materiales vehicula-
res, las cargas de relleno, los disolventes, los diluyentes, las
10 sustancias tensioactivas, los colorantes, los conservantes, los
desintegrantes, los deslizantes, los lubricantes, los aromas y
los aglutinantes.

La elección de los materiales adyuvantes fisiológicamente
compatibles y de las cantidades a emplear de los mismos dependerá
15 de si el medicamento se administra por vía oral, subcutánea, pa-
renteral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscu-
lar, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo en el caso
de infecciones de la piel, de las mucosas o de los ojos. Para la
aplicación oral son apropiadas con preferencia las preparaciones
20 en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, pastillas,
gotas, zumos y jarabes; para las aplicaciones parenteral, tópica
e inhalativa son apropiadas las soluciones, suspensiones, los
preparados secos de fácil reconstitución y los pulverizadores.
Son preparaciones apropiadas para la aplicación percutánea los
25 compuestos sustituidos de la invención que se emplean para los
medicamentos de la invención en una forma disuelta en un "depot"
o en un emplasto, eventualmente con adición de agentes de facili-
ten la penetración en la piel. En las formas de administración de
aplicación oral o percutánea, los correspondientes compuestos
30 sustituidos de la invención pueden liberarse también de forma
retardada.

000075

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

El medicamento de la invención es apropiado con preferencia para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por el dolor elegido entre el grupo formado por el dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; el dolor articular; la hiperalgesia; la alodinia; la causalgia; la migraña; las depresiones; el dolor nervioso; las lesiones nerviosas; las enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; las disfunciones cognitivas, con preferencia los estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial los trastornos de memoria; la epilepsia; las enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por el asma, la bronquitis y la inflamación pulmonar; la tos; la incontinencia urinaria; la vejiga hi-

000076

peractiva (overactive bladder, OAB); las enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal; las úlceras de duodeno; las úlceras de estómago; el síndrome del intestino irritable; la apoplejía cerebral; las irritaciones oculares; las irritaciones de la piel; las enfermedades neuróticas de la piel; las enfermedades alérgicas de la piel; la psoriasis; el vitíligo; el herpes simple; las inflamaciones, con preferencia las inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; la diarrea; el prurito; la osteoporosis; la artritis; la osteoartritis; las enfermedades reumáticas; los trastornos de ingestión de comida, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la bulimia, la caquexia, la anorexia y la obesidad; la dependencia de medicamentos; el abuso de medicamentos; el síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; el desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, con preferencia frente a opioides naturales o sintéticos; la adicción a las drogas; el abuso de las drogas; el síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; la adicción al alcohol; el abuso del alcohol el síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios seccionados; para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad locomotora; para la ansiolisis; para la anestesia local y/o para la inhibición de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la hipertermia, la presión sanguínea elevada y el estrechamiento de los bronquios, provocados por la administración de agonistas del receptor de vanilloides 1 (receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por la capsaicina, la resinifera-

000077

toxinaa, el olvanilo, el arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, el nuvanilo y el capsavanilo.

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

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

Otro objeto de la presente invención es el uso por lo menos de un compuesto de la invención y eventualmente uno o más adyu-

000073

vantes farmacéuticamente compatibles para la fabricación de un medicamento destinado a la regulación del receptor de vanilloides 1 (VR1/TRPV1), con preferencia a la inhibición del receptor de vanilloides 1 (VR1/TRPV1) y/o a la estimulación del receptor de vanilloides 1 (VR1/TRPV1).

Es preferido el uso por lo menos de un compuesto sustituido de la invención y eventualmente de uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para la fabricación de un medicamento destinado a la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por lo menos en parte por el receptor de vanilloides 1.

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

Es especialmente preferido el uso por lo menos de un compuesto de la invención y eventualmente de uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por la hiperalgesia; la alodinia; la causalgia; la migraña; las depresiones; el dolor neuropático; las lesiones nerviosas; las enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; las disfunciones cognitivas, con preferencia los estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial los trastornos de memoria; la epilepsia; las

000079

enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por el asma, la bronquitis y la inflamación pulmonar; la tos; la incontinencia urinaria; la vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB); las enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal; las úlceras de duodeno; las úlceras de estómago; el síndrome del intestino irritable; la apoplejía cerebral; las irritaciones de los ojos; las irritaciones cutáneas; las enfermedades neuróticas de la piel; las enfermedades alérgicas de la piel; la psoriasis; el vitíligo; el herpes simple; las inflamaciones, con preferencia las inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; la diarrea; el prurito; la osteoporosis; la artritis; la osteoartritis; las enfermedades reumáticas; los trastornos de ingestión de comida, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la bulimia, la caquexia, la anorexia y la obesidad; la dependencia de medicamentos; el abuso de medicamentos; el síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; el desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferencia a los opioides naturales o sintéticos; la adicción a las drogas; el abuso de las drogas; el síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; la adicción al alcohol; el abuso del alcohol y el síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios seccionados; para potenciar la libido; para modular la actividad locomotora; para la ansiólisis; para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la hipertermia, la presión sanguínea elevada y el estrechamiento de los bronquios, provocados por la administración agonistas del receptor de vanilloides 1

000080

(receptor VR1/TRPV1), elegidos con preferencia entre el grupo formado por la capsaicina, la resiniferatoxina, el olvanilo, el arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, el nuvanilo y el capsavanilo.

Es muy especialmente preferido el uso por lo menos de un
5 compuesto sustituido de la invención y eventualmente de uno o más
adyuvantes farmacéuticamente compatibles para la fabricación de
un medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de una
o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por el dolor,
con preferencia el dolor elegido entre el grupo formado por dolor
10 agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; el do-
lor articular; la migraña; las depresiones; las enfermedades neu-
rodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado
por la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfer-
medad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; las disfuncio-
15 nes cognitivas, con preferencia los estados de deficiencia cogni-
tiva, con preferencia especial los trastornos de memoria; las
inflamaciones, con preferencia las inflamaciones del intestino,
de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; la
incontinencia urinaria; la vejiga hiperactiva (overactive blad-
20 der, OAB); la dependencia de medicamentos; el abuso de medicamen-
tos; el síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medica-
mentos; el desarrollo de tolerancia a medicamentos, con preferen-
cia el desarrollo de tolerancia a los opioides naturales o sinté-
ticos; la adicción a las drogas; el abuso de las drogas; el
25 síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; la
adicción al alcohol; el abuso del alcohol y el síndrome de absti-
nencia en caso de adicción al alcohol.

Es especialmente preferido el uso por lo menos de un com-
puesto sustituido de la invención y eventualmente de uno o más
30 adyuvantes farmacéuticamente compatibles para la fabricación de
un medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis del

000081

dolor, elegido con preferencia entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o la incontinencia urinaria.

Otro objeto de la presente invención es por lo menos un compuesto sustituido de la invención y eventualmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para la regulación del receptor de vanilloides 1 (VR1/TRPV1), con preferencia para la inhibición del receptor de vanilloides 1 (VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vanilloides 1 (VR1/TRPV1).

Es preferido por lo menos un compuesto sustituido de la invención y eventualmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades, mediados por lo menos parcialmente por el receptor de vanilloides 1.

Es especialmente preferido por lo menos un compuesto de la invención y eventualmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por el dolor, con preferencia el dolor elegido entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular.

Es especialmente preferido por lo menos un compuesto de la invención y eventualmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por la hiperalgesia; la alodinia; la causalgia; la migraña; las depresiones; el dolor neuropático; las lesiones nerviosas; las enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; las disfunciones cognitivas, con preferencia los estados de deficiencia cognitiva, con

000082

preferencia especial los trastornos de memoria; la epilepsia; las enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por el asma, la bronquitis y la inflamación pulmonar; la tos; la incontinencia urinaria; la vejiga hiperactiva (overactive bladder, OAB); las enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal; las úlceras de duodeno; las úlceras de estómago; el síndrome del intestino irritable; la apoplejía cerebral; las irritaciones de los ojos; las irritaciones cutáneas; las enfermedades neuróticas de la piel; las enfermedades alérgicas de la piel; la psoriasis; el vitíligo; el herpes simple; las inflamaciones, con preferencia las inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; la diarrea; el prurito; la osteoporosis; la artritis; la osteoartritis; las enfermedades reumáticas; los trastornos de ingestión de comida, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la bulimia, la caquexia, la anorexia y la obesidad; la dependencia de medicamentos; el abuso de medicamentos; el síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; el desarrollo de tolerancia a los medicamentos, con preferencia a los opioides naturales o sintéticos; la adicción a las drogas; el abuso de las drogas; el síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; la adicción al alcohol; el abuso del alcohol y el síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios seccionados; para potenciar la libido; para modular la actividad locomotora; para la ansiólisis; para la anestesia local y/o para la disminución de efectos secundarios no deseados, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la hipertermia, la presión sanguínea elevada y el estrechamiento de los bronquios, provoca

000083

dos por la administración de agonistas de receptor de vanilloides 1 (receptor de VR1/TRPV1), elegido con preferencia entre el grupo formado por la capsaicina, la resiniferatoxina, el olvanilo, el arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, el nuvanilo y el capsavanilo.

5 Es muy especialmente preferido por lo menos un compuesto de la invención y eventualmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por el dolor, con preferencia el dolor elegido entre el grupo formado por el
10 dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; el dolor articular; la migraña; las depresiones; las enfermedades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; las dis-
15 funciones cognitivas, con preferencia los estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial los trastornos de memoria; las inflamaciones, con preferencia las inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; la incontinencia urinaria; la vejiga hiperactiva (overactive
20 bladder, OAB); la dependencia de medicamentos; el abuso de medicamentos; el síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; el desarrollo de tolerancia a los medicamentos, con preferencia el desarrollo de tolerancia a los opioides naturales o sintéticos; la adicción a las drogas; el abuso de las drogas;
25 el síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; la adicción al alcohol; el abuso del alcohol y el síndrome de abstinencia en caso de adicción al alcohol.

Es especialmente preferido por lo menos un compuesto de la invención y eventualmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente
30 compatibles para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, elegido con preferencia entre el grupo formado por el dolor agudo,

000084

dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o la incontinencia urinaria.

5 Métodos farmacológicos

I. Estudio funcional en el receptor de vanilloides 1 (receptor VRI/TRPV1)

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

Método

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

 Placa de cultivo celular: las placas de 96 hoyos, negras, con fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina (96 well black/clear plate, BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) se recubren además con laminaina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania), para ello se diluye la laminaina hasta una concentración de 100 µg/ml con PBS (PBS exento de Ca y Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman partes alícuotas de una con-

000085

centración de 100 µg/ml de laminaina y se guardan a -20°C. Se diluyen las partes alícuotas con PBS en proporción 1:10 hasta obtener 10 µg/ml de laminaina y en cada caso se pipetea 50 µl de solución a cada hoyo de la placa de cultivo celular. Se incuban las placas de cultivo celular a 37°C por lo menos durante dos horas, se extrae por succión la solución sobrenadante y se lavan los hoyos en cada caso dos veces con PBS. Se guardan las placas de cultivo celular recubiertas con el PBS sobrenadante y este se vacía inmediatamente antes de la introducción de las células.

10 Preparación de las células

A las ratas decapitadas se les extrae la columna vertebral y esta se deposita directamente en tampón HBSS (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) frío, es decir, colocado en un baño de hielo, al que se ha añadido un 1 % en volumen de una solución AA (solución de antibióticos/antimicóticos, PAA, Pasching, Austria). Se secciona la columna vertebral en sentido longitudinal y se le extrae el conducto vertebral junto con las fascias. A continuación se extraen los ganglios de las raíces dorsales (DRG; dorsal root ganglia) y se guardan de nuevo en tampón HBSS frío, al que se ha añadido un 1 % en vol. de una solución AA. Los DRG completamente limpios de restos de sangre y de nervios espinales se depositan en cada caso en 500 µl de colagenasa de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) fría y se incuban a 37°C durante 35 minutos. Se añade un 2,5 % en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria) y se incuba a 37°C durante 10 minutos más. Una vez finalizada la incubación se extrae cuidadosamente la solución enzimática con la pipeta y los DRG restantes se tratan en cada caso con 500 µl de medio completo. Los DRG se suspenden en cada caso varias veces, se extraen con una jeringuilla a través de cánulas del n° 1, n° 12 y n° 16, se trasladan a un tubo Falcon de 50 ml y este se rellena con medio completo.

000086

hasta 15 ml. El contenido de cada tubo Falcon se filtra en cada caso a través de un filtro Falcon de 70 μm y se centrifuga a t.amb. a 1200 revoluciones durante 10 minutos. Se recoge en cada caso el culote resultante en 250 μl de medio completo y se determina el número de células.

El número de células de la suspensión se ajusta a 3 por 10^5 por ml y en cada caso se depositan 150 μl de esta suspensión en un hoyo de la placa de cultivo celular recubierta del modo antes descrito. En el incubador se dejan en reposo las placas a 37°C, con un 5 % en vol. de CO_2 y una humedad relativa del 95 %, durante un tiempo de dos a tres días. A continuación se introducen las células con 2 μM Fluo-4 y un 0,01 % en vol. de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 37°C durante 30 min, se lavan 3 x con tampón HBSS y después de otra incubación a t.amb. durante 15 minutos se utilizan para la medición del Ca^{2+} en un ensayo FLIPR. Se mide la fluorescencia dependiente del Ca^{2+} antes y después de la adición de las sustancias ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación se realiza por medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) en función del tiempo.

Ensayo FLIPR

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

000087

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una represión del caudal afluyente de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición por comparación con la inhibición máxima alcanzable con la capsaicina 10 μM .

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

A partir de la represión porcentual causada por las diferentes concentraciones de los compuestos de la fórmula general I a ensayar se calculan las concentraciones inhibitoras IC_{50} , que
10 producen una represión del 50 por ciento de la capsaicina. Con la conversión mediante la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i de las sustancias ensayadas (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

II. Estudios funcionales del receptor de vanilloides (VR1)

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

Método

Se transfectan de modo estable las células de ovarios de
25 hámster quino (células K1 de CHO, European Collection of Cell Cultures (ECACC), Gran Bretaña) con el gen VR1. Para los estudios funcionales se depositan estas células en placas negras, de fondo transparente, de 96 hoyos, recubiertas con poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) en una densidad de 25.000
30 células/hoyo. Se incuban las células a 37°C y un 5 % de CO_2 en un medio de cultivo (mezcla nutriente 'am's F12, 10 % en vol. de FCS

000038

(suero fetal bovino), 18 µg/ml de L-prolina) durante una noche. Al día siguiente se incuban las células con Fluo-4 (Fluo-4 2 µM, Pluronic F127 0,01 % en vol., Molecular Probes en HBSS (Hank's buffered saline solution), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 37°C durante 30 minutos. A continuación se lavan las placas 3 veces con tampón HBSS y después de otra incubación de 15 minutos a t.amb. se emplean para la medición del Ca^{2+} en el FLIPR. La fluorescencia dependiente del Ca^{2+} se mide antes y después de la adición de las sustancias a ensayar (longitud de onda $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación se realiza por medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) en función del tiempo.

Ensayo FLIPR

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

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una represión del caudal afluyente de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición por comparación con la inhibición máxima alcanzable con la capsaicina 10 µM.

A partir de la represión porcentual causada por las diferentes concentraciones de los compuestos de la fórmula general I a ensayar se calculan las concentraciones inhibidoras IC_{50} , que producen una represión del 50 por ciento de la capsaicina. Con la conversión mediante la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i de las sustancias ensayadas (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

000089

III. Ensayo de formalina en el ratón

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

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

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

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

000090

A continuación, durante un período de tiempo de tres minutos de la segunda fase (tardía) del ensayo de la formalina (del minuto 21 al 24 después de la inyección de formalina) se registra el comportamiento nociceptivo por observación continua de los 5 animales. La cuantificación del comportamiento durante el dolor se realiza por suma de los segundos, en los que los animales durante el período de estudio realizan una lamida y una mordedura de la pata en cuestión.

La comparación se efectúa en cada caso con animales de control, que en lugar de los compuestos de la invención han recibido solamente vehículo (solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%) antes de la aplicación de la formalina. En base a la cuantificación del comportamiento durante el dolor se determina el efecto de la sustancia en el ensayo de la formalina como variación frente al control correspondiente y se expresa en porcentaje.

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

000091

IV. Estudio del efecto analgésico en el ensayo del retorcimiento (writhing)

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

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

000092

V. Ensayo de hipotermia en ratones

Descripción del método

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

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

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

Como valor base individual se mide la temperatura corporal de cada animal 2 veces dejando un intervalo de aprox. media hora. A continuación, el grupo de animales (n = de 6 a 10) recibe una aplicación intraperitoneal (i.p.) de 3 mg/kg de capsaicina y (el grupo de control) de vehículo. Otro grupo de animales recibe la

000093

sustancia a ensayar (por vía i.v. o p.o.) y además la capsaicina (3 mg/kg) i.p. La aplicación de la sustancia a ensayar se realiza por vía i.v. 10 min o p.o. 15 minutos antes que la capsaicina. A continuación se mide la temperatura corporal 7,5 / 15 y 30 min 5 después de la capsaicina (i.v. + i.p.) o 15 / 30 / 60 /90 /120 min (p.o. + i.p.) después de la capsaicina. Además, un grupo de animales se trata solamente con la sustancia a ensayar y un grupo solo con el vehículo.

La evaluación o representación de los valores medidos se 10 realiza como promedio +/- desviación estándar de los valores absolutos, en forma de gráfico. El efecto antagonista se calcula como porcentaje de la reducción de la hipotermia inducida por la capsaicina.

VI. Dolor neuropático en ratones

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

Se someten los ratones NMRI de un peso de 16-18 g a una narcosis de Ketavet-Rompun y a tres ligaduras sueltas del nervio 20 isquiático derecho. En la pata inervada del nervio dañado, los animales desarrolla hipersensibilidad, que después de una fase de recuperación de una semana se cuantifica a lo largo de tres semanas mediante una placa metálica enfriada a 4°C (alodinia al frío). Se observan los animales sobre esta placa durante un per- 25 íodo de 2 min y se cuenta el número de reacciones de retracción de la pata dañada. Con respecto al valor anterior a la aplicación de la sustancia, se determina el efecto de la sustancia a lo largo de un período determinado durante diversos momentos (p.ej. 15, 30, 45, 60 min. después de la aplicación) y la superficie resul- 30 tante debajo de la curva (AUC) y/o la inhibición de la alodinia al frío en los diferentes puntos medidos se expresa en porcentaje

000094

(puntos de medición individuales). La magnitud del grupo es $n = 10$, la significancia del efecto anti-alodínico ($*=p<0,05$) se determina mediante un análisis de varianza con medición repetida y un análisis posterior según Bonferroni.

- 5 A continuación se ilustra la invención mediante algunos ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan el pensamiento general de la invención.

000095

Ejemplos

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

Otras abreviaturas:

AcOH	ácido acético
d	días
BOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-
10	(dimetilamino)-fosfonio
salmuera	solución saturada de cloruro sódico (sol. NaCl)
bipy	2,2'-bipiridin/2,2'-bipiridilo
BOC/Boc	tert-butiloxicarbonil
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
15 DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilamino-piridina
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
20 EDCI	clorhidrato de la N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)-
	carbodiimida
EE	acetato de etilo
Eter	éter de dietilo
EtOH	etanol
25 sat.	saturado
h	hora(s)
H ₂ O	agua
HOBT	N-hidroxibenzotriazol
LAH	hidruro de litio y aluminio
30 LG	grupo saliente
m/z	relación entre masa y carga

000096

	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	EM	espectrometría de masas
5	N/A	no disponible
	NEt ₃	triethylamina
	R _f	factor de retención
	CC	cromatografía de columna a través de gel de sílice
	THF	tetrahidrofurano
10	TFA	ácido trifluoro acético
	TLC	cromatografía de capa fina
	v/v	relación de volúmenes

No se han optimizado los rendimientos de los compuestos obtenidos.

15 Todas las temperaturas están sin corregir.

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

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

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

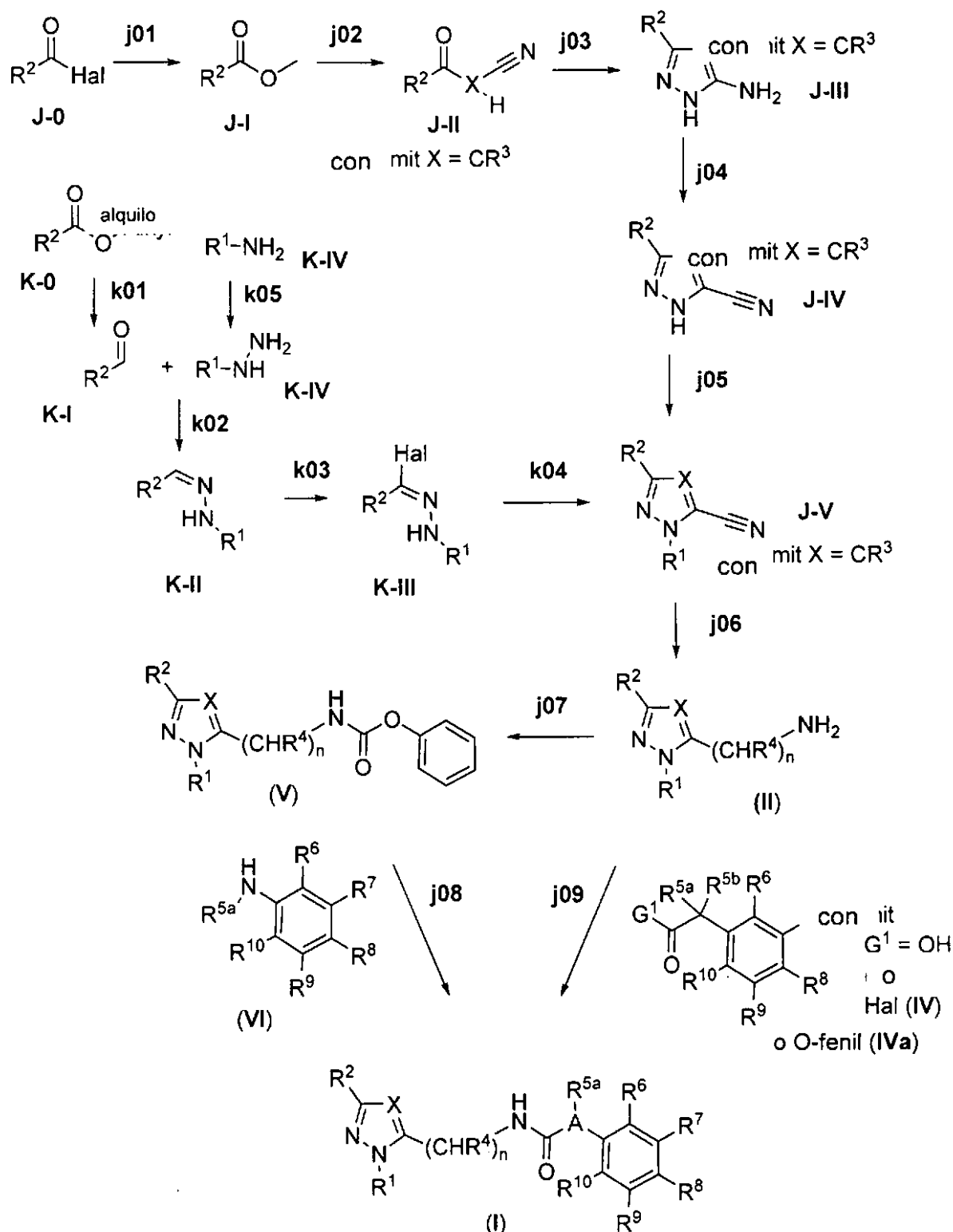
00059*

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

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

000098

Esquema general de reacción (esquema 1a)



En el paso j01 se puede esterificar un halogenuro de ácido J-0, en el que Hal significa con preferencia Cl o Br, empleando 5 metanol con arreglo a métodos familiares para los expertos para obtener el compuesto J-I.

En el paso j02 puede convertirse el pivalato de metilo J-I con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos p.ej. 000059

ando un alquilnitrilo R^3CH_2-CN , eventualmente en presencia de una base, en un oxoalquilnitrilo J-II, en el que $X = CR^3$.

En el paso j03 puede convertirse el compuesto J-II con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos p.ej. empleando hidrazina hidratada y cerrando el anillo, en un derivado pirazolilo sustituido por amino J-III, en el que $X = CR^3$.

En el paso j04 puede convertirse el compuesto amino J-III con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos p.ej. empleando nitrito en primer lugar en una sal de diazonio y convertir esta por eliminación del nitrógeno empleando un cianuro, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación, en un derivado pirazolilo sustituido por ciano J-IV, en el que $X = CR^3$.

En el paso j05 puede sustituirse el compuesto J-IV con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos sobre el átomo de N, p.ej. empleando un halogenuro R^1-Hal , eventualmente en presencia de una base y/o de un reactivo de condensación, dicho Hal es con preferencia Cl, Br o I o empleando un ácido borónico $B(OH)_2R^1$ o el éster correspondiente de un ácido borónico, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación y/o de una base y de este modo obtener el compuesto J-V, en el que $X = CR^3$. Si R^1 está unido a través de un heteroátomo con el compuesto de la fórmula general (I) (R^1 significa p.ej. la estructura parcial (T-1), en la que o significa el número 1 e Y puede significar entre otros O, S, $S(=O)_2$, $NH-C(=O)$ o NR^{12}), entonces la sustitución puede efectuarse por métodos que los expertos ya conocen, p.ej. mediante el ácido hidroxilamina-O-sulfónico y posterior conversión en aminas secundarias o terciarias, en las que $Y = NR^{13}$. En el caso de que $Y = O$, la sustitución puede realizarse por métodos que los expertos ya conocen, p.ej. mediante reactivos peroxi y posterior conversión en éteres. En el caso de que $Y = S(=O)_2$ la sustitución puede realizarse p.ej. por sulfonilierung con cloruros de sulfo-

000100

nilo. En el caso de que $Y = S$, la síntesis puede efectuarse p.ej. por reacción con disulfuros o incluso con cloruros de sulfenilp o sulfenamidas o por conversión en el mercaptano con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos y posterior conversión en
5 tioéter.

Como alternativa, para la obtención del compuesto J-V, en el que $X = CR^3$ puede ser apropiada una segunda vía de síntesis, en la que en el paso k01 se reduce en primer lugar un éster K-0 con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos al aldehído
10 K-I, p.ej. empleando reactivos adecuados de hidrogenación, como son los hidruros metálicos.

En el paso k02 puede hacerse reaccionar el aldehído K-I con una hidrazina K-V, que puede obtenerse en el paso k05 a partir de la amina primaria K-IV con arreglo a métodos ya conocidos por los
15 expertos, con desprendimiento de agua con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos para obtener la hidrazina K-II.

En el paso k03 puede halogenarse, con preferencia clorarse, la hidrazina K-II con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos conservando el doble enlace, p.ej. empleando un reactivo
20 clorante, p.ej. el NCS, y de este modo obtener el compuesto K-III.

En el paso k04 puede convertirse el halogenuro de hidrazonoílo K-III con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos p.ej. empleando un nitrilo sustituido por halógeno y cerrando el
25 anillo, en un compuesto sustituido por ciano J-V, en el que $X = CR^3$.

En el paso j06 puede hidrogenarse el compuesto J-V con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, p.ej. empleando un catalizador apropiado, p.ej. paladio/carbón activo o empleando
30 reactivos apropiados de hidrogenación y de este modo obtenerse el compuesto (II).

000000

En el paso j07 puede convertirse el compuesto (II) con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos p.ej. empleando cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia de un reactivo de condensación y/o de una base, en el compuesto (V).

5 Aparte del método aquí descrito para la obtención de ureas asimétricas empleando cloroformiato de fenilo existen también otros procedimientos, muy conocidos por los expertos, que se basan en el uso de ácidos carboxílicos eventualmente activados o de isocianatos.

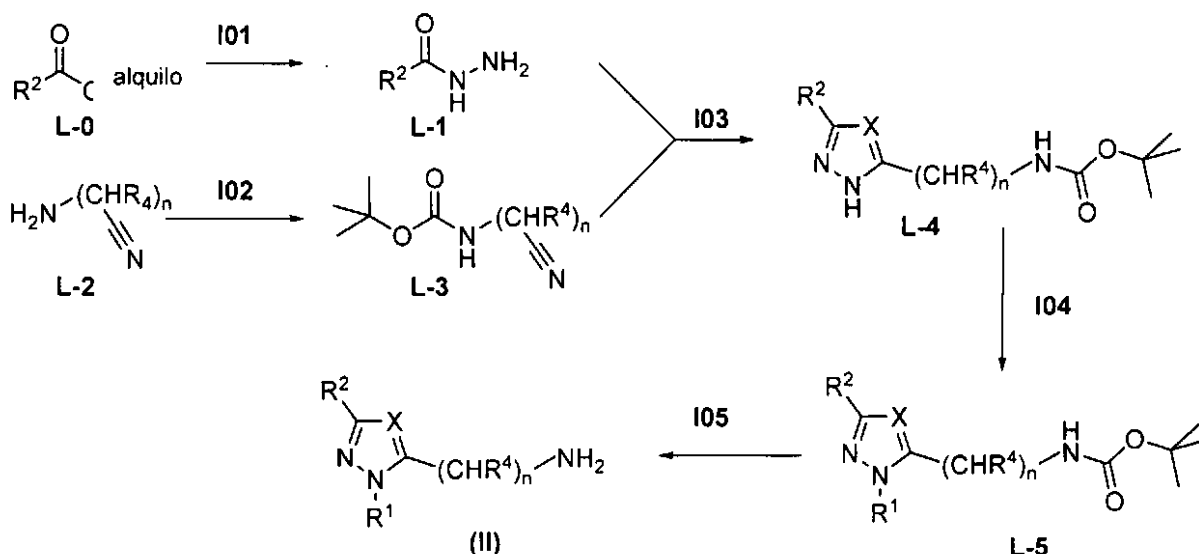
10 En el paso j08 puede convertirse la amina (VI) en el compuesto urea (I) (en el que $A = N$). Esto puede lograrse por reacción con el compuesto (V) con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base.

15 En el paso j09 puede convertirse la amina (II) en la amida (I) (en la que $A = CR^{5b}$). Esto puede conseguirse p.ej. por reacción con un halogenuro de ácido, con preferencia un cloruro de la fórmula (IV) con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base o por reacción de un ácido de la fórmula (III), eventualmente en presencia de un reactivo de condensación apropiado, por ejemplo el HATU o CDI, añadiendo eventualmente una base. Además, puede convertirse la amina (II) en la amida (I) (en la que $A = CR^{5b}$) por reacción con el compuesto (IVa) con arreglo a métodos familiares para los expertos, eventualmente en presencia de una base.

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

000102

Esquema general de reacción (esquema 1b)



En el paso 101 puede convertirse un carboxilato de alquilo L-0, con preferencia un carboxilato de metilo o de etilo, con hidrazina hidratada con arreglo a métodos familiares para los expertos en la hidrazida L-1.

En el paso 102 puede convertirse el nitrilo sustituido por amino L-2 o sus sales, con el anhídrido Boc con arreglo a métodos familiares para los expertos en el uretano L-3.

En el paso 103 pueden condensarse L-1 y L-3 en presencia de una base, con preferencia de un alcoholato alcalino, con preferencia especial el etanolato sódico, con arreglo a métodos familiares para los expertos para obtener el triazol L-4, en el que X = N.

En el paso 104 puede sustituirse el compuesto L-4, en el que X = N, con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos sobre el átomo de N de modo similar al paso 105 con arreglo al esquema general de reacción 1a y con arreglo a los métodos descritos anteriormente sustituido y de este modo obtenerse el compuesto L-5, en el que X = N.

En el paso 105 puede descomponerse el grupo éster del compuesto L-4 en presencia de un ácido, con preferencia el ácido

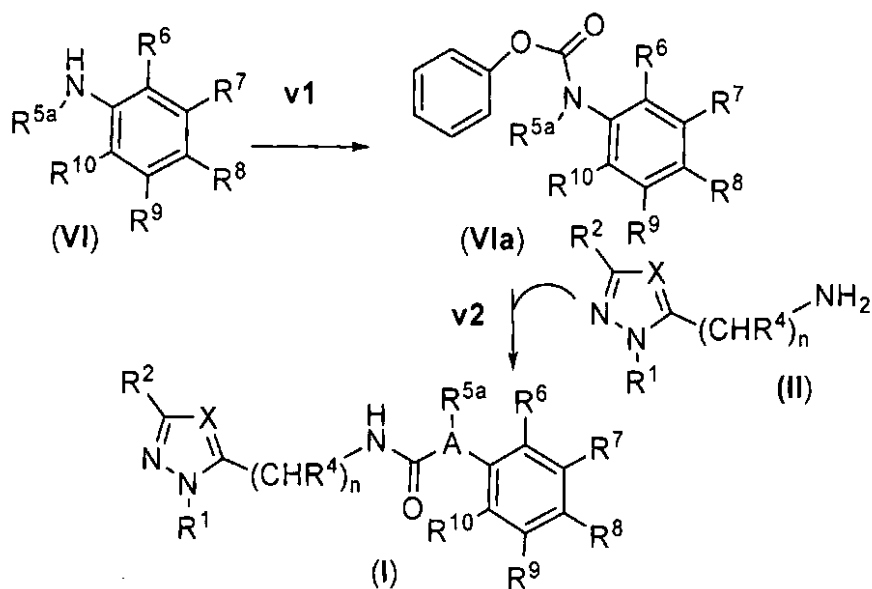
000103

trifluoracético o ácido clorhídrico con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos y de este modo obtenerse la amina (II).

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

5 1c.

Esquema general de reacción (esquema 1c)



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

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

Los métodos ya conocidos por los expertos para efectuar los pasos de reacción de j01 a j09 y de k01 a k05 y de l01 a l05 y de

000104

v1 a v2 podrán encontrarse en los manuales de química orgánica, p.ej. J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6ª edición, 2007; F.A. Carey, R.J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, partes A y B, Springer, 5ª edición, 2007); colectivo de autores, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley & Sons. Puede recurrirse además a otros métodos y citas de la bibliografía química existentes en los bancos de datos habituales, p.ej. el banco de datos Reaxys® de la empresa Elsevier, Amsterdam, Holanda o el banco de datos SciFinder® de la American Chemical Society, Washington, EE.UU.

Síntesis de productos intermedios

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

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

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

000105

ml), obteniéndose 5 g del producto (J-II) (rendimiento = 51 %) en forma de sólido marrón.

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

Paso j04: se disuelve la 3-tert-butil-1H-pirazol-5-amina (J-III) (1 eq., 40 g) en HCl diluido (120 ml de HCl en 120 ml de agua) y se le añade por goteo a 0 - 5°C durante un período de 30 min el NaNO₂ (1,03 eq., 25 g en 100 ml). Después de agitar durante 30 minutos se neutraliza la mezcla reaccionante con Na₂CO₃. En 30 min se añade por goteo a la mezcla reaccionante una sal de diazonio obtenida por reacción entre KCN (2,4 eq., 48 g), agua (120 ml) y CuCN (1,12 eq., 31 g) y se continúa la agitación a 75°C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción se extrae mezcla reaccionante con EE (3x 500 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, EE al 20 % en hexano), obteniéndose un sólido blanco (J-IV) (6,5 g, rendimiento = 15,1 %).

Paso j05 (método 1):

A una suspensión de NaH (al 60%) (12,5 mmoles) en DMF (20 ml) se le añade con agitación a temperatura ambiente el 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (J-IV) (10 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos se añade por goteo a temperatura ambiente a esta mezcla reaccionante el yoduro de metilo (37,5 mmo-

000106

les). Después de agitar durante 30 min a 100°C se añade agua (150 ml) a la mezcla reaccionante y se extrae con diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (100 ml) y una solución sat. de NaCl (100 ml) y se secan con sulfato magnésico. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, empleando como eluyente diversas mezclas de EE y ciclohexano), obteniéndose el producto J-V.

Paso j06:

10 Método 1

Se disuelve el compuesto J-V con paladio al 10 % sobre carbón (500 mg) y HCl concentrado (3 ml) en MeOH (30 ml) y se somete a una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EE), obteniéndose el producto (II).

Método 2

Se disuelve el compuesto J-V en THF (10 ml) y se le añade el BH₃·S(CH₃)₂ (2,0 M en THF, 3 ml, 3 equivalentes). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 8 horas, se le añade una solución acuosa 2 N de HCl (2 N) y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 minutos. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa (2N) de NaOH y se lava con EE. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa sat. de NaCl y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, empleando como eluyente diversas mezclas de diclorometano y metanol) y de este modo se obtiene el producto (II) (la 3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina).

000107

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

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

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

Paso j05 (método 2):

Se introduce una mezcla de 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (J-IV) (10 mmoles), un ácido borónico $B(OH)_2R^1$ o el éster correspondiente del ácido borónico (20 mmoles) y acetato de cobre (II) (15 mmoles) sobre diclorometano (200 ml), se le añade con agitación a temperatura ambiente la piridina (20 mmoles) y se agita durante 16 h. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO_2 , empleando como eluyente diversas mezclas de EE y ciclohexano) y de este modo se obtiene el producto J-V.

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

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

000108

4. Síntesis de la 1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il-metanamina (pasos k01-k05 y j06)

Paso k01: En atmósfera de gas inerte se disuelve el LiAlH_4 (hidruro de litio y aluminio) (0,25 eq., 0,7 g) en éter de dietilo seco (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se recoge la suspensión resultante en éter de dietilo (20 ml). Se recoge el 2,2,2-trifluoracetato de etilo (K-0) (1 eq., 10 g) en éter de dietilo seco (20 ml) y se añade por goteo a -78°C durante un período de 1 h a la suspensión. Después se agita a -78°C durante 2 h más. Se añade por goteo el EtOH (del 95 %) (2,5 ml), se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo (30 ml) y H_2SO_4 concentrado (7,5 ml). Se separa la fase orgánica, se concentra con vacío y se emplea el producto de la reacción K-I directamente para el siguiente paso k02.

Paso k05: se disuelve la 3-cloroanilina (K-IV) (1 eq., 50 g) entre -5 y 0°C en HCl concentrado (300 ml) y se agita durante 10 min. Se le añade por goteo durante un período de 3 h una mezcla de NaNO_2 (1,2 eq., 32,4 g), agua (30 ml), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,2 eq., 70,6 g) y HCl concentrado (100 ml) manteniendo la misma temperatura. Después de agitar entre -5 y 0°C durante 2 h más se ajusta la mezcla reaccionante a pH 9 con una solución de NaOH y se extrae con EE (250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2 , EE al 8 % en hexano) se obtienen 40 g (rendimiento = 72 %) de la (3-clorofenil)-hidrazina (K-IV) en forma de aceite marrón.

Paso k02: se añaden el aldehído obtenido en k01 (K-I) (2 eq., 300 ml) y la (3-clorofenil)hidrazina (K-IV) (1 eq., 20 g) al EtOH (200 ml) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía

000109

de columna (SiO_2 , hexano), obteniéndose el producto (25 g, rendimiento = 72 %) K-II en forma de aceite marrón.

Paso k03: se disuelve la hidrazina K-II (1 eq., 25 g) en DMF (125 ml). Se le añade en porciones a temperatura ambiente durante 15 min la N-clorosuccinimida (1,3 eq., 19,5 g) y se agita durante 3 h. Se destila la DMF y se recoge el residuo en EE. Se elimina el EE con vacío y se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (SiO_2 , hexano), obteniéndose el producto K-III (26,5 g, rendimiento = 92 %) en forma de aceite de color rosa.

Paso k04: A temperatura ambiente se recoge el cloruro de hidrazonoílo K-III (1 eq., 10 g) en tolueno (150 ml) y se le añaden el 2-cloroacrilonitrilo (2 eq., 6,1 ml) y la TEA (2 eq., 10,7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 h. Se diluye con agua (200 ml) y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , EE al 5 % en hexano), obteniéndose el producto J-V (5,5 g, rendimiento = 52 %) en forma de sólido blanco.

Paso j06 (método 3):

Se disuelve el carbonitrilo J-V (1 eq., 1 g) en una solución metanólica de amoníaco (150 ml, 1:1) y se hidrogena en un aparato H-Cube (10 bares, 80°C, 1 ml/min, 0,25 moles/l). Después de eliminar el disolvente con vacío se obtiene la (1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metanamina (II) en forma de sólido blanco (0,92 g, rendimiento = 91 %).

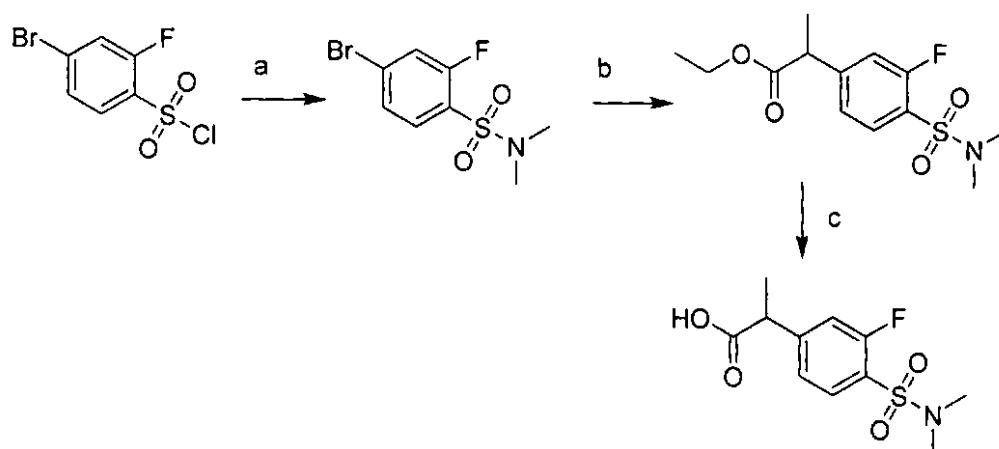
5. Se efectúa la síntesis de los siguientes productos intermedios de manera similar con arreglo al procedimiento descrito en el anterior apartado 4.:

(1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metanamina

(1-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metanamina

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

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



5

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

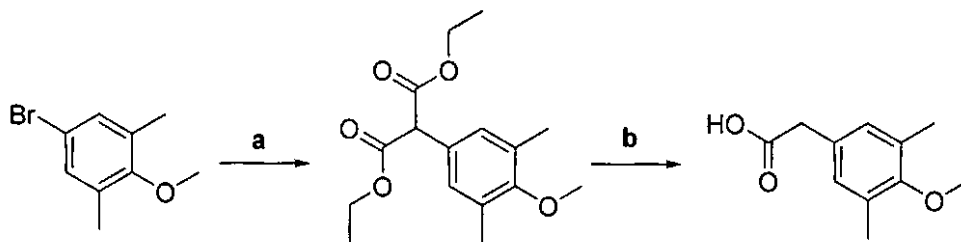
Paso b: en atmósfera de gas inerte y a temperatura ambiente se disuelven el producto del paso a (8,9 mmoles, 2,5 g) y el 2-cloro-propianato de etilo (11,5 mmoles, 1,57 g) en DMF (15 ml). A continuación se añaden el manganeso (17,7 mmoles, 0,974 g), dibromuro de (2,2'-bipiridina)níquel (II) (0,62 mmoles, 0,231 g) y

000111

TFA (0,23 mmoles, 18 μ l) y se agita a 50°C durante 48 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se hidroliza con HCl 1 N (25 ml) y se extrae la mezcla con éter de dietilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (25 ml) y una solución acuosa sat. de NaCl (25 ml) y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 , diclorometano/MeOH = 15:1), obteniéndose el compuesto deseado.

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

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



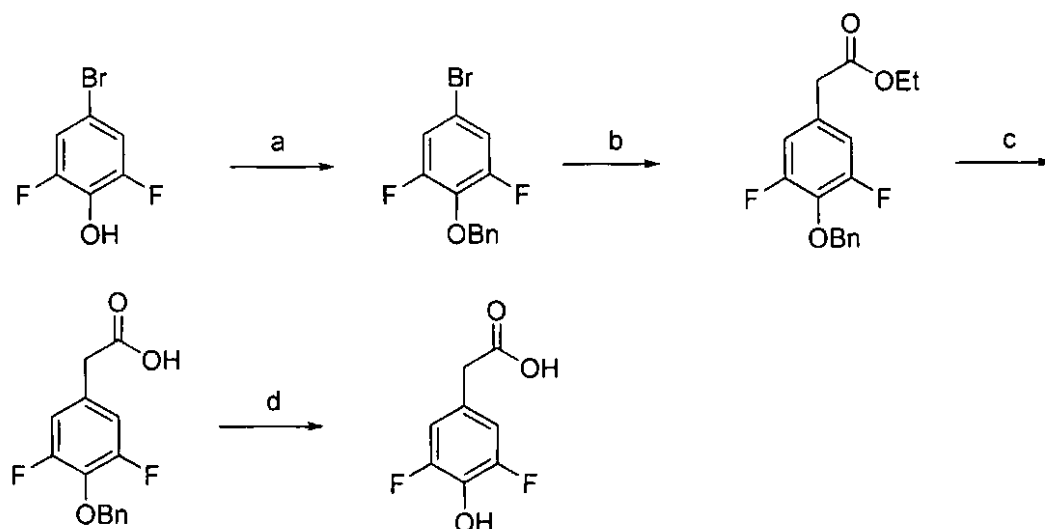
Paso a: se disuelven el bromo-2,6-dimetilanisol (23,2 mmoles, 5 g), el CuBr (46,5 mmoles, 6,67 g) y el malonato de dietilo (46,5 mmoles, 7,09 ml) en 1,4-dioxano (30 ml). Se añade lentamente a temperatura ambiente y con agitación el NaH (al 60% en aceite mineral) (51,1 mmoles, 1,225 g) y se agita a 100°C durante 10 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se separa por filtración un sólido marrón y se concentra con vacío el líquido filtrado. Por

000112

purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2 , EE/ciclohexano = 1:2) se obtienen 0,87 g (rendimiento = 13%) del malonato de dietilo.

Paso b: se disuelve el malonato de dietilo obtenido (0,34 g, 2 mmoles, 0,1 g) en NaOH 2 N/THF:H₂O (1:1) (350 μl) y se calienta a reflujo durante 3 h. Se acidifica la mezcla reaccionante a pH 1 con HCl conc. y se agita a temperatura ambiente durante una hora más. Se ajusta la solución a pH 13 con NaOH 1 N y se extrae con éter de dietilo (20 ml). Se ajusta la fase acuosa a pH 5 con HCl 1 N y se extrae con EE (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de NaCl, se secan con sulfato magnésico y filtran. Después de eliminar el disolvente con vacío se obtienen 0,021 g (rendimiento = 32%) del ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acético deseado.

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



Paso a: en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con entrada de gas argón, se disuelve el 4-bromo-2,6-difluorfenol (5 g, 23,92 mmoles) en dimetilformamida (50 ml). Se añade el carbonato potásico (5 g, 35,55 mmoles) y se agita durante 10 minutos, después se añade el bromuro de bencilo (4,5 g, 26,31 mmoles)

000113

y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (hexano, R_f : 0,8). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (500 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las 5 fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, formándose el material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 5 % en hexano), obteniéndose el compuesto puro (7 g, 95,8%).

10 Paso b: en un matraz de fondo redondo y dos bocas, de 50 ml, se introducen el producto del paso a) (2 g, 6,68 mmoles), cloroacetato de etilo (1,06 g, 8,69 mmoles) y dimetilformamida (14 ml). Se desgasifica el sistema, se rellena con argón y después se añaden el Mn (735 mg, 13,36 mmoles) y $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bipir}$ (202 15 mg, 0,53 mmoles). Finalmente se añade el ácido trifluoracético (14 μl) y se desgasifica la mezcla reaccionante y se rellena con argón. Se calienta a 65°C durante una hora y media. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (acetato de etilo al 10 % en hexano, R_f : 0,4). Se diluye la 20 mezcla reaccionante con agua (50 ml) y HCl (4N, 0,5 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose el material en bruto que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, elu- 25 yente: acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose 700 mg de producto.

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

Paso c: se disuelve el producto del paso b) (700 mg, 2,6 30 mmoles) en THF (4 ml). Se le añade el LiOH (4 ml, 1M, 4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2

000114

h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa (acetato de etilo al 60 % en hexano, R_f : 0,2). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (30 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 4N (pH ~ 2) y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose 500 mg de compuesto puro.

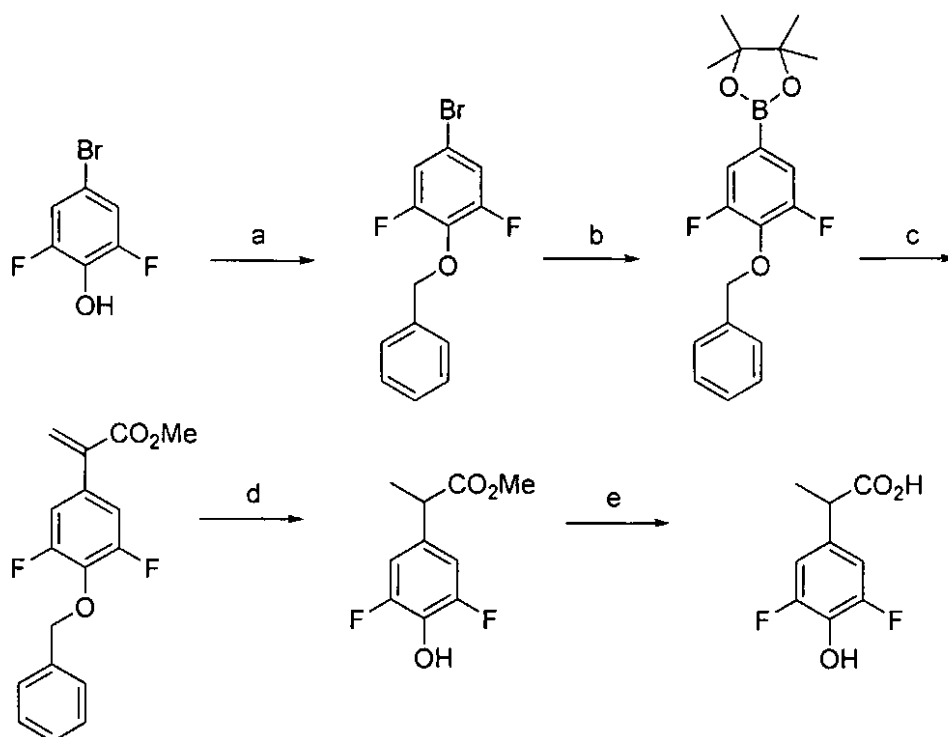
RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 12,45 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H)

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

RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 12,38 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H), 6,92 (d, 2H), 3,49 (s, 2H); LC-EM [M-H]: 187.

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

000115



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

Paso b: A una solución agitada del producto del paso a) (5 g, 16,72 mmoles) en tolueno (120 ml) se le añade el bis-(pinacolato)diboro (5 g, 19,68 mmoles) y se desoxigena dos veces. Se le añaden simultáneamente el fenóxido potásico (3,3 g, 24,61 mmoles), el $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,35 g, 0,49 mmoles) y la PPh_3 (0,26 g, 0,98 mmoles) y se vuelve a desoxigenar con argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se mantiene la misma temperatura durante 12 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un

000116

lecho de Celite, se recoge el líquido filtrado en acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica final con sulfato magnésico anhidro y se concentra, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 3 % en hexano), obteniéndose el compuesto (3,0 g, 51,9%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 7,35- 7,42 (m, 6H), 7,24 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 1,27 (s, 12H).

10 Paso c: A una solución agitada del producto del paso b) (2,5 g, 7,22 mmoles) en una mezcla 1:1 de tolueno y EtOH (20 ml) se le añade el compuesto 4 (2,53 g, 10,83 mmoles) y se desoxigena dos veces. Se añaden simultáneamente el PdCl_2 (dppf) (264 mg, 0,36 mmoles) y una solución 2M de carbonato sódico (7,2 ml) y
15 finalmente se calienta a 90°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2 % en hexano),
20 obteniéndose el compuesto puro (1,2 g, 54,5%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 7,35-7,44 (m, 5H), 7,27 (d, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,7 (s, 3H).

Paso d: se disuelve el producto del paso c) (2,5 g, 8,21
25 mmoles) en acetato de etilo (25 ml) y se introduce en frasco de hidrogenación Parr, después se añade el paladio sobre carbón (300 mg, 10% de Pd) y se hidrogena con una presión de 50 psi durante 10 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, formándose el compuesto en bruto (1,6 g,
30 90%).

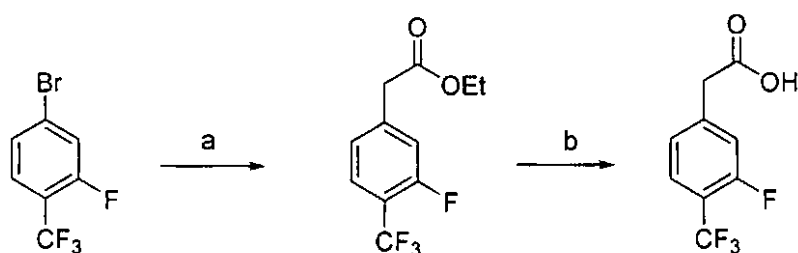
000117

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 10,08 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,70-3,76 (q, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

Paso e: A una solución agitada del producto del paso d) (2,0 g, 9,25 mmoles) en THF (19 ml) se le añade una solución acuosa de LiOH (1M, 19 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 h. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa. Se evapora el disolvente orgánico y se añade agua (50 ml) al residuo. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 1N hasta pH 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, obteniéndose el producto deseado (1,7 g, 91%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 12,3 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,58-3,61 (q, 1H), 1,30 (d, 3H); CG-EM (m/z) [M-H]: 201.

6.5 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-acético (empleado por síntesis de ejemplo 140)



Paso a: en un matraz de fondo redondo y dos bocas, de 50 ml, se introducen el 4-bromo-2-fluor-1-(trifluormetil)-benceno (0,5 g, 2,05 mmoles), el cloroacetato de etilo (328 mg, 2,67 mmoles) y la dimetilformamida (4 ml). Se desgasifica el sistema y se rellena con argón. Después se añade el Mn (225 mg, 4,1 mmoles) y el NiBr₂.bipir (62 mg, 0,16 mmoles). Finalmente se añade el TFA (4,1 μ l) y se desgasifica la mezcla reaccionante y se rellena con argón. Se calienta a 65°C durante una hora. El análisis por CCF indica que la conversión del material de partida es completa.

(acetato de etilo al 10 % en hexano, Rf: 0,2). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml) y HCl (4N, 0,5 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose el material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el compuesto puro (490 mg, 27%).

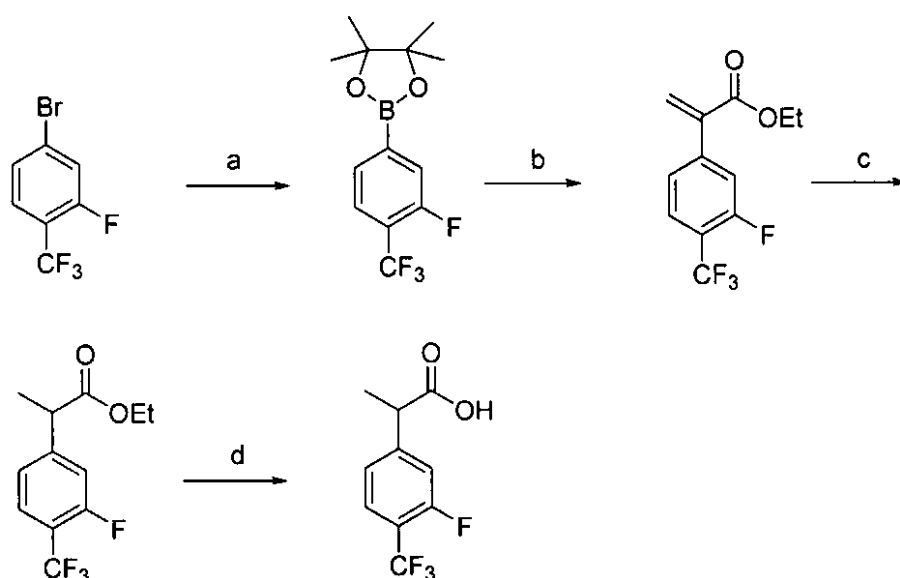
RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 7,54 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

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

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 12,58 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,74 (s, 2H); LC-EM [M-H-CO₂]: 177.

6.6 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)-propanoico (empleado por síntesis de ejemplo 141)

000119



Paso a: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluor-1-(trifluorometil)benceno (5 g, 20,57 mmoles) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añade el bis(pinacolato)diboro (5,2 g, 20,57 mmoles) y se desoxigena dos veces. Se le añaden el acetato potásico (6,05 g, 61,72 mmoles) y el $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,43 g, 0,61 mmoles) y se desoxigenan otra vez. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 12 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica final con sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-20 mesh, eluyente: acetato de etilo al 5 % en hexano), obteniéndose el compuesto (4 g, 67%).

Paso b: A una solución agitada del producto del paso a) (4 g, 13,78 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añade el 2-(trifluorometilsulfonilo)acrilato de etilo (4,1 g, 17,92 mmoles) y se desoxigena dos veces. Se añade el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,8 g, 0,68 mmoles) y se desoxigena otra vez. Se añade una solución 2M de carbonato sódico (16 ml) y se calienta a 60°C durante 10 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan

con sulfato magnésico anhidro y se concentran a sequedad, formándose el compuesto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2 % en hexano), obteniéndose 1,8 g del compuesto puro.

5 (52,6%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 7,78 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

Paso c: se disuelve el producto del paso b) (1,8 g, 7,62 mmoles) en (20 ml) en acetato de etilo, se introduce en un matraz
10 de hidrogenación Parr, se añade el paladio sobre carbón (180 mg, 10% de Pd) y se hidrogena con una presión de 50 psi durante 10 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, obteniéndose 1,7 g del compuesto en bruto (94%).

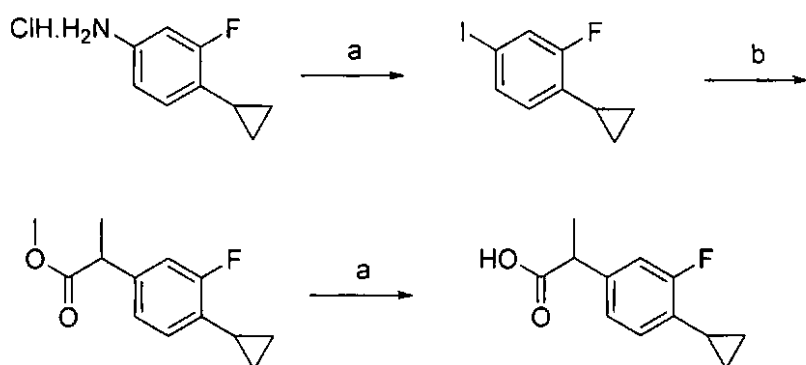
15 RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 7,73 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,99 (q, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).

Paso d: A una solución agitada del producto del paso c) (1,7 g, 6,79 mmoles) en THF (12 ml) se le añade una solución 1M de LiOH (12 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis por CCF indica que la
20 conversión del material de partida es completa. Se evapora el disolvente orgánico y se añade agua (50 ml) al residuo. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 1N hasta pH 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato
25 magnésico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto (1,3 g, 81%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 12,59 (bs, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,86 (q, 1H), 1,40 (d, 3H); CG-EM (m/z): 236.

30 6.7 Síntesis del ácido 2-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)-propanoico (empleado por síntesis de ejemplo 125)

000121



Paso a: a una suspensión de yoduro potásico (9 g, 94,42 mmoles) y nitrito de isoamilo (4,89 ml, 36,34 mmoles) en acetoni-
5 trilo (30 ml) se añade a 0°C una solución del clorhidrato de la 4-ciclopropil-3-fluoranolina (3,4 g, 18,18 mmoles) en acetonitri-
lo (20 ml). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 h. Se evapora el acetonitrilo; se diluye el residuo resultante con acetato de etilo (250 ml), se
10 lava con agua (2 ×100 ml), una solución de salmuera (50 ml), se seca (Na₂SO₄) y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente éter de petróleo, obteniéndose un líquido amarillo (4,1 g, 57,6%).

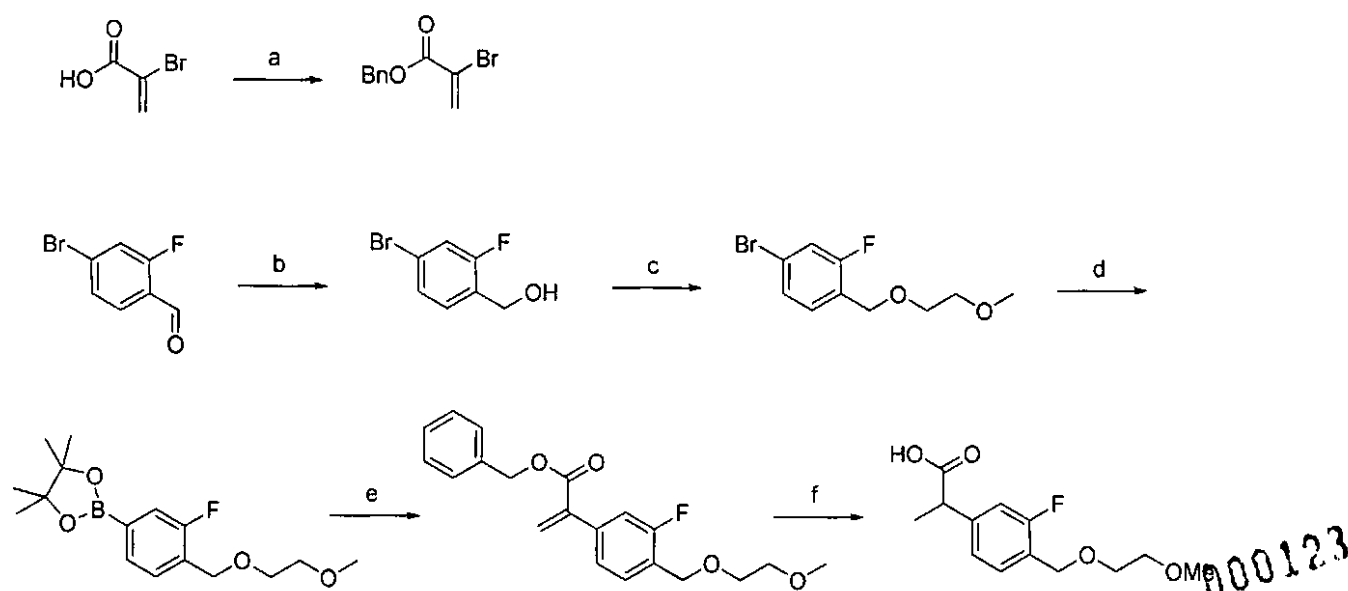
15 Paso b: se desgasifica con argón una solución del producto del paso a) (1,9 g, 7,25 mmoles) y 2-bromopropanoato de metilo (2,22 ml, 18,12 mmoles) en dimetilformamida (20 ml), se le añade a temperatura ambiente el 2,2'-bipiridilo (0,113 g, 0,723 mmoles), el NiBr₂ (158 mg, 0,723 mmoles), Mn en polvo (796 mg, 14,49
20 mmoles), el TFA (cantidad catalítica) y se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter (200 ml), se lava con agua (100 ml), una solución de salmuera (30 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el compuesto en
25 bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5 % en éter

000122

de petróleo, obteniéndose el producto en forma de líquido amarillo pálido (520 mg, 32%).

Paso c: a una solución del producto del paso b) (1,2 g, 5,4 mmoles) en MeOH (3 ml) se le añaden a temperatura ambiente el THF (6 ml), H₂O (6 ml) y LiOH.H₂O (900 mg, 21,61 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se diluye la fase acuosa residual con agua (75 ml) y se lava con acetato de etilo (50 ml) para eliminar las impurezas. Se acidifica la fase acuosa (pH~4) con HCl acuoso 1N (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (2× 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de salmuera (15 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo pálido (650 mg, 58%).

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



Paso a: se agita a 80°C durante 3 h una suspensión del ácido 2-bromoacrílico (10 g, 66,66 mmoles), BnBr (9 ml, 73,72 mmoles),

les) y carbonato potásico (18 g, 133,3 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) hasta que los reactivos se consumen por completo. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo, obteniéndose un líquido amarillo (10 g, 62,8%).

Paso b: A una solución agitada del 4-bromo-2-fluor-benzaldehído (15 g, 79,36 mmoles) en MeOH (100 ml) se le añade entre 0°C y -5°C el NaBH₄ (6,0 g, 158,73 mmoles) en porciones iguales y se agita a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con agua enfriada con hielo (100 ml) y se concentra a presión reducida. Se extrae el residuo acuoso resultante con acetato de etilo (2×200 ml); se lava la fase de acetato de etilo con una solución de salmuera (50 ml), se seca con NaSO₄ anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro (15 g, 99%).

Paso c: a una solución agitada del producto del paso b) (10 g, 49,02 mmoles) en THF (250 ml) se le añade lentamente, en porciones, a 0°C el NaH del 60% (2,93 g, 73,53 mmoles). Después de la adición se calienta la suspensión a 50°C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente, se le añade el 1-bromo-2-metoxi-etano (5 ml, 53,92 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua enfriada con hielo (100 ml) y se concentra a presión reducida. Se extrae el residuo acuoso resultante con acetato de etilo (2×150 ml); se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con una solución de salmuera (50 ml), se secan con NaSO₄ anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 5 % en éter de petró-

000124

leo, obteniéndose el producto en forma de líquido amarillo (6 g, 47%).

Paso d: se desoxigena purgando con una corriente de argón durante 30 minutos una suspensión agitada del producto del paso c) (6 g, 22,8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (5,8 g, 22,8 mmoles) y acetato potásico (6,7 g, 68,4 mmoles) en THF (50 ml) y se le añade el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (36,5 mg, 0,228 mmoles), se continúa la purga durante 10 minutos más. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo, obteniéndose el producto en forma de aceite amarillo pálido (5 g, 61,7%).

Paso e: se desoxigena purgando con argón a temperatura ambiente durante 30 minutos una suspensión del producto del paso d) (5 g, 16,129 mmoles) y carbonato de cesio (15,7 g, 48,38 mmoles) en dimetilformamida (50 ml). Se añade el $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (657 mg, 0,806 mmoles) y se continúa la purga. Pasados 10 minutos se añade el producto del paso a) (4,6 g, 19,35 mmoles) y se agita a 100°C durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (200 ml), se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (2×25). Se lava el líquido filtrado con agua (2×100 ml), con salmuera (50 ml), se seca con NaSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo, obteniéndose el producto en forma de aceite marrón pálido (1,4 g, 25%).

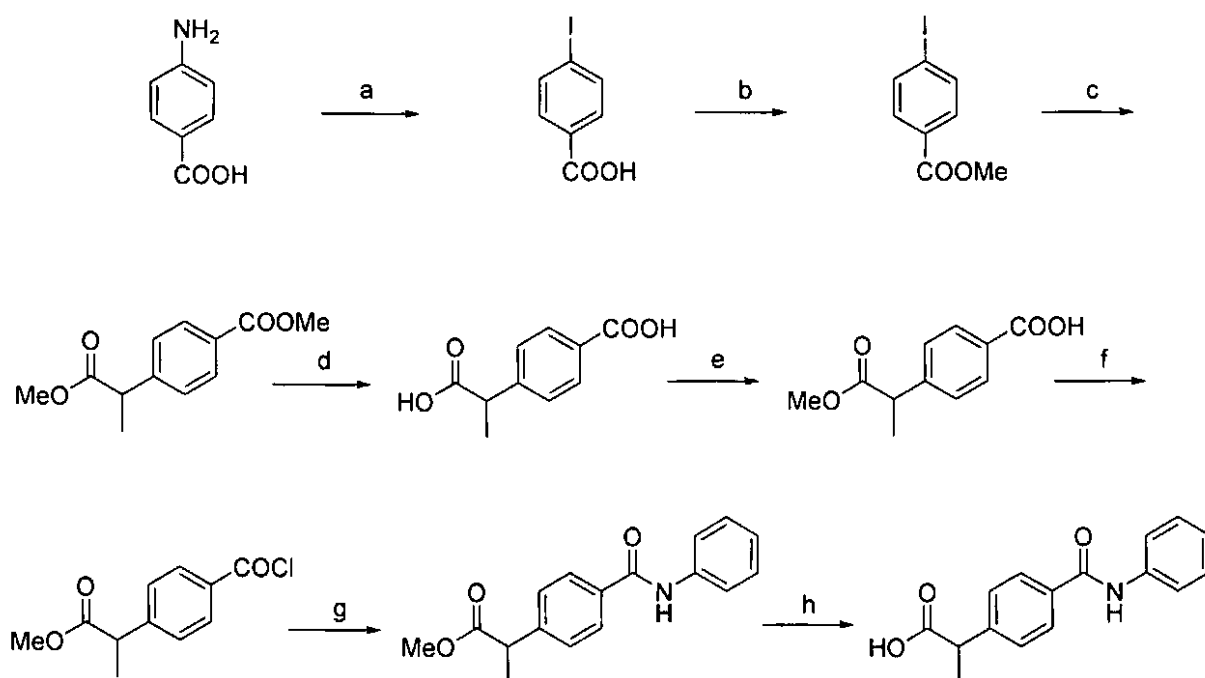
Paso f: se hidrogena (presión de balón) a temperatura ambiente durante 1 h una suspensión del producto del paso e) (2,8 g, 8,139 mmoles) con Pd al 10% sobre C (300 mg) en MeOH (20 ml).

000125

Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con MeOH (2×15 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se purifica el compuesto en bruto formado por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando 5 como eluyente acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,2 g, 57,7%).

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

10



Paso a: se vierte una solución de ácido sulfúrico (118 ml) en agua (500 ml) sobre ácido 4-aminobenzoico (150 g, 1094 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos. Después se añade 15 por goteo a 0°C durante 2 h una solución de nitrito sódico (98,1 g, 1420 mmoles, 1,3 eq.) en agua (500 ml) y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 h.

En otro matraz de fondo redondo se vierte una solución de ácido sulfúrico (118 ml) en agua (500 ml) sobre yoduro potásico 20 (253,3 g, 1520 mmoles, 1,4 eq.) y se agita la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añade por goteo a 0°C durante 2 h la solución de

000126

de diazonio preparada antes. Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a 0°C durante 1 h y después a 40°C durante 1 h más. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50 % en hexano, $R_f \sim 0,1$). Una vez finalizada la reacción, se añade agua enfriada con hielo (500 ml) y se filtra la mezcla. Se lava el residuo con una solución de tiosulfato sódico (2× 100 ml) y se seca, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color marrón oscuro (125 g, en bruto).

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

Paso c: a una solución del producto del paso b) (10 g, 39 mmoles) en dimetilformamida (150 ml, 15 veces) se le añade el 2-cloropropionato (14 g, 110 mmoles, 3 eq.) y se agita la mezcla durante 30 minutos haciendo burbujear nitrógeno a través de ella. Se añade manganeso (4,2 g, 70 mmoles, 2 eq.) y se agita la mezcla en atmósfera de N_2 durante 30 minutos. Se añade el

000127

NiBr₂.bipiridina (1,42 g, 2,6 mmoles, 0,07 eq.) y se agita en atmósfera de N₂ durante 30 minutos. Después se añaden 15 - 20 gotas de TFA y se agita la mezcla durante 1 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, Rf ~ 0,4). Una vez finalizada la reacción, se añade agua (30 ml) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y se lava el lecho con hexano (2 × 50 ml). Se extrae el líquido filtrado con hexano (4 × 100 ml) y se extrae la fase acuosa resultante con hexano (2 × 50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 3 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color rojo (6 g, 70%).

Paso d: a una solución agitada del producto del paso c) (6 g, 27 mmoles) en MeOH (60 ml, 10 veces) se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidróxido sódico (2,7 g, 67 mmoles, 2,5 eq.) en agua (60 ml, 10 veces). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50 % en hexano, Rf ~ 0,1). Dado que la reacción no se ha completado, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 5 h más. Se controla de nuevo por CCF y se confirma que el material de partida se ha consumido. Se elimina por completo el metanol por destilación y se enfría el residuo a 0°C. Se acidifica la mezcla a pH~2 con una solución 6N de HCl y se filtra el sólido precipitado. Se disuelve el sólido resultante en acetato de etilo (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (4,5 g, 86%).

Paso d: a una solución agitada del producto del paso d) (2,5 g, 12 mmoles) en MeOH seco (25 ml, 10 veces) se le añade por

000128

goteo el cloruro de TMS (1,39 g (1,64 ml), 12 mmoles, 1 eq.) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50 % en hexano, $R_f \sim 0,4$). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con una solución de bicarbonato sódico (2×50 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y después con hexano (50 ml). Se enfría la fase acuosa a 0°C , se acidifica a $\text{pH} \sim 2$ con una solución 6N de HCl y se filtra el sólido precipitado. Se disuelve el sólido resultante en acetato de etilo (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (1,54 g, 61%).

Paso f-g: A una solución agitada del producto del paso e) (2,3 g, 10 mmoles) en diclorometano (23 ml) se le añaden a temperatura ambiente el cloruro de oxalilo (2,08 g (1,44 ml), 16 mmoles, 1,5 eq.) y después una cantidad catalítica de dimetilformamida. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5 % en hexano, $R_f \sim 0,7$). Dado que la reacción no se ha completado, se calienta la mezcla reaccionante a 40°C y se agita a la misma temperatura durante 1 h. Se controla de nuevo por CCF y se confirma que el material de partida se ha consumido. Se destila por completo el diclorometano a presión reducida.

En otro matraz de fondo redondo, se añade la TEA (3,2 g (2,5 ml), 25 mmoles, 2,5 eq.) a una solución de anilina (0,83 g, 9 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se recoge el cloruro de ácido recién preparado en diclorometano (13 ml), se añade por goteo a 0°C y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a 0°C durante

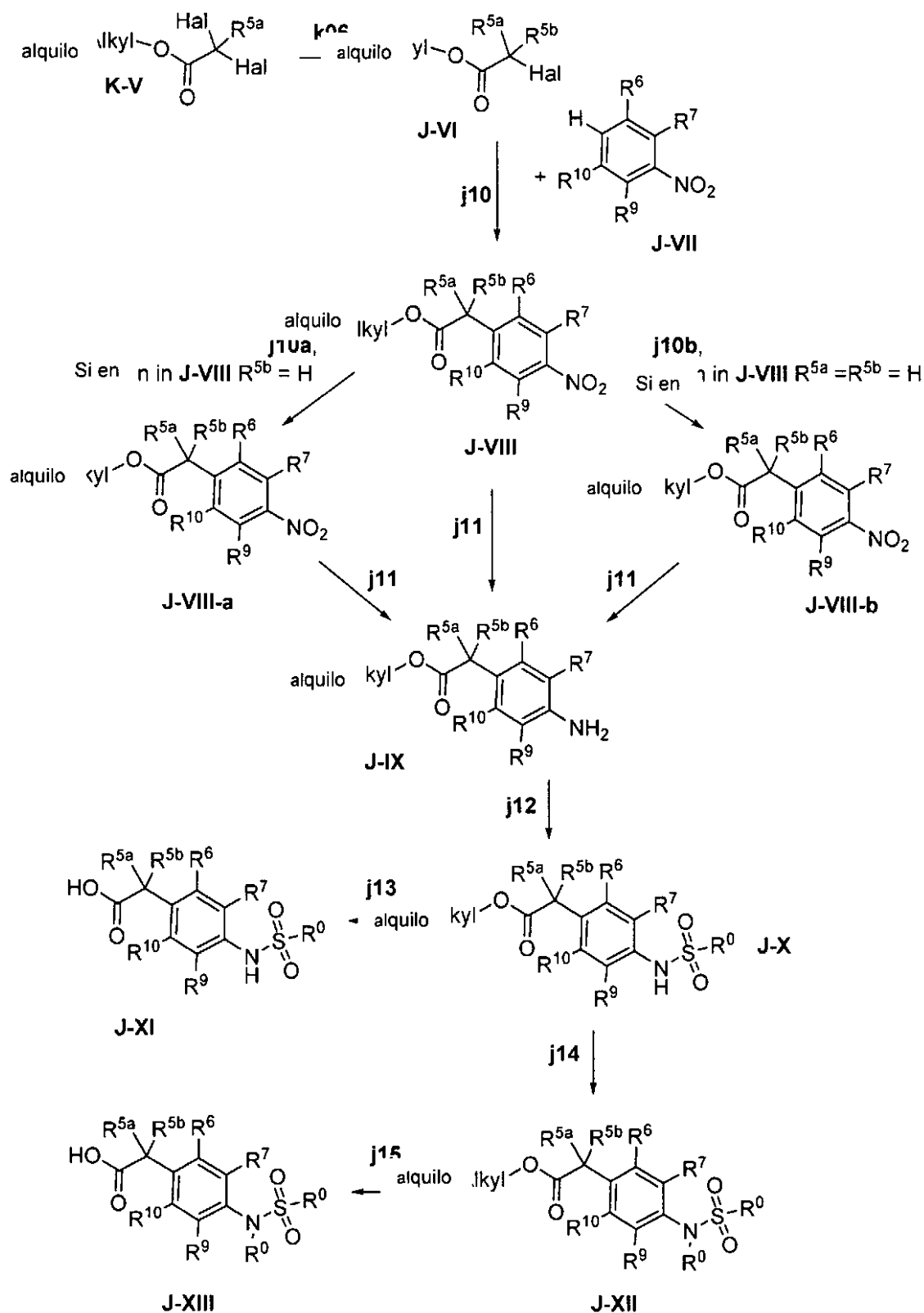
000129

Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5 % en hexano, $R_f \sim 0,3$). Una vez finalizada la reacción, se añade agua (10 ml) y se separan las fases formadas. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (3 g, 96%).

Paso h: a una solución del producto del paso g) (3 g, 10 mmoles) en THF (30 ml, 10 veces) se le añade agua (30 ml, 10 veces) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le añade el LiOH (0,5 g, 21 mmoles, 2 eq.) y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5 % en hexano, $R_f \sim 0,1$). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el THF a presión reducida. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y después con hexano (50 ml). Se enfría la fase acuosa a 0°C, se acidifica a pH~2 con una solución 6N de HCl y se filtra el sólido precipitado. Se disuelve el sólido resultante en acetato de etilo (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (2,15 g, 75%).

6.10 Esquema general de síntesis de ácidos 2-(4-sulfonamido-fenil)propanoicos

Esquema 2



5 En el paso j10 puede hacerse reaccionar el fenilo J-VII sustituido por nitro con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos, p.ej. mediante una reacción de sustitución empleando un

000131

éster J-VI monohalogenado, con preferencia monoclorado o monobromado, eventualmente en presencia de una base para formar el compuesto J-VIII.

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

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

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

En el paso j12 puede convertirse el compuesto anilina J-IX con arreglo a métodos ya conocidos por los expertos en el compuesto J-X, p.ej. empleando un compuesto sulfonilo halogenado,

. 000132

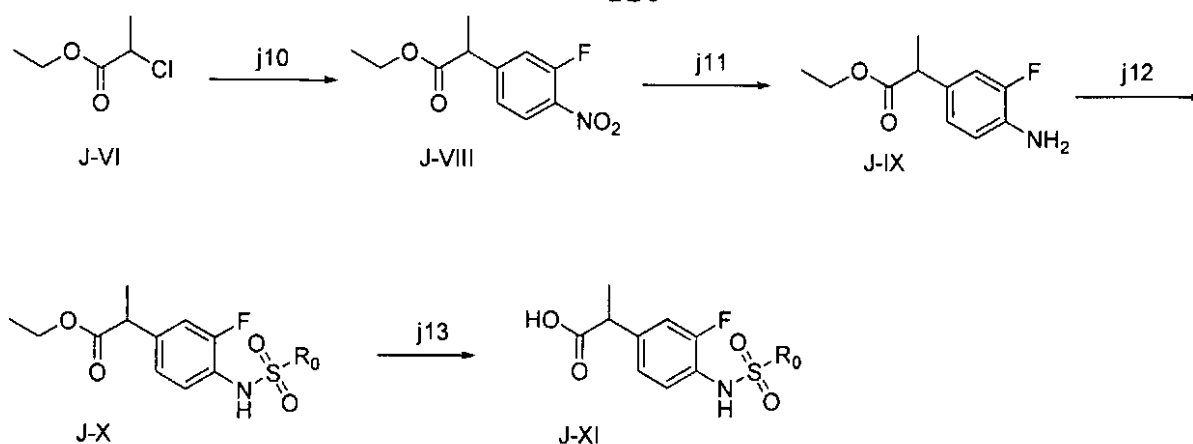
con preferencia clorado, de la fórmula $R^0-S(=O)_2-Hal$, con preferencia $R^0-S(=O)_2-Cl$, eventualmente en presencia de una base.

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

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

25 6.10.1 Síntesis de ácidos 2-(3-fluor-4-(sulfonamido)-fenil)-propanoicos

000133



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

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

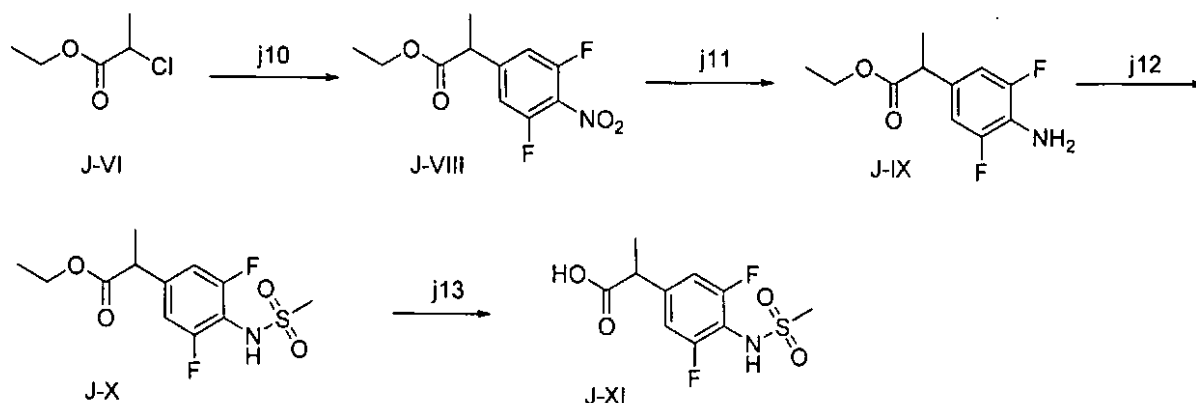
20 Paso j12: se deposita el J-IX (1 equivalente) sobre diclorometano y piridina y se enfrían a 0°C . Se añaden por goteo a 0°C los compuestos de la fórmula general $\text{Cl-S(=O)}_2\text{-R}^0$ (1,5 equivalentes) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfría la mezcla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

000131

nica varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2 , EE/hexano) se
5 obtiene el producto deseado J-X.

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

6.10.2 Síntesis del ácido 2-(3,5-difluor-4-(metil-
15 sulfonamido)-fenil)propanoico



Paso j10: se disuelve el K₂CO₃ (31,85 mmoles, 3,57 g) en DMF (30 ml) y se enfría a -45°C . A la solución mantenida a -40°C se le añade lentamente por goteo una mezcla de 2-cloropropionato de etilo (15,9 mmoles, 2 ml) y 1,3-difluor-2-nitrobenceno (15,7
20 mmoles, 2,5 g) y una vez finalizada la adición se agita durante 1 h. Para la separación se ajusta la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl del 16 % y se diluye con agua (150 ml). Se extrae la mezcla con EE (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
25 agua (50 ml) y una solución sat. de NaCl (2 x 50 ml) y se secan

000135

con sulfato magnésico. Después de eliminar el disolvente con vacío se obtiene el producto en forma de aceite (4,12 g, rendimiento = 99 %).

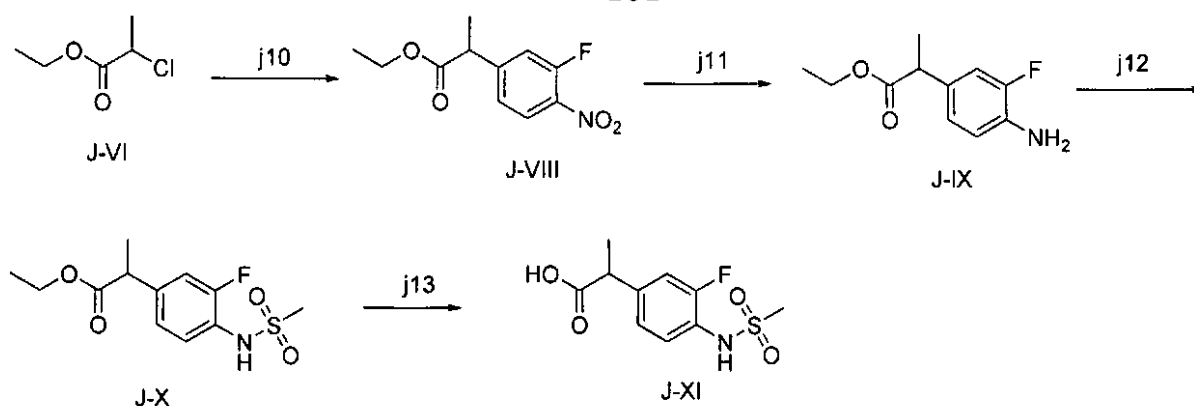
Paso j11: se disuelve el propanoato de difluornitrofenilo (10 mmoles, 2,59 g) en EtOH/EE (200 ml, 1 : 1) y se hidrogena en un aparato H-Cube (1 bar, 25°C, 1 ml/min, 0,25 moles/l). Después de eliminar el disolvente con vacío se obtiene el propionato de difluoraminofenilo en forma de aceite (2,27 g, rendimiento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

Paso j12: se disuelve el propionato de difluoraminofenilo (5 mmoles, 1,15 g) en piridina (4 ml), en atmósfera de gas inerte se enfría a 0°C y se le añade por goteo el cloruro de metanosulfonilo (7,5 mmoles, 582 µl). Después de agitar a 0°C durante una hora enfriando con hielo se añade a la mezcla reaccionante agua (25 ml), se ajusta el pH a 1 con HCl del 16% y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/EE = 2:1) se obtienen 0,458 g de producto (rendimiento = 28 %).

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

6.10.3 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonil-amino)fenil)propanoico

000136



Paso j10: en atmósfera de nitrógeno se deposita en el reactor el tert-butóxido potásico (1000 g, 8,93 moles), se le añaden 4 l de DMF y se enfría la suspensión resultante a -40°C. Manteniendo esta temperatura se añade una mezcla de o-fluor-nitrobenceno (420 g, 2,97 moles) y 2-cloropropionato de etilo (488 g, 3,57 moles) y se agita durante 10 minutos. Se trata la mezcla reaccionante a -40°C con HOAc y se diluye con 30 l de agua. Se extrae la fase acuosa varias veces con EE al 20 % en hexano (3 x 15 l), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (4 x 10 l) y una solución acuosa sat. de NaCl (10 l) y se secan con MgSO₄. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, eluyente: EE al 10 % en hexano), obteniéndose 483 g del nitroéster (67,3 %). RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm] = 8,01 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 4,06- 4,19 (m, 2H), 3,76 (q, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,22 (t, 3H). HPLC cualitativo: 97%.

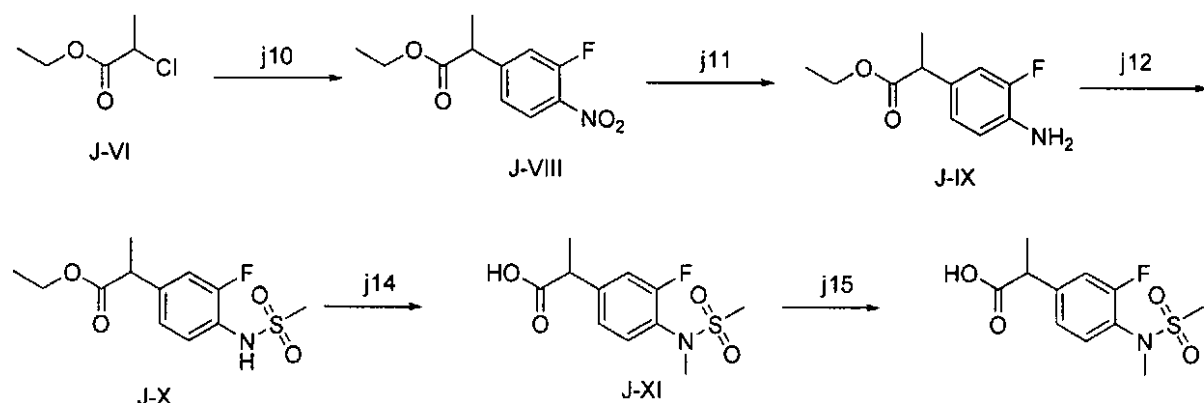
Paso j11: en atmósfera de nitrógeno, en un aparato de hidrogenación Parr de 2 l se introducen el nitroéster (250 g, 0,248 moles) y MeOH (1,1 l) y después el paladio al 10 % sobre carbón activo (10 g), se hace un barrido con nitrógeno y se hidrogenan con una presión de hidrógeno de 45 psi a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava con 1 l de MeOH. Se concentra la fase orgánica, formándose un líquido marrón, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 10 % en hexano). Se ob-

tienen 118,8 g del aminoéster (54,24 %). RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 6,88 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,55-3,60 (q, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,15 (t, 3H). HPLC cualitativo: 99%.

5 Paso j12: se deposita el aminoéster (110 g, 0,52 moles) sobre 900 ml de diclorometano y piridina (63 ml, 0,78 moles) y se enfría a 0°C. Se añade por goteo a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (44,4 ml, 0,57 moles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfría la mezcla de nuevo a
10 0°C y se acidifica a pH 3 con HCl 4 N. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano (3 x 600 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 1 l) y una solución acuosa sat. de NaCl (1 x 1 l), se secan con $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 15 % en hexano) se obtienen
15 85,8 g de producto (56,9 %). RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,33 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,80 (q, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,13 (t, 3H). HPLC cualitativo: 99%.

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

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



000133

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

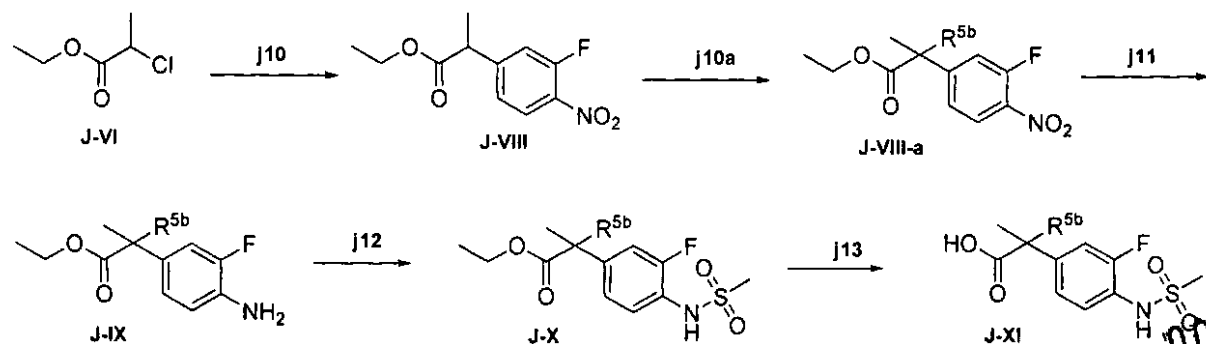
Paso j14: a una suspensión de 1,25 equivalentes de NaH (al 60%) en DMF se le añade 1 equivalente de 2-[3-fluor-4(metilsulfonilamino)fenil]-propanoato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla reaccionante se le añaden en porciones 3,75 equivalentes de yoduro de metilo, se agita a 100°C durante 1,5 h y se enfría lentamente a temperatura ambiente. Se añade agua, se extrae la mezcla reaccionante dos veces con EE, se reúnen las fases orgánicas, se lavan varias veces con una solución acuosa sat. de NaCl, se secan MgSO₄ y se concentran. Se emplea el producto en bruto J-XI directamente para el paso j15.

Paso j15: se disuelve 1 equivalente del J-XI en una mezcla 2:1 de THF/agua y se agita durante 15 minutos. A esta solución se le añaden 3 equivalentes de LiOH también disuelto en una mezcla 2:1 de THF/agua y se agita a 45°C durante 2 h. Enfriando se ajusta la fase acuosa a un pH de 1 con HCl 4 N y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a presión reducida.

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

6.11.1 Ácidos en los que R^{5b} = alquilo C₁₋₁₀ (con preferencia CH₃, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃)

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

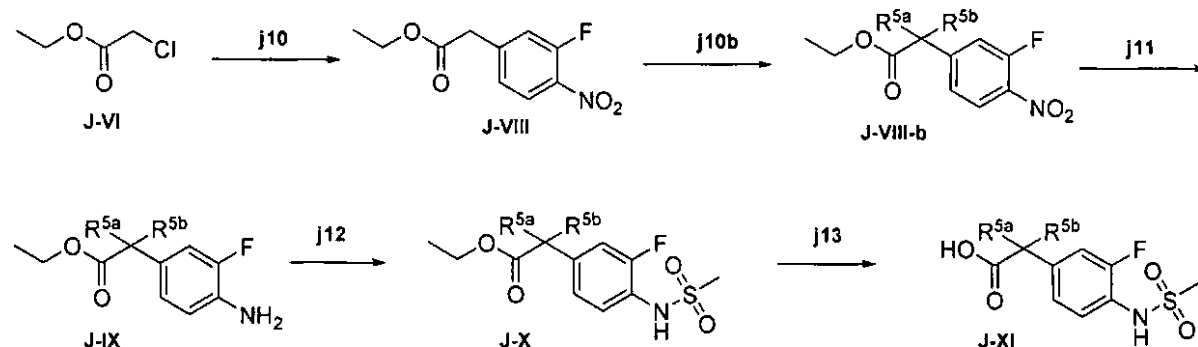


Los pasos j10 y de j11 a j13 se efectúan del modo descrito anteriormente.

Paso j10a: a una solución del J-VIII (1 equivalente) y NaH (0,6 equivalentes) en DMF se le añaden lentamente por goteo a 0°C 0,75 equivalentes de yoduro de alquilo (R^{5b} -I) y se agita la mezcla reaccionante durante unos 10 minutos. Después se trata la mezcla reaccionante con una solución 1 N de HCl, se diluye con agua y se extrae varias veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 10 - 20 % en hexano), obteniéndose el producto J-VIII-a.

6.11.2 Ácidos, en los que R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-10}

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



Paso j10:

A 0°C, a una solución de ácido nítrico (1 equivalente) se le añade por goteo una mezcla de acetato de 3-fluorfenilo (1 equivalente) y ácido sulfúrico (0,261 equivalentes) y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua-hielo y se extrae varias veces con EE. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía de columna.

000140

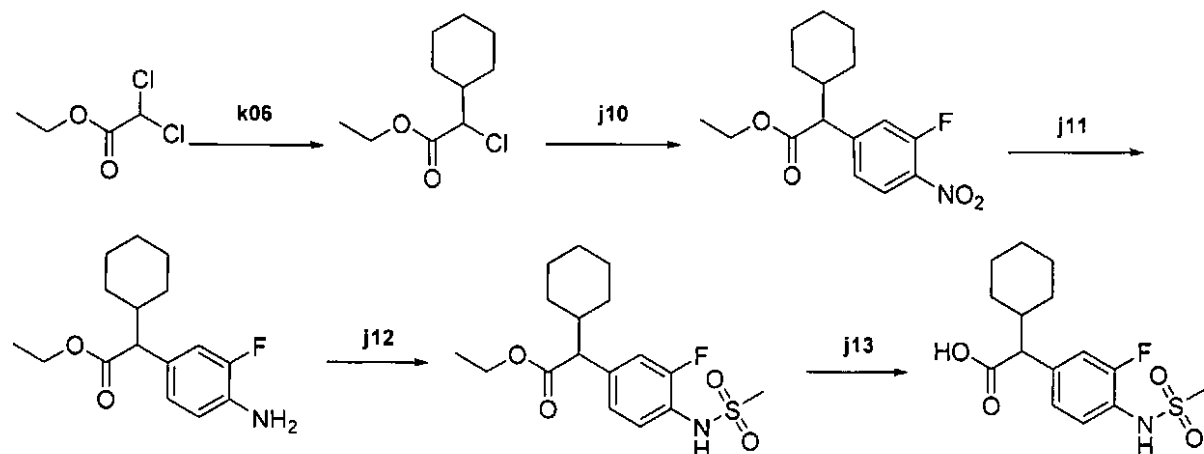
tografía de columna (eluyente: EE/ hexano), obteniéndose el compuesto J-VIII.

Paso j10b:

Al J-VIII disuelto en THF seco (1 equivalente) se le añade lentamente el NaH (10 equivalentes), se agita durante 10 minutos y después se le añade el correspondiente compuesto 1,1-dihalogenoalquilo, con preferencia un compuesto dibromoalquilo (5 equivalentes). En 30 minutos se calienta a temperatura ambiente y se trata con una solución acuosa sat. de NH_4Cl . Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash (eluyente: EE/ hexano), obteniéndose el compuesto J-VIII-b.

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

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



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

En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente se mezclan 170 ml de THF seco y 100 ml de un complejo 1 M de BH_3 -THF (100 mmoles). En 5 minutos se añaden por goteo a esta mezcla 12,3 ml del cis-1,5-ciclooctadieno (100 mmoles), con lo cual la temperatura sube a 45°C . Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 1,5 h, se enfría de nuevo a 45°C , se le

000141

añaden 10,1 ml de ciclohexeno (100 mmoles) y se agita a 45°C durante 2 h más. Se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo, se le añaden 12,2 ml de dicloroacetato de etilo (100 mmoles) en 50 ml de tert-butanol, se agita durante 15 minutos y en 5 otros 15 minutos se le añade por goteo una solución 1 M de tert-butilato potásico (100 mmoles, 100 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos más, se le añaden 33 ml de una solución 3 M de acetato sódico (100 mmoles) y se le añaden cuidadosamente por goteo 22,5 ml de H₂O₂ del 30 % (750 mmoles). Se agita 10 la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se satura con NaCl, se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Se lava el residuo sólido con tert-BME, ciclohexano-tert-BME (9:1), tert-BME y EE, obteniéndose 7,6 g (37,4 %) del producto.

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

Se disuelven 8,2 g de tert-butilato potásico en 70 ml de DMF y se enfrían a -45°C. Se les añade cuidadosamente por goteo una mezcla de 2-cloro-2-ciclohexilacetato de etilo (36,6 mmoles, 20 7,5 g) y 1-fluor-2-nitrobenceno (36,6 mmoles, 3,9 ml) y se agitan durante 20 minutos. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl del 16 %, se diluye con 25 ml de agua y se extrae con EE (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con MgSO₄ y se concentran 25 con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: mesh 100-200, eluyente: EE al 10 % en ciclohexano), obteniéndose 5,5 g (49 %) del producto.

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

30 Se disuelve el 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-nitrofenil)-acetato de etilo en una mezcla 1:1 de EtOH y EE (420 ml) y se

000.42

hidrogena en una aparato H-Cube (1 bar, 25°C, 1 ml/min y 0,25 moles/l). Después de eliminar el disolvente y secar se obtienen 5 g (rendimiento cuantitativo) de producto.

Paso j12: 2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metil-
5 sulfonamido)fenil)acetato de etilo

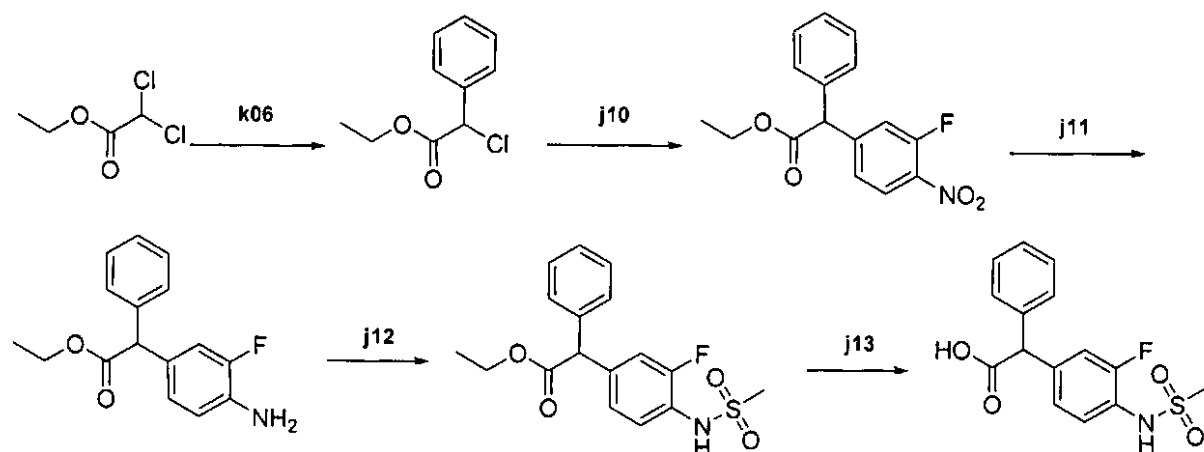
Se disuelve el compuesto amino (5 g, 17,9 mmoles) en 15 ml de piridina gelöst, se enfría en atmósfera de nitrógeno a 0°C, se le añaden 2 ml de cloruro de metanosulfonilo (26,8 mmoles) y se agita a 0°C durante 1 h. Enfriando con hielo, a la mezcla reac-
10 cionante se le añaden 15 ml de agua y se ajusta el pH a 1 con HCl del 16 %. Se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50 % en
15 ciclohexano), obteniéndose 5,4 g (85,4 %) del producto.

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

Se disuelve el acetato de fenilo (15,2 mmoles, 5,4 g) en una mezcla de 30 ml de THF y 15 ml de agua, se le añaden 1,09 g
20 de LiOH (45,7 mmoles), se calienta a ebullición a reflujo durante 6 h y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 15 ml de agua y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con HCl y se extrae varias veces con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se se-
25 can con MgSO₄, se concentran y se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50 % en ciclohexano). Rendimiento: 1,05 g (21 %).

6.11.4 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metil-
sulfonamido)fenil)-2-fenilacético

000143



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

A una solución de trietilamina (63,5 mmoles, 8,7 ml) en metanol se le añade por goteo a 0°C el cloruro de α -clorofenilacetilo (53 mmoles, 7,6 ml) y después se agita a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de agua y se extrae varias veces con EE (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose 8,76 g (83,4 %) de producto.

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

Se disuelven 9,8 g de tert-butilato potásico en 90 ml de DMF y se enfrían a -45°C. Se les añade cuidadosamente por goteo una mezcla de 2-cloro-2-fenilacetato de etilo (43,8 mmoles, 8,7 g) y 1-fluor-2-nitrobenzene (43,8 mmoles, 4,6 ml) y se agita durante 20 minutos. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl del 16 %, se diluye con 25 ml de agua y se extrae con EE (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice: mesh 100-200, eluyente: EE al 10 % en ciclohexano), obteniéndose 5,9 g (44,9 %) de producto.

Paso j11: 2-(4-amino-3-fluorfenil)-2-fenilacetato de etilo

Se disuelve el 2-fenil-2-(3-fluor-4-nitrofenil)acetato de etilo en una mezcla 1:1 de EtOH y EE (465 ml) y se hidrogena en un aparato H-Cube (1 bar, 25°C, 1 ml/min y 0,25 moles/l). Después

000144

de eliminar el disolvente y y secar se obtienen 5,2 g (97,5 %) de producto.

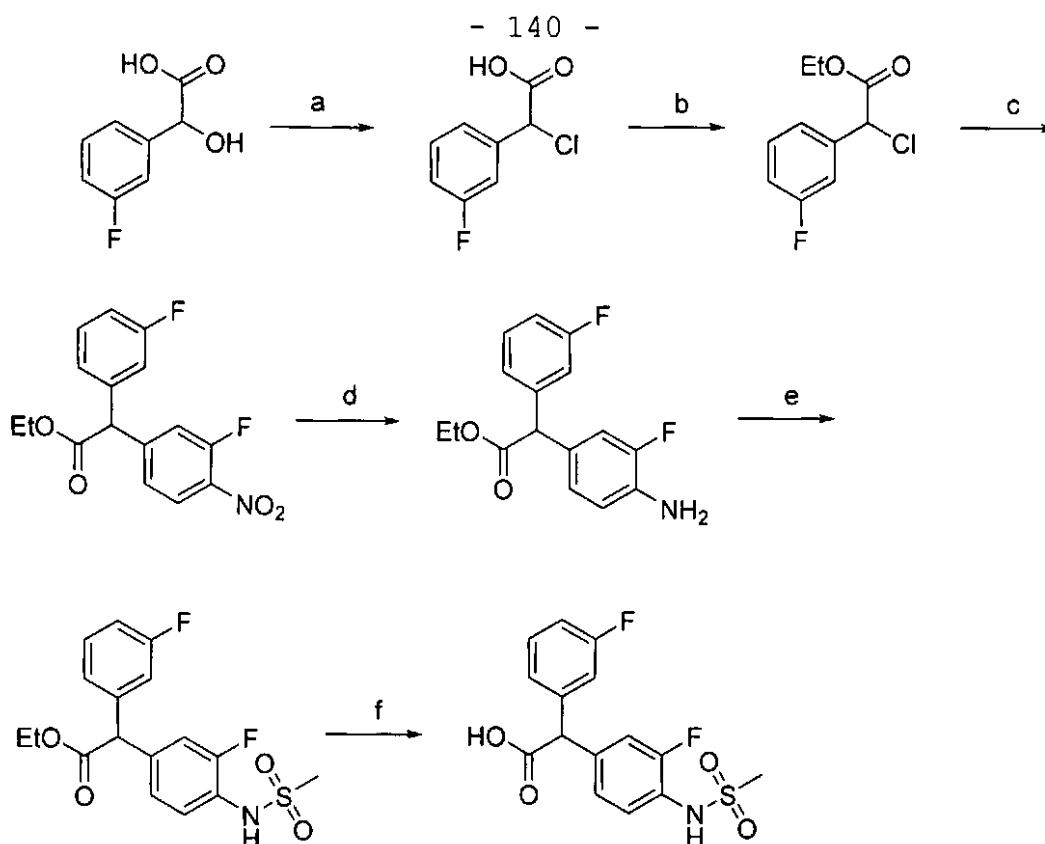
Paso j12: 2-fenil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)acetato de etilo

5 Se disuelve el compuesto amino (5,2 g, 19 mmoles) en 15 ml de piridina, se enfría en atmósfera de nitrógeno a 0°C, se le añaden 2,2 ml de cloruro de metanosulfonilo (28,5 mmoles) y se agita a 0°C durante 1 h. Enfriando con hielo se añaden a la mezcla reaccionante 15 ml de agua y se ajusta a pH 1 con HCl del 16
10 %. Se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50 % en ciclohexano), obteniéndose 5,8 g (87 %) de producto.

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

Se disuelve el acetato de fenilo (16,5 mmoles, 5,8 g) en una mezcla de 32 ml de THF y 16 ml de agua, se le añaden 1,18 g de LiOH (49,5 mmoles) y se mantiene en ebullición a reflujo du-
20 rante 15 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 15 ml de agua y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con HCl y se extrae varias veces con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se concentran y se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna (gel de síli-
25 ce: 100-200 mesh, eluyente: EE al 50 % en ciclohexano). Rendimiento: 3,3 g (61,3 %).

6.11.5 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)-2-(3-fluorfenil)acético (empleado por la síntesis de ejemplo 66)



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

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

magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose un residuo amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2 % en hexano), obteniéndose un compuesto líquido de color ligeramente amarillo (8,2 g, 59,5%).

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

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

000147

200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el compuesto amina puro (2,3 g, 79%).

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

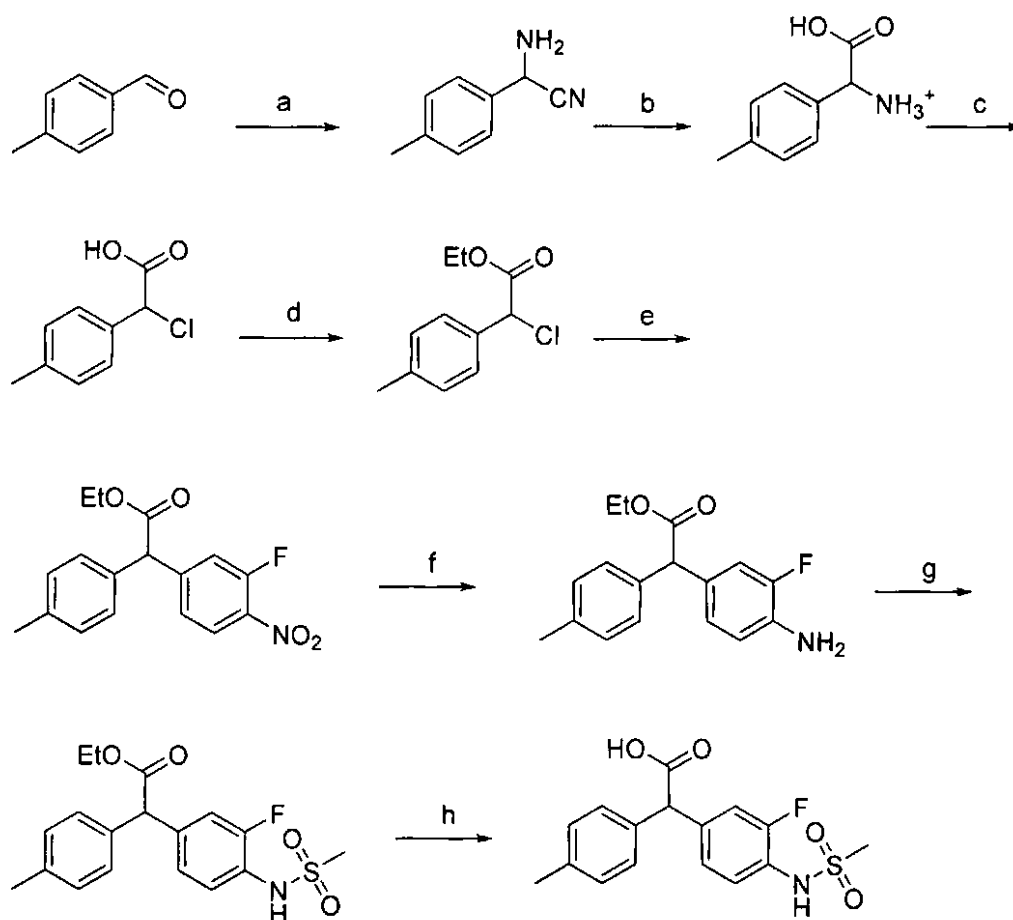
RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,55$ (t, 1H), 7,30 - 7,35 (q, 1H), 6,98 - 7,18 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 4,21 - 4,27 (q, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Paso f: se disuelve el producto del paso e) (2,8 g, 7,5 mmoles) en THF (30 ml). Se le añade por goteo a 0°C una solución acuosa de LiOH (1M, 23 ml, 23 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 30 % en hexano, $R_f = 0,05$) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con agua (70 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (70 ml) y se acidifica la fase acuosa con HCl 2N hasta pH = 3 - 4. Se extrae la fase acuosa acidificada con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose un compuesto sólido blanco. (1,8 g, 70%).

000:49

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 12,99 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 7H), 5,16 (s, 1H), 3,01 (s, 3H); espectro de masas (M+1): 342.

6.11.6 Síntesis del ácido 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-5 fenil)-2-p-tolilacético (empleado por la síntesis de ejemplo 68)



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

000-12

centra a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo compuesto (17 g, en bruto).

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

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

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

000130

a presión reducida, formándose un residuo amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2 % en hexano), obteniéndose un compuesto líquido de color ligeramente amarillo (10 g, 87%).

5 Paso e: a una suspensión agitada de tert-butoxido potásico (10,6 g, 94 mmoles) en dimetilformamida (60 ml) se le añade a - 30°C una mezcla del producto del paso d) (10 g, 47 mmoles) y 1-fluor-2-nitrobenceno (6,6 g, 47 mmoles) en dimetilformamida (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura du-
10 rante 30 minutos. La CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, R_f = 0,6) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (1 l) y se extrae con acetato de etilo al 20 % en hexano (3 x 250 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro. Por eliminación
15 del disolvente orgánico a presión reducida se obtiene un compuesto amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2 % en hexano), obteniéndose un compuesto líquido amarillo (10,4 g, 68%).

20 RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,12 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 4,13-4,18 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Paso f: en un matraz de fondo redondo de 500 ml se disuelve el producto del paso e) (10,4 g, 33 mmoles) en acetato de etilo
25 (150 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añade el paladio sobre carbón (520 mg, 10% de Pd). Se agita con presión atmosférica de hidrógeno durante 12 h. La CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, R_f = 0,3) indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho
30 de Celite y se lava el lecho con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se concentra la fase orgánica, formándose un residuo amarillo,

que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el compuesto amina puro (8 g, 85%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,10-7,15 (m, 4H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,68 (t, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

Paso g: se disuelve el producto del paso f) (8 g, 27,8 mmoles) en diclorometano (120 ml). Se le añade piridina (6,7 ml, 83,5 mmoles). Se añade por goteo a la mezcla reaccionante a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (3,8 g, 33,4 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, R_f = 0,2) indica que la conversión del material de partida es completa. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (200 ml) y se lava con agua (3 x 200 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose un compuesto sólido, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 15 % en hexano), obteniéndose el compuesto puro (8,8 g, 78,6%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 9,57 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,21 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

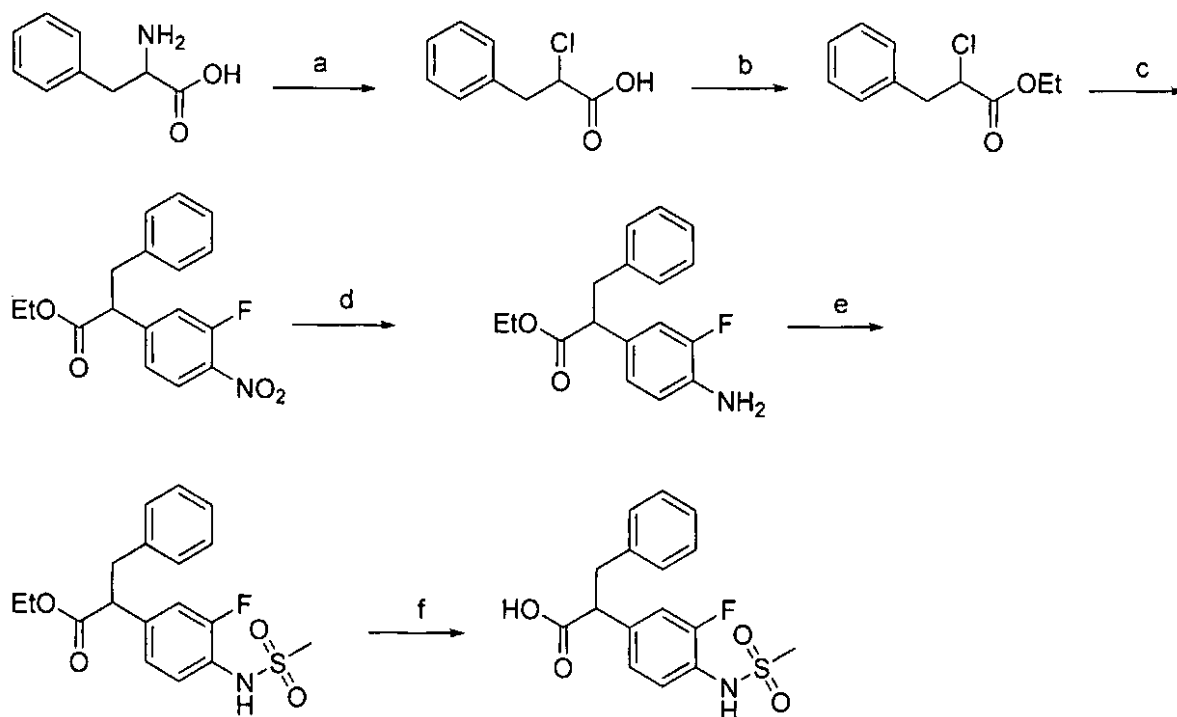
Paso h: se disuelve el producto del paso g) (4 g, 10,9 mmoles) en THF (60 ml). Se le añade por goteo a 0°C una solución acuosa de LiOH (1M, 33 ml, 33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 30 % en hexano, R_f = 0,05) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con agua (70 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y se acidifica la fase acuosa con HCl 2N hasta pH = 3 - 4. Se extrae la fase acuosa.

000152

acidificada con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose un compuesto sólido blanco (3,1 g, 84%).

5 RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9,57 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,21 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

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



10

Paso a: se disuelve el ácido 2-amino-3-fenilpropanoico (10 g, 60,5 mmoles) en HCl concentrado (200 ml) y se enfría a -5°C . Se añade por goteo durante un período de 30 minutos una solución de nitrito sódico (7,9 g, 115 mmoles) en agua (30 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF (acetato de etilo al 50 % en hexano, R_f = 0,4) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se extrae la fase acuosa en acetato de etilo (3 x 200 ml). Se lava toda la fase orgánica con agua (2 x 200 ml) y finalmente con salmuera (200 ml). Se seca la fase orgánica la-

20

000153

vada con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo (12 g, en bruto).

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

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,23-7,35$ (m, 5H), 4,81 (q, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,10-3,34 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

Paso c: a una suspensión agitada de tert-butoxido potásico (14,3 g, 127 mmol) en dimetilformamida (90 ml) se le añade a 30°C una mezcla del producto del paso b) (13,5 g, 63,5 mmol) y 1-fluor-2-nitrobenceno (7,12 g, 63,5 mmol) en dimetilformamida (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 30 minutos. La CCF (acetato de etilo al 10 % en Hexano, $R_f = 0,4$) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (1,5 l) y se extrae con acetato de etilo al 20 % en hexano (3 x 250 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro. Por eliminación del disolvente orgánico a presión reducida se obtiene un compuesto amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al

2 % en hexano), obteniéndose un sólido ligeramente marrón (14,5 g, 72%).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6,64-7,24 (m, 8H), 3,96 (q, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,18(q, 1H), 2,90 (q, 1H), 1,02 (t, 3H).

5 Paso d: en un matraz de fondo redondo de 500 ml se disuelve el producto del paso c) (14,5 g, 45,7 mmoles) en acetato de etilo (300 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añade el paladio sobre carbón (,700 mg, 10% de Pd). Se agita con presión atmosférica de hidrógeno durante 12 h. La CCF (acetato de etilo al 20 % en hexa-
10 no, R_f = 0,4) indica que la conversión del material de partida es completa. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se concentra la fase orgánica, formándose un residuo amarillento, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice: 100 - 200
15 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el compuesto amina puro (12,5 g, 95%).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6,64-7,24 (m, 8H), 5,06 (s, 2H), 3,96 (q, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,18(q, 1H), 2,90 (q, 1H), 1,02 (t, 3H).

20 Paso e: se disuelve el producto del paso d) (12,5 g, 43,5 mmoles) en diclorometano (190 ml). Se le añade la piridina (10,5 ml, 130,5 mmoles). Se añade por goteo a la mezcla reaccionante a 0-5°C el cloruro de metanosulfonilo (6 g, 47,85 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo
25 al 20 % en hexano, R_f = 0,2) indica que la conversión del material de partida es completa. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (200 ml) y se lava con agua (3 x 200 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose un compuesto sólido, que se purifica por cromato-
30 grafía de columna (gel de sílice: 100 - 200 mesh, eluyente: ace-

000155

tato de etilo al 20 % en hexano), obteniéndose el compuesto puro (13,5 g, 85%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 9,57 (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 8H), 3,94-4,04 (m, 3H), 3,25 (q, 1H), 2,97-3,02 (m, 4H), 1,03 (t, 5 3H).

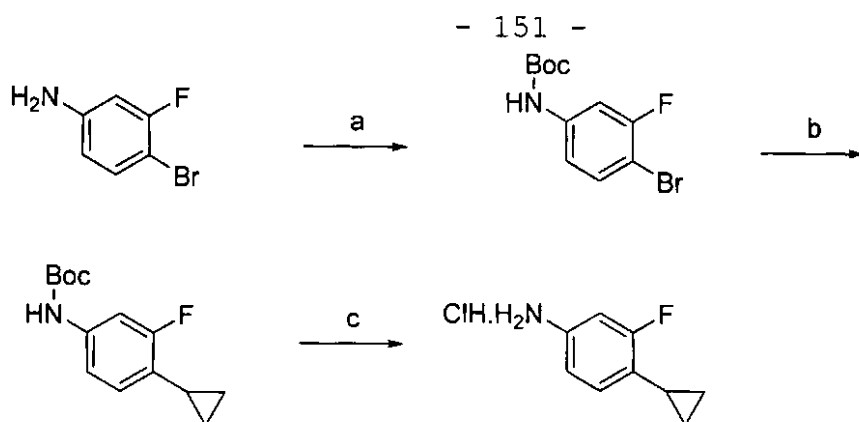
Paso f: se disuelve el producto del paso e) (4 g, 11 mmol) en THF (60 ml). Se le añade por goteo a 10-15°C una solución de LiOH (1M, 33 ml, 33 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (acetato de etilo al 30 10 % en hexano, R_f = 0,05) indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con agua (150 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml) y se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 2N de HCl hasta pH = 3-4. Se extrae la 15 fase acuosa acidificada con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un compuesto sólido blanco (3 g, 81%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 12,53 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 20 7,15-7,33 (m, 8H), 3,91 (t, 1H), 3,26 (q, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,96 (t, 1H). MS m/z (M+1): 338.

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

7.1 Síntesis del clorhidrato de la 4-ciclopropil-3-fluor- 25 anilina (empleado por la síntesis de ejemplo 126)

000'56



Paso a: a una mezcla de la 4-bromo-3-fluor-anilina (5 g, 26,4 mmoles) en agua (40 ml) se añade el anhídrido Boc (6,4 g, 29,09 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h hasta que los reactivos se hayan consumido por completo. A la solución transparente se le añade agua (50 ml), formándose un precipitado blanco, se filtra el sólido, se lava con agua (2×20 ml) y se seca a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco (5,82 g, 76%).

Paso b: se desgasifica purgando con Ar durante 30 minutos una suspensión que contiene el producto del paso a) (1 g, 3,46 mmoles), el ácido ciclopropil-borónico (0,74 mmoles), la triciclohexil-fosfina (0,387 mg, 1,38 mmoles) y el fosfato tripotásico (3,67 g, 17,38 mmoles) en tolueno (10 ml) y agua (10 ml) y se le añade el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (155 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla en un tubo sellado a 110°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (200 ml), se lava con agua (2 × 30 ml), una solución de salmuera (25 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 100-200 mesh; eluyente: acetato de etilo al 2% en éter de petróleo) se obtiene un sólido blanco (600 mg, 69%).

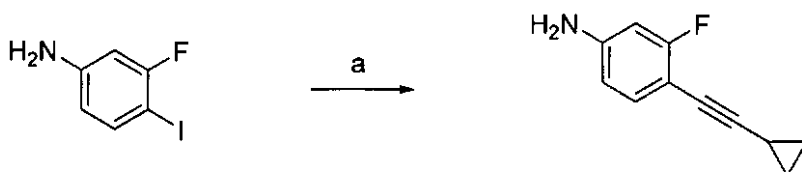
Paso c: al producto del paso b) (2,65 g, 10,55 mmoles) se le añade a 0°C una solución de HCl en éter de dietilo (60 ml) se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h. Se filtra

000157

el sólido, se lava con éter (3×10 ml), con pentano (3×10 ml) y se seca, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (810 mg, 43%).

7.2 Síntesis de la 4-(ciclopropiletinil)-3-fluor-anilina

5 (empleado por la síntesis de ejemplo 139)

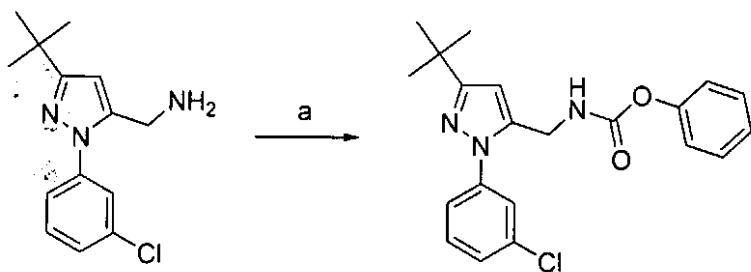


Paso a: a una solución agitada de la 4-yodo-3-fluor-anilina (2,25 g, 9,49 mmoles) en THF (25 ml) se le añaden entre 0°C y -
10 5°C el CuI (90 mg, 0,47 mmoles) y la Et₃N (3,5 ml, 25,62 mmoles). Se desoxigena la mezcla reaccionante purgando con una corriente de argón a -5°C durante 30 minutos. Se añade el Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (346 mg, 0,47 mmoles) y se continúa la purga. Pasados 10 minutos se añade a -5°C el ciclopropil-acetileno (0,72 ml, 8,54 mmoles) y
15 se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con éter (200 ml), se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con éter (2×25 ml). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice de 100-200 mesh) empleando como eluyente hexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido marrón
20 pálido (750 mg, 45%).

8. Síntesis de carbamatos de fenilo seleccionados de la fórmula general (V) o (VIa) o fenilo ester de la fórmula general (IVa)

25 8.1 Síntesis del (3-tert-butyl-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de fenilo (empleado por la síntesis de ejemplo 57-65, 122, 144)

000158

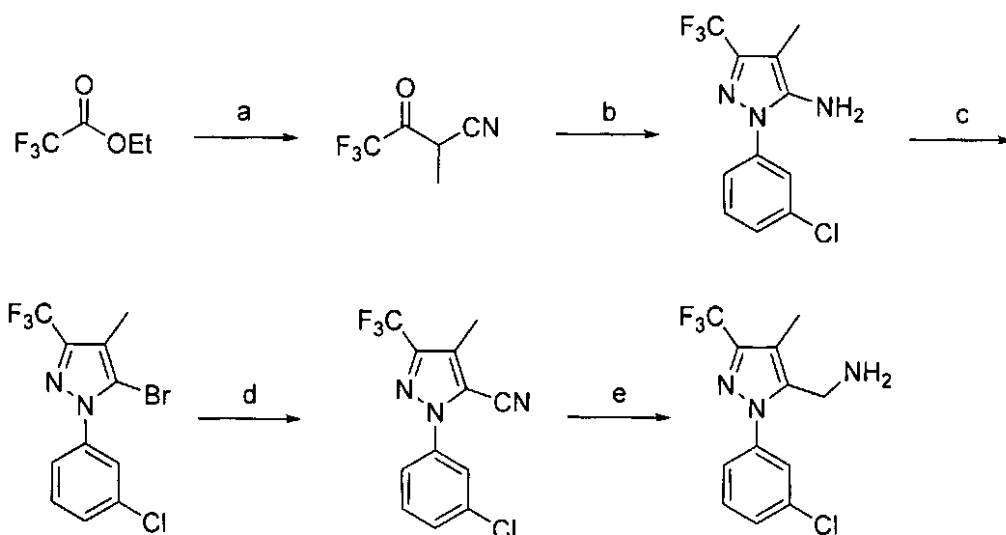


Paso a: a una solución de la (3-tert-butil-1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (5 g, 18 mmoles) en dimetilformamida (25 ml, 5 veces) se le añade el carbonato potásico (9,16 g, 66 mmoles, 3,5 eq.) y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade por goteo durante 15 minutos el cloroformiato de fenilo (3,28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

9. Síntesis de componentes pirazol seleccionados

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

000159



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

Paso b: se recoge el producto del paso a) (10 g, 66 mmoles) en HCl etanólico (300 ml, 30 veces) y se le añade la 3-clorofenil-hidrazina (9,43 g, 66 mmoles, 1 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, R_f

000160

~ 0,3). Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla reaccionante y se recoge el residuo en agua (200 ml). Se basifica la mezcla a pH~12 con una solución 1N de NaOH y se filtra la mezcla. Se recoge el sólido resultante en acetato de etilo (200 ml),
5 se seca la mezcla en sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color rojo (12 g, 65%).

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

Paso d: a una solución del producto del paso c) (13 g, 38
25 mmoles) en NMP (130 ml, 10 veces) se le añaden el cianuro cúprico (6,8 g, 76 mmoles, 2 eq.) y el yoduro sódico (100 mg, cantidad catalítica). Se coloca la mezcla reaccionante sobre un baño de aceite calentado previamente a 180°C y se mantiene en agitación durante 8 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 5 % en hexano, $R_f \sim 0,4$). Una vez finalizada la
30 reacción, se diluye la mezcla reaccionante con agua (200 ml) se

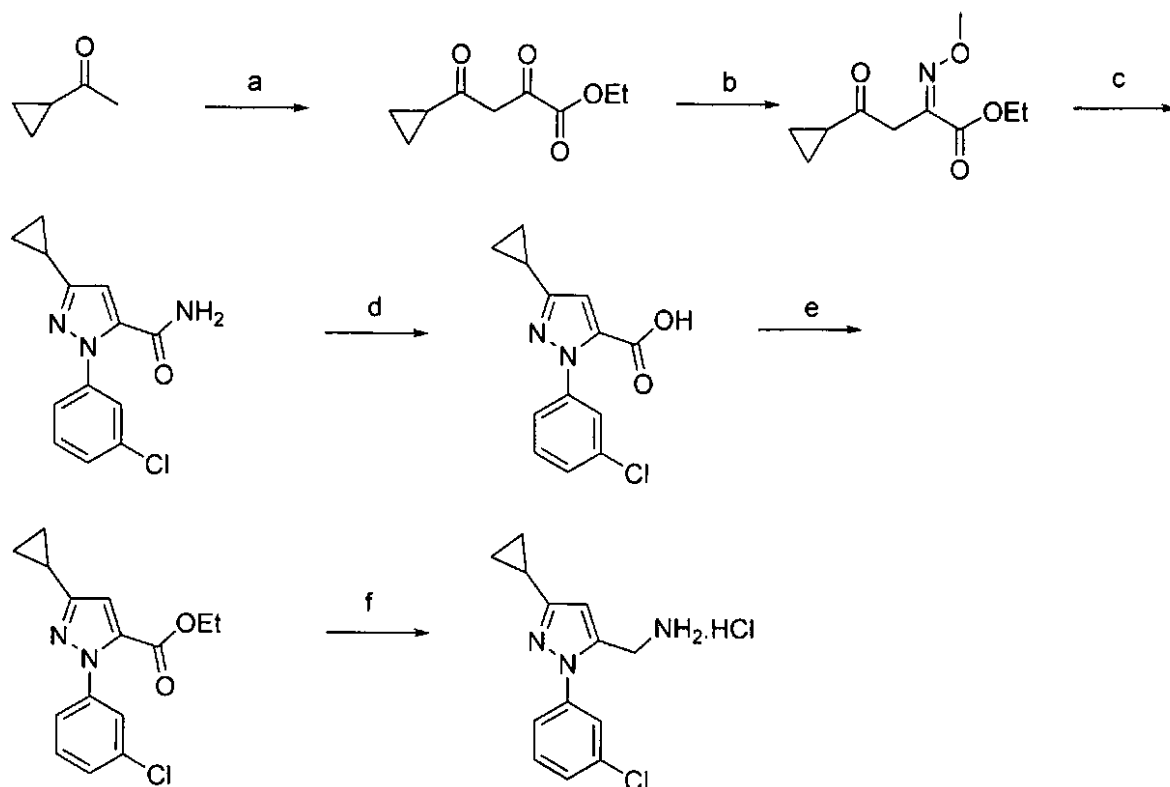
000161

extrae el producto con acetato de etilo (5 × 100 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua fría (5 × 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 2 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color amarillo pálido (8 g).

Paso e: a una solución del producto del paso d) (5 g, 17 mmoles) en THF seco (30 ml, 6 veces) se añade por goteo a 0 - 5°C durante 30 minutos el borano-THF en THF (70 ml). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 50°C y se mantiene en agitación durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 75 % en hexano, $R_f \sim 0,2$). Una vez finalizada la reacción, se acidifica la mezcla a 0 - 5°C con HCl conc. a 0°C y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se basifica la mezcla a pH~12 con una solución de NaOH al 10% y se extrae el producto con acetato de etilo (5 × 50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se lava el sólido resultante con éter al 10% de hexano y se seca, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color blanco (3 g, 59%).

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

000162



Paso a: a una solución de etóxido sódico (recién preparado disolviendo sodio (1 g, 8,2 mmoles, 1,2 eq.) en EtOH (30 ml)) se le añade a temperatura ambiente el oxalato de dietilo (0,92 ml, 6,85 mmoles, 1 eq.) y después se le añade por goteo a 0°C la ciclopropil-metil-cetona (0,74 ml, 7,5 mmoles, 1,1 eq.). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se añade agua enfriada con hielo (10 ml) y se evapora el EtOH a presión reducida. Se diluye la fase acuosa residual con una solución acuosa 2 N de HCl (15 ml) y se extrae con éter de dietilo (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con una solución de salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose un líquido marrón pálido (400 mg, 31%).

Paso b: a una solución del producto del paso a) (200 mg, 0,543 mmoles, 1 eq.) en EtOH (8 ml) se le añade a temperatura ambiente el clorhidrato de la metoxilamina (solución al 30% en agua, 0,4 ml, 0,651 mmoles, 1,2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se evapora el EtOH a presión reducida y se extrae la fase acuosa residual con acetato de etilo (15 ml). Se lava la fase orgánica con agua (10 ml) y con una solución de sal-

000123

muestra (10 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo pálido (180 mg, 78%).

Paso c: se recoge una mezcla del producto del paso b) (1,1 g, 5,164 mmoles, 1 eq.) y el clorhidrato de la 3-clorofenilhidrazina (1,84 g, 10,27 mmoles, 2 eq.) en ácido acético (20 ml) y 2-metoxi-EtOH (10 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 105°C durante 3 h. Se evapora el disolvente y se extrae el residuo con acetato de etilo (60 ml). Se lava la fase orgánica con agua (10 ml) y con una solución de salmuera (10 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh; eluyente: acetato de etilo-éter de petróleo (4:96)) se obtiene un semisólido marrón pálido (1,15 g, 77%).

Paso d: a una solución del producto del paso c) (2,5 g, 8,62 mmoles, 1 eq.) en THF (15 ml), MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añade a 0°C el LiOH (1,08 g, 25,71 mmoles, 3 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente y se ajusta el pH del residuo a ~3 empleando HCl acuoso 2 N (1,2 ml). Se extrae la fase acuosa ácida con acetato de etilo (2 x 60 ml); se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco mate (1,4 g, 62%).

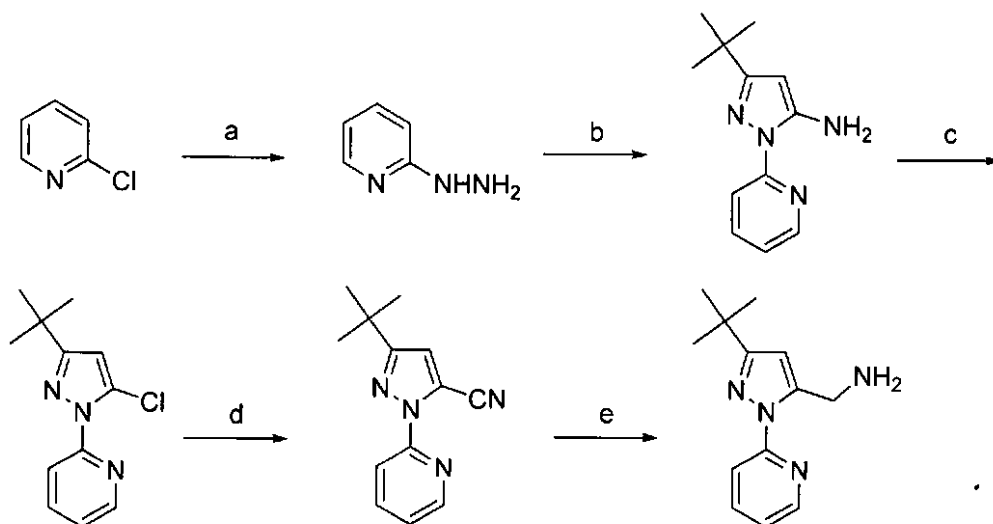
Paso e: a una solución del producto del paso d) (1,4 g, 5,34 mmoles, 1 eq.) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añaden a 0°C la piridina (0,25 ml, 3,2 mmoles, 0,6 eq.) y el $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,4 ml, 6,37 mmoles, 1,2 eq.) y se agita la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añade a 0°C el bicarbonato amónico (0,84 g, 10,63 mmoles, 2 eq.) y se agita la mezcla reac-

000184

cionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (10 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lava la fase orgánica con HCl 2N (20 ml), agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 100-200 mesh; eluyente: acetato de etilo-éter de petróleo (16:84)) se obtiene un sólido blanco (1 g, 72%).

Paso f: a una solución del producto del paso e) (2 g, 7,66 mmoles, 1 eq.) en THF (25 ml) se le añade a 0°C el BH₃.DMS (1,44 ml, 15,32 mmoles, 2 eq.) y se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añade el MeOH (15 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en éter (15 ml), se enfría a 0°C y se le añade una solución de HCl en 1,4-dioxano (3 ml) (pH de la mezcla reaccionante: ~4). Se filtra el sólido precipitado y se lava con éter de dietilo (5 ml, tres veces), obteniéndose el compuesto en forma de sal clorhidrato, en forma de sólido blanco (600 mg, 28%).

9.3 Síntesis de la (3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por la síntesis de ejemplo 127)



000165

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

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

Paso c: a una solución del producto del paso b) (4 g, 10 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) se le añade el cloruro cúprico

000156

(12,3 g, 90 mmoles, 5 eq.). Se añade por goteo durante 10 minutos una solución de nitrito de tert-butilo (2,8 (3,3 ml), 23 mmoles, 1,5 eq.) en acetonitrilo (40 ml (total: 120 ml, 30 veces)) y se agita toda la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,3$). Una vez finalizada la reacción, se elimina el acetonitrilo por destilación, se recoge el residuo en agua (100 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 4 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color amarillo pálido (2,1 g, 48%).

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

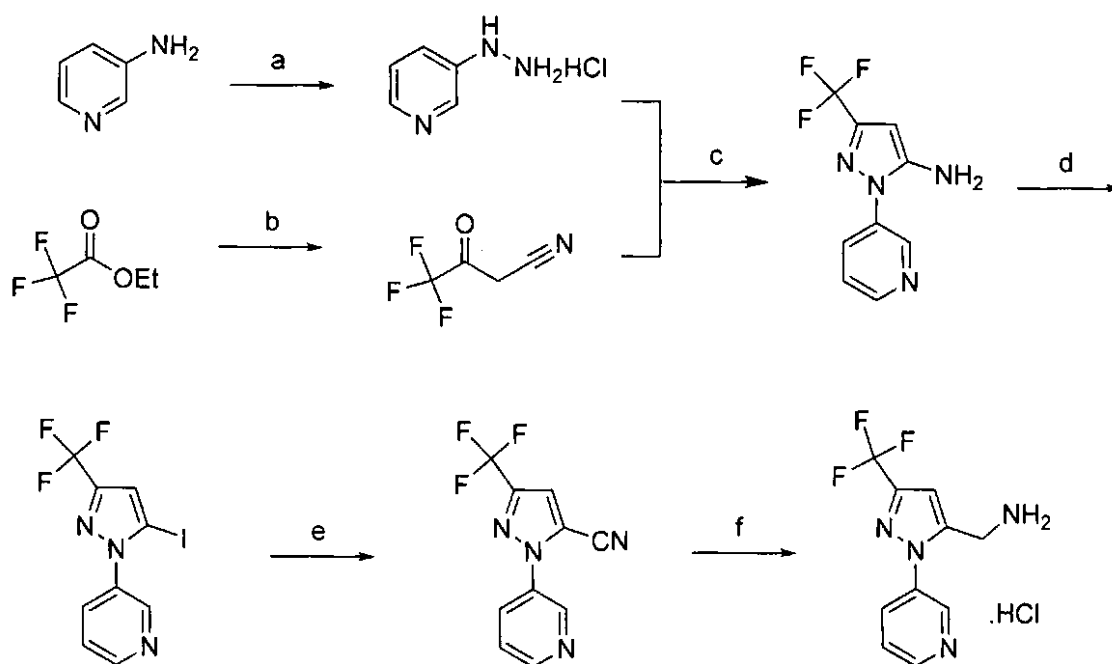
Paso e: a una solución del producto del paso d) (1,5 g, 6 mmoles) en MeOH (20 ml) se le añade una cantidad catalíticamente suficiente de níquel Raney. Se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de 60 psi durante 1 h. Se controla el progreso de

000167

la reacción por CCF (acetato de etilo al 15 % en hexano, $R_f \sim 0,1$). Una vez consumido el material de partida, se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava con MeOH. Se purifica el líquido filtrado por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 6 % en hexano), obteniéndose el producto epigrafiado en forma de aceite de color crema (1,4 g, 97%).

9.4 Síntesis del clorhidrato de la (1-(piridin-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por la síntesis de ejemplo 136)

10



Paso a: a una solución enfriada de piridina-3-amina (40 g, 425,5 mmoles) en HCl conc. (500 ml) se añade por goteo a 0°C una solución de NaNO_2 (35,23 g, 510,6 mmoles) en agua (40 ml), manteniendo la temperatura a 0°C durante 15 minutos. Después de la adición se agita la solución durante 20 minutos. Se añade por goteo esta solución sobre una solución de SnCl_2 (177,5 g, 936,3 mmoles) en HCl conc. (100 ml), manteniendo la temperatura a 0°C durante 20 minutos y se agita la solución amarilla resultante a 0°C durante 30 minutos. Se filtra el sólido amarillo resultante,

000168

se lava con agua (3 x 50 ml) y se seca, obteniéndose el producto (106,5 g, en bruto) en forma de sólido amarillo.

Paso b: a una suspensión enfriada de NaH (dispersión al 60% en aceite, 29,26 g, 731,7 mmoles) en 1,4-dioxano (450 ml) se añade por goteo a 0°C el acetonitrilo (38,46 ml, 731,7 mmoles) y se agita durante 30 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante a -5°C, se le añade lentamente el 2,2,2-tri-fluoracetato de etilo (83,12 g, 585,36 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se trata con MeOH (150 ml), se diluye con acetato de etilo (300 ml) y se ajusta el pH a ~4 por adición de HCl acuoso diluido. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2x250 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con agua (250 ml) y una solución de salmuera (200 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un líquido marrón (57 g). Se emplea el compuesto en bruto tal cual, sin más purificación.

Paso c: se agita a reflujo durante 3 h una solución del producto del paso b) (57 g, en bruto; 416,05 mmoles) y el producto del paso a) (60,5 g, 416,05 mmoles) en EtOH (650 ml). Se concentra la mezcla reaccionante; se diluye el residuo resultante con acetato de etilo (2 l), se lava con agua (2 x 500 ml) y una solución de salmuera (500 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 100-200 mesh; eluyente: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) se obtiene un sólido amarillo (31,48 g).

Paso d: a una suspensión enfriada de yoduro potásico (51,3 g, 309,21 mmoles) y nitrito de isoamilo (41,16 ml, 309,21 mmoles) en acetonitrilo seco (350 ml) se añade por goteo a 0°C una solución del producto del paso c) (23,5 g, 103,07 mmoles) en acetoni-

000°C

trilo (100 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 20 h. Se concentra la mezcla reaccionante; se diluye el residuo resultante con acetato de etilo (1 l), se lava con agua (2×400 ml), una solución de salmuera (200 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 100-200 mesh; eluyente: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) se obtiene un sólido amarillo pálido (16,52 g, 37%).

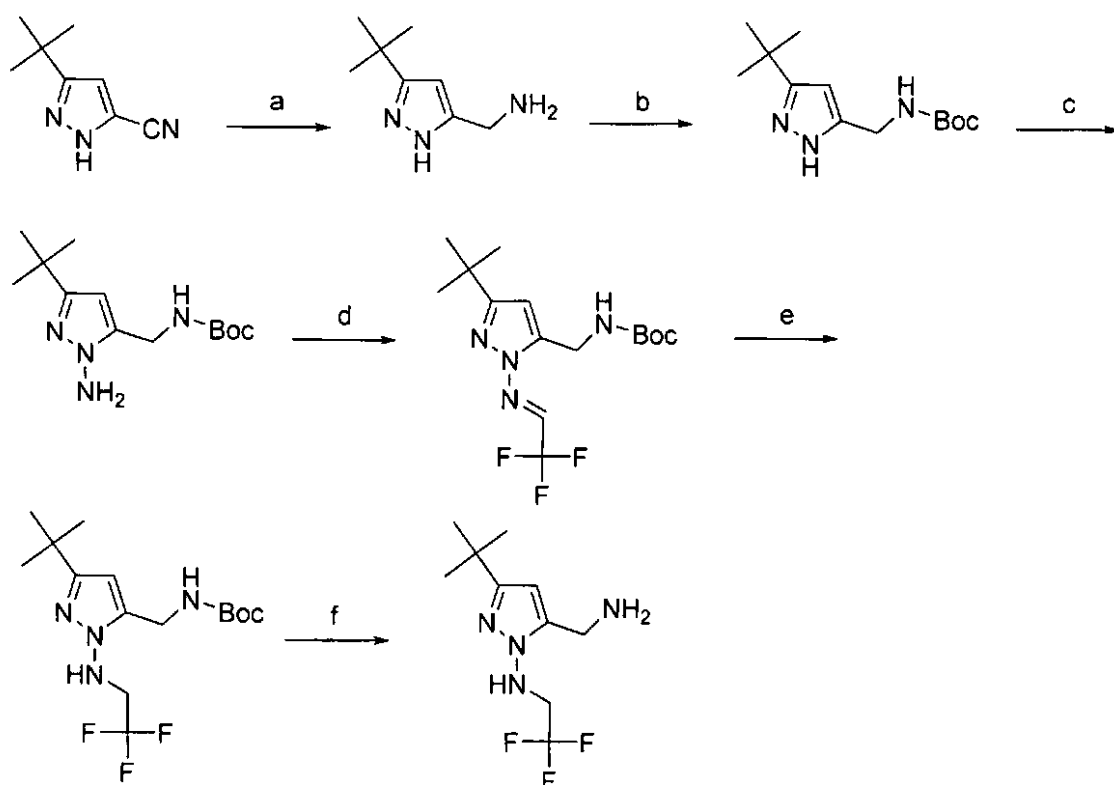
Paso e: a una solución del producto del paso d) (16,5 g, 48,67 mmoles) en NMP seco (150 ml) se le añade el CuCN (6,53 g, 73,0 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 200°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con etilenodiamina (50 ml) y se diluye con acetato de etilo (800 ml). Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo (2 × 100 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con agua (2 × 300 ml), una solución de salmuera (250 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida, formándose un residuo. Por purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 100-200 mesh; eluyente: acetato de etilo al 20-30% en éter de petróleo) se obtiene un sólido amarillo (5,12 g, 44%).

Paso f: a una solución del producto del paso e) (4,5 g, 18,9 mmoles) en una solución metanólica saturada de NH_3 (50 ml) se le añade el Ni Raney (3 g, húmedo, lavado con MeOH (4× 5 ml)) y se hidrogena la mezcla en un hidrogenador Parr con una presión de 40 psi a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se agita el residuo resultante en una solución sat. de HCl en éter (50 ml) durante 2 h. Se decanta el éter, se lava el sólido resultante con éter (3×10 ml) y se seca

000-77

con vacío, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (1,2 g, 23%).

9.5 Síntesis de la 5-(aminometil)-3-tert-butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-1-amina (empleado por la síntesis de ejemplo 98)



Paso a: a una solución del tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo del paso 3) (5 g, 33 mmoles) en MeOH (100 ml, 20 veces) se le añade níquel Raney (5 g, 1 vez) y se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de 70 psi durante 1 - 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 40 % en hexano, $R_f \sim 0,1$). Una vez finalizada la reacción, se filtra la mezcla reaccionante y se lava el lecho con MeOH (100 ml). Se elimina por completo el metanol por destilación y se emplea directamente el producto en bruto resultante, en forma de líquido de color amarillo pálido (5 g., en bruto), para el paso siguiente.

Paso b: a una solución agitada del producto del paso a) (5 g, en bruto) en MeOH (50 ml, 10 veces) se le añade el carbonato

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

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

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

000172

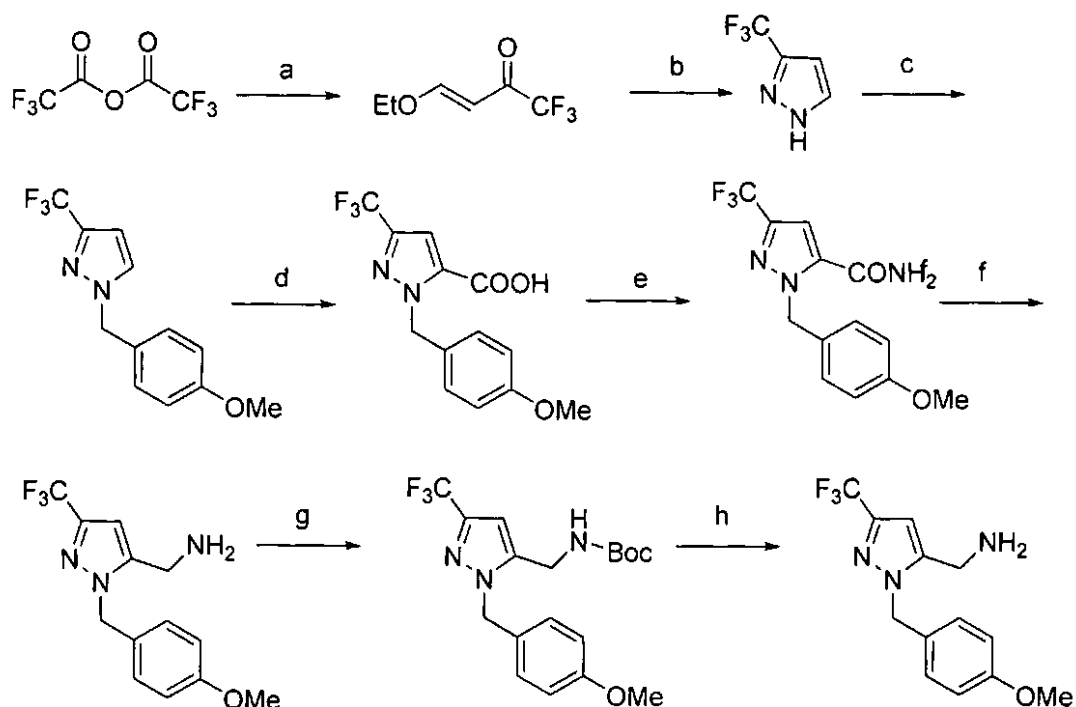
obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (2 g, 77%).

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

Paso f: A una solución agitada del compuesto Boc (1,0 g) se le añade a temperatura ambiente el diclorometano (20 ml) y se agita durante unos 20 minutos. Se enfría esta mezcla reaccionante a 0 - 5°C y se hace burbujear HCl gaseoso a través de ella durante unos 30 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10% en hexano / acetato de etilo al 50 % en hexano). Una vez finalizada la reacción, se destila el diclorometano. Se añade agua (20 ml), se extrae el compuesto con IPA al 20% en CHCl_3 y se separan las fases. Se destila el disolvente de la fase orgánica a presión reducida y se seca el residuo a presión reducida. Se obtiene el producto en bruto lavando con heptano y secando con alto vacío. Se obtiene el compuesto en forma de líquido viscoso de color ligeramente amarillo (65 mg, 91%).

9.6 Síntesis de la (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (employed for the síntesis of example 132)

000173



- Paso a: se añade el DMAP (4,25 g, 34 mmoles, 0,01 eq.) al diclorometano (3 l) y se enfría la mezcla a -10°C . Se añade el anhídrido trifluoracético (765 g (510 ml), 3200 mmoles, 1,05 eq.) y después se añade por goteo a -10°C durante 45 minutos el éter de etilo y vinilo (250 g, 3040 mmoles). Se agita inicialmente toda la mezcla reaccionante a 0°C durante 8 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,7$).
- Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 (600 ml) y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2×500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2×1 l), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de líquido de color marrón (450 g, en bruto).

Paso b: se recoge el diclorhidrato de la hidrazina (225 g, 2140 mmoles, 1,6 eq.) en EtOH (1400 ml) y se agita bien. Se añade por goteo a temperatura ambiente durante 45 minutos la TEA (135,4 g (185,4 ml), 1340 mmoles, 1 eq.). Después se añade por goteo a temperatura ambiente el producto del paso a) (225 g, en bruto) y

000374

se mantiene toda la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, $R_f \sim 0,4$). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el EtOH, se recoge el residuo en
5 agua-hielo (500 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2×400 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo (300 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (195 g).

10 Paso c: se añade el NaH (33,08 g (19,85, 60%), 1,5 eq.) a una pequeña cantidad de hexano y se agita bien durante 10 minutos. Se decanta el hexano, se añade por goteo en atmósfera de N_2 la dimetilformamida seca (500 ml) y se agita bien. Se añade por goteo en atmósfera de N_2 una solución del producto del paso b)
15 (75 g, 550 mmoles) en dimetilformamida (125 ml). Después se añade por goteo una solución del cloruro de 4-metoxibenzoilo (86,3 g, 550 mmoles, 1 eq.) en dimetilformamida (125 ml) y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF
20 (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,4$). Una vez finalizada la reacción, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (500 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2×400 ml). Se seca la mezcla con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de
25 líquido de color marrón (125 g, 88%).

Paso d: se recoge la diisopropil-amina (28,4 (39,4 ml), 1,2 eq.) en THF (500 ml), se agita bien y se enfría la mezcla a $0^\circ C$. Se le añade por goteo a $0^\circ C$ el n-BuLi (234,4 ml, 1,5 eq.) y se enfría la mezcla a $-78^\circ C$. Se añade por goteo durante 30 minutos
30 una solución del producto del paso c) (62 g, 240 mmoles) en THF (200 ml) y se agita la mezcla a $-78^\circ C$ durante 30 minutos más. Se

000195

hace burbujear CO_2 gaseoso seco a través de la mezcla reaccionante durante 1,5 h y se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,1$). Una vez finalizada la reacción, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (300 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 200 ml) en medio básico. Se acidifica la fase acuosa con una solución de HCl al 20% y se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (42 g, 58%).

Paso e: a una solución del producto del paso d) (50 g, 160 moles) en diclorometano (750 ml, 15 veces) se le añade una cantidad catalítica de dimetilformamida y se enfría a 0°C . Se añade por goteo a 0°C durante 30 minutos el cloruro de tionilo (99,3 g (61 ml), 830 mmoles, 5 eq.). Se calienta lentamente toda la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo y se mantiene en reflujo durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,4$). Una vez consumido el material de partida, se destila por completo el diclorometano. Se disuelve el cloruro de ácido recién obtenido en diclorometano (500 ml) y se añade por goteo a 0°C sobre una solución acuosa de amoníaco (600 - 700 ml). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación durante 1 h y se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,7$). Una vez finalizada la reacción, se añade agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (37 g, en bruto). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.

000176

Paso f: se añade el LAH (4,7 g, 120 mmoles, 1 eq.) a una pequeña cantidad de hexano y se agita bien durante 10 minutos. Se decanta el hexano y se añade THF (250 ml) al LAH a temperatura baja. Después se añade por goteo a 0°C durante 30 minutos una
5 solución del producto del paso e) (37 g, 120 mmoles) en THF (120 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 50 % en hexano, $R_f \sim 0,2$). Dado que la reacción no se ha completado, se añade más LAH (2,3 g) y se continúa el reflujo duran-
10 te 4 h más. Esta vez la reacción se ha completado. Se añade lentamente a la mezcla reaccionante una solución saturada de sulfato sódico (1 l) y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en
15 bruto en forma de sólido blanco mate (32,5 g). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.

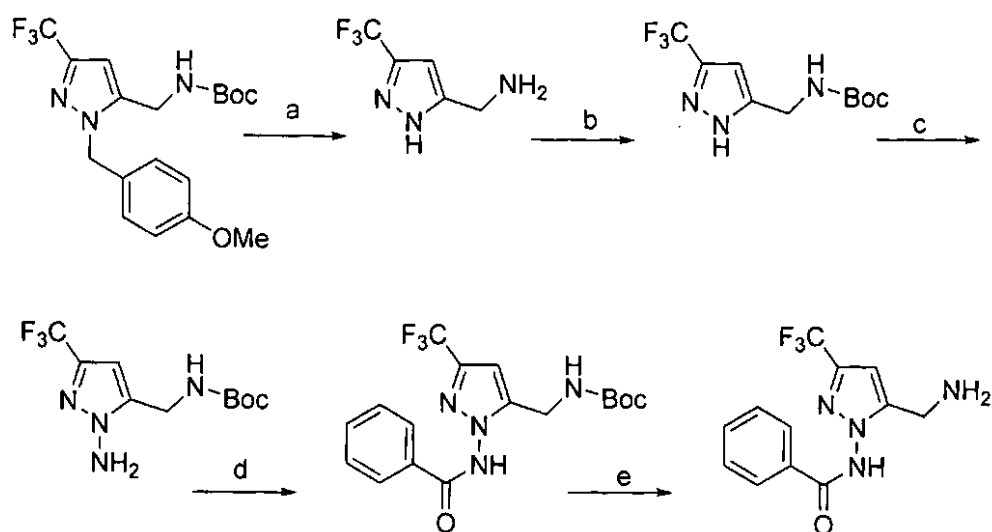
Paso g: a una solución del producto del paso f) ((80 g, 280 mmoles) en diclorometano (600 ml), enfriada a 0°C, se le añade por goteo durante 10 minutos la TEA (22,7 g (30,2 ml), 0,026 mo-
20 les, 0,8 eq.). Después se añade por goteo a 0°C durante 20 - 30 minutos el anhídrido Boc (61,2 g (62,5 ml), 280 mmoles, 1 eq.) recogido en diclorometano (200 ml). Se agita inicialmente toda la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se controla el progreso de
25 la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, $R_f \sim 0,6$). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el diclorometano, se recoge el residuo en agua-hielo (500 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x 300 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a pre-
30 sión reducida. Se recristaliza el producto en bruto resultante en

000177

hexano (200 ml), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (80 g, 74%).

Paso h: se recoge el producto del paso g) (5 g, 12 mmoles) en diclorometano (30 ml, 6 veces) y se enfría a 0°C. Se hace bur-
 5 bujear HCl gaseoso a través de la mezcla reaccionante a 0°C du-
 rante 45 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF
 (acetato de etilo al 30 % en hexano, $R_f \sim 0,2$). Una vez finaliza-
 da la reacción, se destila por completo el diclorometano. Se re-
 coge el residuo en agua-hielo (200 ml) y se extrae el producto
 10 con acetato de etilo al 20 % en hexano (2x 100 ml). Se basifica
 la fase a pH~10 con una solución 2N de NaOH y se extrae con ace-
 tato de etilo (5 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se
 lavan con agua (2 x 200 ml), se secan con sulfato sódico y se
 concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado
 15 en forma de líquido de color amarillo (2,4 g, 64%).

9.7 Síntesis de la N-(5-(aminometil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida (empleado por la síntesis de ejemplo 146)



20 Paso a: A una solución agitada del (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de tert-butilo (20 g, 52 mmoles) en tolueno (300 ml, 15 veces), enfriada a 0°C, se le añade en porciones durante 30 minutos el cloruro de aluminio (17,34 g, 129 mmoles, 2,5 eq.). Se calienta lentamente la mezcla

reaccionante a 50 - 60°C y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, $R_f \sim 0,1$). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante con HCl diluido, se le añade agua enfriada con hielo (300 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se basifica la fase acuosa con una solución de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color marrón (4,6 g). Se emplea directamente el producto en bruto obtenido para el paso siguiente.

Paso b: A una solución agitada del producto del paso a) (5,7 g, 34 mmoles) en diclorometano (37 ml), enfriada a 0°C, se le añade por goteo durante 10 minutos la TEA (1,74 g (2,4 ml), 17 mmoles, 0,5 eq.). Después se añade por goteo a 0°C durante 10 - 15 minutos el anhídrido Boc (3,76 g (3,9 ml), 17 mmoles, 0,5 eq.) recogido en diclorometano (20 ml). Se agita inicialmente toda la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, $R_f \sim 0,6$). Dado que la reacción no se ha completado, se añade más anhídrido Boc (0,3 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos más. Se controla el progreso de la reacción por CCF y se observa que la reacción ha finalizado. Se destila por completo el diclorometano, se recoge el residuo en agua-hielo (300 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2x 200 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (7 g, 76%).

Paso c: se añade por goteo a temperatura ambiente durante 45 minutos una solución del producto del paso b) (10 g, 37 mmoles)

000173

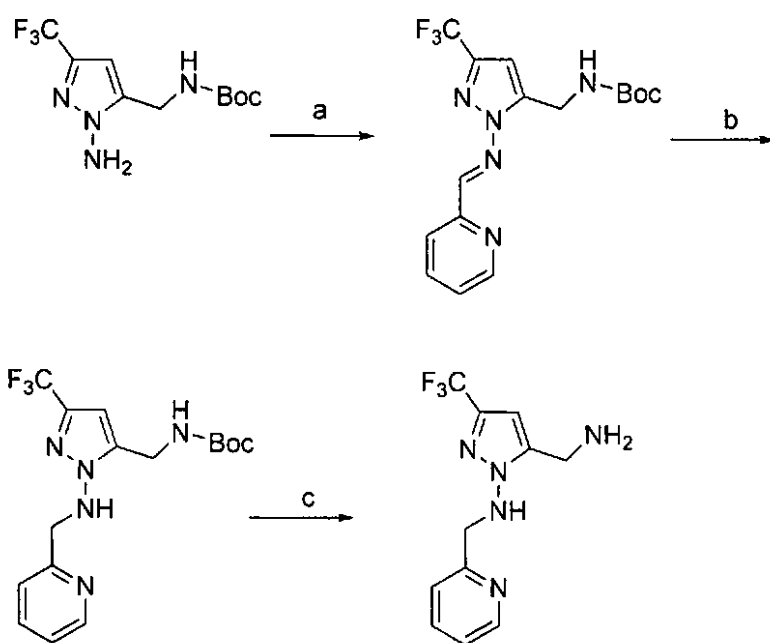
les) en dimetilformamida (50 ml) a una mezcla de NaH (1,85 g, 77 mmoles, 1,2 eq.) en dimetilformamida (50 ml). Después se añade por goteo durante 30 minutos una solución 0,5M de monocloro-amina (322 ml) y se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 30 % en hexano, $R_f \sim 0,5$). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en estado frío y se extrae el producto con acetato de etilo (5×100 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 4% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (4 g, 62%).

Paso d: a una solución del producto del paso c) (1,2 g, 4,2 mmoles) en tolueno (12 ml, 10 veces) se le añaden el carbonato potásico (1,18 g, 2 eq.), agua (12 ml, 10 veces) y el TBAB (0,137 g, 0,4 mmoles, 0,1 eq.). Se agita la mezcla durante 15 minutos y se enfría a 0°C . Se añade por goteo a 0°C el cloruro de benzoílo (0,72 g, 5 mmoles, 1,2 eq.) recogido en tolueno (6 ml) y se agita toda la mezcla reaccionante durante 2 h a temperatura ambiente. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 30 % en hexano, $R_f \sim 0,6$). Una vez finalizada la reacción, se añade agua-hielo (100 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (5×75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2×100 ml) y se secan con sulfato sódico. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 3 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido de color amarillo pálido (1,1 g, 67%).

000180

Paso e: a una solución del producto del paso d) (1,1 g, 2,8 mmoles) en diclorometano (11 ml, 10 veces), enfriada a 0°C, se añade por goteo el ácido trifluoracético (2,2 ml, 2 veces). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 1 - 1,5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, Rf ~ 0,2). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el diclorometano. Se recoge el residuo en agua fría (200 ml), se basifica con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae el producto con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2 x 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (240 mg, 30%).

9.8 Síntesis de la 5-(aminometil)-N-(piridin-2-ilmetil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-amina (empleado por la síntesis de ejemplo 129)



Paso a: a una solución del (1-amino-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de tert-butilo (2 g, 7,1 mmoles) en MeOH (15 ml) se le añade el picolinaldehído (1,14 g (1 ml), 16

000:01

mmoles, 1,5 eq.) recogido en MeOH (5 ml). Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido acético (0,2 ml, cantidad catalítica) y se calienta a reflujo durante 24 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,4$).

5 Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH. Se recoge el residuo en agua-hielo (200 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (4 × 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2 × 50 ml), se secan con sulfato sódico y se elimina por completo el acetato de etilo por destilación. Se re-
10 cristaliza el producto en bruto resultante en hexano (10 ml), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido (2 g, 76%).

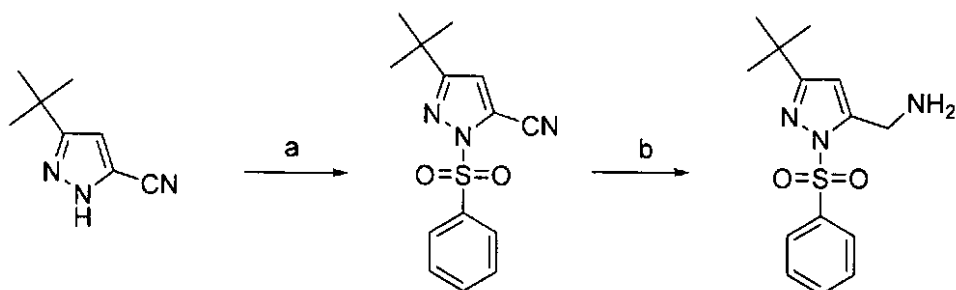
Paso b: a una solución del producto del paso a) (2 g, 5,4 mmoles) en MeOH (20 ml, 10 veces), enfriada a 0°C, se le añade lentamente el NaBH₄ (0,2 g, 5,4 mmoles, 1 eq.). Se mantiene toda
15 la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, $R_f \sim 0,2$). Una vez finalizada la reacción, se destila por completo el MeOH. Se recoge el residuo en agua fría (100 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo
20 (5 × 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2 × 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de
25 color amarillo pálido (1,1 g, 57%).

Paso c: a una solución del compuesto-Boc (1,1 g) en diclorometano (11 ml, 10 veces), enfriada a 0°C, se le añade por goteo el ácido trifluoracético (2,2 ml, 2 veces). Se mantiene toda la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 1
30 - 1,5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 10 % en hexano, $R_f \sim 0,2$). Una vez finalizada la re-

000

acción, se destila por completo el diclorometano. Se recoge el residuo en agua fría (200 ml), se basifica con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae el producto con acetato de etilo (4×50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2×50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (425 mg, 53%).

10 9.9 Síntesis de la (3-tert-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por la síntesis de ejemplo 108)



Paso a: a una solución agitada del 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (3 g, 20 mmoles) en diclorometano (30 ml, 10 veces) se añade a 0°C la TEA (2,44 g (3,36 ml), 24 mmoles, 1,2 eq.). Después se añade a 0°C el cloruro de fenilsulfonilo (2,84 g (2 ml), 10 mmoles, 0,8 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 20 % en hexano, $R_f \sim 0,6$). Una vez finalizada la reacción, se añade agua-hielo (20 ml) a la mezcla reaccionante, se separa la fase orgánica y se lava con HCl 1N (2×20 ml) y después con agua (2×15 ml), se seca la mezcla con sulfato sódico, se concentra a presión reducida y se recrystalliza el producto en bruto resultante en hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (4 g, 68%).

000183

Paso b: a una solución del producto del paso a) (2,3 g, 7 mmoles) en THF (23 ml, 10 veces) se le añade por goteo a 0 - 5°C el borano-DMS (1,81 g (23,8 ml, 20 mmoles, 3 eq.)). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 5 h. Se controla el progreso de la reacción por CCF (acetato de etilo al 75 % en hexano, $R_f \sim 0,6$). Una vez finalizada la reacción, se trata la mezcla reaccionante por debajo de 5°C con HCl diluido y se agita la mezcla durante 12 h. Se controla de nuevo por CCF (acetato de etilo al 75 % en hexano, $R_f \sim 0,4$). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae el compuesto con acetato de etilo (4 x 40 ml). Se basifica la fase acuosa 0 - 5°C con una solución 2N de NaOH y se extrae el compuesto con acetato de etilo (5 x 20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (2 x 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de líquido de color amarillo pálido (750 mg).

Síntesis de compuestos de los ejemplos

1. Obtención de las amidas ($A = CR^{5b}$)

Método general de reacción de las aminas de la fórmula general (II) con ácidos carboxílicos de la fórmula general (III) o con derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula general (IV) para obtener los compuestos de la fórmula general (I), en la que $A = CR^{5b}$ (amidas) con arreglo al esquema 1a (paso j09).

1.1 Método A

Se agitan el ácido de la fórmula general (III) (1 equivalente), la amina de la fórmula general (II) (1,2 equivalentes) y el EDCI (1,2 equivalentes) en DMF (10 mmoles de ácido/20 ml) a t.amb. durante 12 horas y después se les añade agua. Se extrae la mezcla reaccionante varias veces con EE, se satura la fase acuosa con NaCl y después se extrae de nuevo con EE. se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 1 N y con salmuera, se secan con CaH_2 .

000184

fato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO_2 , EE/hexano en ratios diferentes como 1:2) y de este modo se obtiene el producto (I).

1.2 Método B

5 Se disuelven el ácido de la fórmula general (III) (1 equivalente) y la amina de la fórmula general (II) (1,1 equivalentes) en diclorometano (1 mmol de ácido en 6 ml) y se les añaden a 0°C el EDCI (1,5 equivalentes), HOBT (1,4 equivalentes) y trietilamina (3 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO_2 , n-hexano/EE en ratios diferentes como 2:1) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

1.3 Método C

15 Al ácido de la fórmula general (III) (1 equivalente) se le añade en primer lugar un agente clorante, con preferencia el cloruro de tionilo, se calienta la mezcla resultante a ebullición a reflujo y de este modo se convierte el ácido (III) en el correspondiente cloruro de ácido (IV). Se disuelve la amina de la fórmula general (II) (1,1 equivalentes) en diclorometano (1 mmol de ácido en 6 ml) y se le añade a 0°C la trietilamina (3 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO_2 , n-hexano/EE en ratios diferentes como 2:1) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

25 1.4 Método D

Se disuelve el fenilo ester (IVa) obtenido y la amina (II) correspondiente (1.1 equivalentes) in THF (10 mmol de la mezcla reaccionante en 120 ml), se le añade DBU (1.5 equivalentes) y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente despues. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo por

000:1.5

cromatografía flash (SiO₂, éter de dietilo/Hexano en ratios diferentes como 1:2) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

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

1	N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
2	(S)-N-((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
3	N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
4	(S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
5	N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
6	(S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
7	N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
8	(S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
9	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
10	N-((3-cloro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
11	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
12	N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida

000186

13	N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
14	N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
15	(S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
16	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
17	(S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
18	N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
19	(E)-N-((3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
20	N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
21	N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
22	(R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
23	(S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
24	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida

000137

25	(R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
26	(S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
27	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
28	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
29	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida
30	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluorfenil)propanamida
31	2-(4-bromo-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
32	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida
33	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-propanamida
34	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida
35	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(2-fluorbifenil-4-il)propanamida
36	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietyl)-3-fluorfenil)-propanamida

000188

37	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorbenzamida
38	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida
39	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenil-benzamida
40	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorfenil)-benzamida
41	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluormetil)-fenil)benzamida
42	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)-benzamida
43	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluormetoxi)fenil)propanamida
44	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida
45	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida
46	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)propanamida
47	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanamida
48	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acetamida
49	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida

000189

50	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida
51	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida
52	2-(4-amino-3,5-difluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
53	2-(4-acetamida-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
54	N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorfenil)benzamida
55	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorfenil]propanamida
56	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida
66	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-fluorfenil)acetamida
67	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-fenil)acetamida
68	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolilacetamida
69	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)propanamida
70	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida

000190

71	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metiltio)fenil)propanamida
72	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida
73	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida
74	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida
75	N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
76	N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
77	N-[(5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
78	N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
79	N-[(5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
80	2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida
117	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)-2-metilpropanamida
118	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopropancarboxamida

000191

119	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclobutancarboxamida
120	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopentancarboxamida
121	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclohexancarboxamida
124	N-((1-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida
125	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)propanamida
127	N-((3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida
128	N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida
129	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-2-ilmetilamino)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
130	N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida
131	2-(3-fluorfenil)-N-((1-pentil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
132	2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
133	N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida
134	N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida

000192

135	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida
136	2-(3-fluorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
137	N-((1-ciclohexil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida
138	2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
140	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)acetamida
141	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanamida
142	N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)propanamida
143	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida
145	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamid)fenil)-3-fenilpropanamida
146	N-(5-((2-(3-fluorfenil)acetamida)metil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida
147	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida

000193

2. Obtención de las ureas (A = N)

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

10 Paso j07/paso v1: se añade la amina de la fórmula general (II) o (VI) (1 equivalente) al diclorometano (10 mmoles de amina en 70 ml), se les añade a temperatura ambiente el cloroformiato de fenilo (1,1 equivalentes) y se agitan durante 30 min. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo por
15 cromatografía flash (SiO_2 , éter de dietilo/Hexano en ratios diferentes como 1:2) y de este modo se obtiene el compuesto (V) o (VIa).

Paso j08/paso v2: se disuelven el carbamato de fenilo resultante (V) o (VIa) (1 equivalente) y la correspondiente amina
20 (VI) o (II) (1,1 equivalentes) en THF (10 mmoles de la mezcla reaccionante en 120 ml), se les añade el DBU (1,5 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de eliminar el disolvente con vacío se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (SiO_2 , EE/hexano en ratios diferentes como
25 1:1) y de este modo se obtiene el compuesto (I).

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

. 000194

57	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(3,5-difluorfenil)urea
58	1-(4-bromo-3-fluorfenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea
59	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea
60	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-(difluormetoxi)fenil)urea
61	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(3,5-difluor-4-metoxifenil)urea
62	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)urea
63	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)urea
64	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)urea
65	4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)ureido)-N-(4-fluorfenil)benzamida
122	1-((3-tert-butil-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluorfenil)urea
123	3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)-1-metilurea
126	1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)urea
139	1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropilethinil)-3-fluorfenil)urea
144	1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinifenil)urea

000195

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

81	N-[[5-tert-butil-2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
82	N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
83	N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
84	N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida
85	N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida
86	N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
87	N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida
88	4-[1-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida
89	4-[1-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-N-piridin-2-il-benzamida
90	2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida

000196

91	2-[3-fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida
92	2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida
93	2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida
94	2-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-3-fluor-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida
95	2-(3-fluorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida
96	2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-benzamida
97	2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-[(4-fluorfenil)-metil-metil-amino]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida
98	N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
99	N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida
100	N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
101	N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida

000197

102	N-[(2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
103	N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida
104	N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida
105	2-(3-fluorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)-metoxi]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida
106	N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida
107	N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
108	N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida
109	N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida
110	N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida
111	4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida
112	2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida
113	4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida

000198

114	N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metano-sulfonamido)-fenil]-propionamida
115	N-[[5-tert-butil-2-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida
116	N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida

000199

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

compuesto del ejemplo	[M+H]	compuesto del ejemplo	[M+H]
1	397,2	20	503,2
2	397,2	21	518,9
3	411,2	22	518,9
4	411,2	23	518,9
5	481,1	24	518,9
6	481,1	25	518,9
7	479,3	26	518,9
8	477,1	27	519,3
12	478,2	28	531,2
13	529,3	29	525,3
14	507,0	30	444,0
15	507,0	33	521,3
16	507,2	39	545,4
17	507,0	40	545,0
18	525,2	41	595,3
19	513,2	47	474,3

compuesto del ejemplo	[M+H]	compuesto del ejemplo	[M+H]
49	521.3	130	426.3
55	533.3	131	372.1
56	521.3	132	422.1
61	449.3	133	387.3
74	412.1	134	546.9
117	440.2	135	401.3
118	426.3	137	505.0
119	452.2	139	477.2
120	466.3	141	493.9
122	385.1	142	502.0
123	427.0	143	527.0
125	454.0	144	486.1
126	452.9	147	446.0
127	488.2		
128	504.9		
129	529.3		

Datos farmacológicos

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

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

En la tabla 1, las abreviaturas tienen los significados si-
10 guientes:

600201

Cap = capsaicina

AG = agonista

pAG = agonista parcial

pH = después del estímulo del pH

5 NADA = N-araquidonoidopamina

NE = sin efecto

FTm = ensayo de la formalina en ratones

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

10

000202

Tabla 1.

compuesto del ejemplo	K _i (rata) [nM] Cap	K _i (hombre) [nM] Cap	IC ₅₀ (hombre) hVR1 [nM], pH	K _i (rata) [nM] NADA	K _i (hombre) [nM] NADA	IC ₅₀ (hombre) [nM], 45°C	FTm
1	25 % @ 5µM	NE	NE				
2	25 % @ 5µM	NE	NE				
3	14 % @ 5µM	12 % @ 5µM	NE				
4	20 % @ 5µM	9 % @ 5µM	NE				
5	76 % @ 1µM	50,2	36 % @ 10µM		4,99	282	
6	14,5	27,7	13 % @ 10µM				
7	0,35	21,6	NE				
12	5,9	8	40 % @ 10µM				
13	25,9 (15)	75,2 (49)					
14	7,2	3,7	25 % @ 10µM				
15	2,5	2,1	14 % @ 5µM				
16	0,2	0,3	NE	0,03	0,04	35 % @ 0,625 µM	
17	0,1	0,1	37 % @ 10µM				
18		0,5	31 % @ 10µM		0,22	7,0	
19	819	44 % @ 1µM	NE				
20	2834	55 % @ 1µM	NE				
21	1,2	0,3	179		0,12	27,0	
22	42,7	31,7	42 % @ 10µM				
23	0,4	0,3	47,1			16,13	
24	0,4	0,3	39,2				
25	5,1	26,5	2,585				
26	0,1	0,1	8,0		0,1	8,05	
27	1,2	2,2	NE		0,12		

27-02-2023

compuesto del ejemplo	K _i (rata) [nM] Cap	K _i (hombre) [nM] Cap	IC ₅₀ (hombre) hVR1 [nM], pH	K _i (rata) [nM] NADA	K _i (hombre) [nM] NADA	IC ₅₀ (hombre) [nM], 45°C	FTm
28		0,4	16			665	
29		1,2	42 % @ 10µM		0,08	34 % @ 2µM	
30		6,3					
33		4,0					
39		7,2					
40		0,8					
41		85					
47		17					
49		AG	AG		AG	AG	
55		114	NE				
56		AG	AG		AG	AG	
61		AG					
73		AG					
74	85	51,8		49		12 % @ 2.5 µM	1 po FTm 13%
117		56					
118		AG					
119		107					
120		6% @ 1 µM					
122		AG					
123		44 % @ 5 µM					
125		AG					
126		31,4					
127		58,1					
128		16,3					
129		63,6					
130		112					

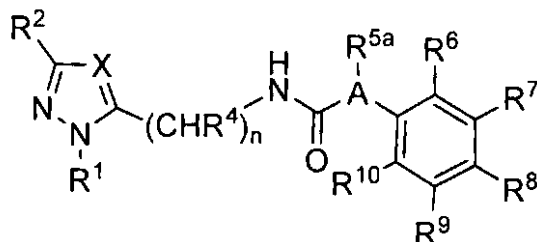
000204

compuesto del ejemplo	K _i (rata) [nM] Cap	K _i (hombre) [nM] Cap	IC ₅₀ (hombre) hVRI [nM], pH	K _i (rata) [nM] NADA	K _i (hombre) [nM] NADA	IC ₅₀ (hombre) [nM], 45°C	FTm
131		58 % @ 5 µM					
132		34 % @ 5 µM					
133		12 % @ 5 µM					
134		2.5				546	
135		24 % @ 5 µM					
137		65,1					
139		AG					
141	25,5	13,6				28 % @ 2.5 µM	
142		AG					
143		56 % @ 1 µM					
144		AG					
147		26					

000205

Reivindicaciones

1. Compuestos sustituidos de la fórmula general (I)



(I),

5 en la que

X significa CR³ o N,

en el que R³ significa H; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

10 A significa N o CR^{5b},

n significa el número 1, 2, 3 ó 4;

R⁰ significa alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

15 cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias

veces; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido

20 una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada,

sin sustituir o sustituida una o varias veces; o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces,

100206

dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces;

5 R^1 significa alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces; cicloalquilo¹ C_{3-10} o heterociclilo¹ unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} , en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C_{1-8} , en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir o sustituida una o varias veces; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH ; $O-R^0$; SH ; $S-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NHR^0$; $S(=O)_2-N(R^0)_2$; NH_2 ; NHR^0 ; $N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $N(R^0)(S(=O)_2-R^0)$; o SCl_3 ;

20 R^2 significa H ; R^0 ; F ; I ; CN ; NO_2 ; OH ; SH ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; CH_2CF_3 ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; $S(=O)_2-CF_3$; $S(=O)_2-CF_2H$; $S(=O)_2-CFH_2$; o SF_5 ;

000207

R^4 significa H; F; Cl; Br; I; OH; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

R^{5a} significa H; OH; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

R^{5b} significa H o R^0 ;

o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-10} o un heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces;

R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NH-R^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;

R^8 significa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; O-

000208

- $C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NH-R^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$;
- 5 $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$;
- 10 $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$; en los que R^8 significa R^0 y R^0 significa heteroarilo, y heteroarilo se elija entre el grupo formado por el benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo,
- 15 quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazotiazolilo, indazolilo, indolizininilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo,
- 20 piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil), pirroliilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo;
- en los que "alquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y
- 25 "cicloalquilo sustituido" en los restos correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; $=O$; $=NH$; $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ;

000209

- $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N-$
 $(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$;
 $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-$
 $S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N-$
5 $(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-$
 $C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; NR^0-
 $C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$;
 $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-$
 $S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$;
10 $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$;
 SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$;
 $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;
en los que "cicloalquilo¹ sustituido" y "heterociclilo¹ sus-
tituido" en los restos correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con
15 independencia entre sí por F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; =O;
 $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$;
 CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ;
 $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-$
20 $NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-$
 $S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$;
 SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$;
 $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;
en los que "arilo sustituido" en los restos correspondientes
25 indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en
cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br; I; NO_2 ;
 CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ;
 $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ;

- OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂Cl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o S(=O)₂N(R⁰)₂;
- en los que "heteroarilo sustituido" en los restos correspondientes indican la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en cada caso con independencia entre sí por F; Cl; Br; I; NO₂; CN; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂Cl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o S(=O)₂N(R⁰)₂;

000211

en forma de compuestos libres; de tautómeros; de N-óxidos; de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, de mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un solo enantiómero o diastereómero; o en forma de sales de ácidos o de bases fisiológicamente compatibles; o eventualmente en forma de solvatos.

2. Compuestos sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque

R^4 significa H; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C_{1-4} ;

A significa N o CR^{5b} ;

R^{5a} significa H; OH; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C_{1-4} ;

R^{5b} significa H; alquilo C_{1-10} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I

000212

OH, =O y O-alquilo C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocic-
clilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada ca-
so saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una
o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos
5 en cada caso con independencia entre sí entre el grupo
formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄, en el
que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada
o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, susti-
tuida una o varias veces por uno o varios sustituyentes
10 elegidos en cada caso con independencia entre sí entre
el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo
C₁₋₄; o significa arilo, heteroarilo, en cada caso sin
sustituir o sustituido una o varias veces por uno o va-
rios sustituyentes elegidos en cada caso con independen-
15 cia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I,
NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH,
CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo
C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; o arilo o
heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en
20 cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces
por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con
independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl,
Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄,
C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH,
25 S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH y NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, en
los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramifi-
cada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir,
sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes

600213

yentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alkilo C₁₋₄;

o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos
5 forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ o un heterociclilo, en cada
caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido
una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegi-
dos en cada caso con independencia entre sí entre el
grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄.

10 3. Compuestos sustituidos según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizados porque

R⁴ significa H; metilo; etilo; n-propilo; o iso-propilo;

A significa N o CR^{5b};

R^{5a} significa H o CH₃, con preferencia H, si A significa N;

15 o R^{5a} significa H o CH₃, con preferencia H, si A significa
CR^{5b},

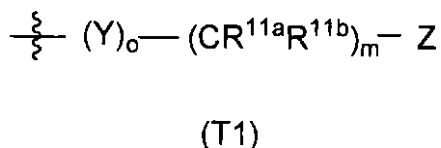
en el que R^{5b} significa H; o alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir; o significa fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CF₃, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y alquilo C₁₋₄,

25 o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independen-

2002

cia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br; I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄.

4. Compuestos sustituidos según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque
 5 R¹ significa la estructura parcial (T1)



en la que

Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,
 10 en el que R¹² significa H; alquilo C₁₋₈ o S(=O)₂-alquilo C₁₋₈, dicho alquilo C₁₋₈ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre
 15 el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂;
 o significa el número 0 ó 1,
 R^{11a} y R^{11b} en cada caso con independencia entre sí significan
 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; NH₂; alquilo C₁₋₄,
 20 O-alquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en

980215

cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₄, OH y OCF₃;
con la condición de que si R^{11a} y R^{11b} están unidos al mismo átomo de carbono, solo uno de los sustituyentes R^{11a} y
5 R^{11b} pueda significar OH; OCF₃; NH₂; O-alquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄ o N(alquilo C₁₋₄)₂;
m significa el número 0, 1, 2, 3 ó 4;
Z significa alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces
10 por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀ o heterociclilo¹,
15 en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y
20 tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; arilo o heteroarilo, en
25 cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces

000216

por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH.

5. Compuestos sustituidos según la reivindicación 4, caracterizados porque

15 Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,
en el que R¹² significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; S(=O)₂-metilo; S(=O)₂-etilo;

o significa el número 0 ó 1;

20 R^{11a} y R^{11b} en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; CH₂CF₃; OH; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; NH₂; NH-metilo; N(metilo)₂; NH-etilo; N(etilo)₂; o
25 N(metilo)(etilo);

con la condición de que si R^{11a} y R^{11b} están unidos al mismo átomo de carbono, solo uno de los sustituyentes R^{11a} y R^{11b} pueda significar OH; OCF₃; O-metilo; O-etilo;

O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; NH₂; NH-metilo; N(metilo)₂;
NH-etilo; N(etilo)₂; o N(metilo)(etilo);

m significa el número 0, 1 ó 2;

Z significa alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o
5 lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces
por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con
independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl,
Br, I, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH y CF₃; feni-
lo, naftilo, furilo, piridilo o tienilo, en cada caso
10 sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o
varios sustituyentes elegidos en cada caso con indepen-
dencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I,
CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂,
NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈,
15 SCF₃, bencilo y fenilo, dichos bencilo y fenilo pueden
estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o va-
rias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con
independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl,
Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃,
20 NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄
y SCF₃; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀ o heterociclilo¹, en cada caso
saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o
varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en
cada caso con independencia entre sí entre el grupo for-
25 mado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, al-
quilo C₁₋₄, CF₃, bencilo, fenilo y piridilo, dichos benci-
lo, fenilo y piridilo pueden estar en cada caso sin sus-
tituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios

sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃.

- 5 6. Compuestos sustituidos según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizados porque
- R² significa H; F; Cl; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; alquilo C₁₋₁₀, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una
- 10 o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋
- 15 4)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo for-
- 20 mado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias ve-
- 25 ces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH, CF₃; o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo unido mediante un en-

garce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, C(=O)-OH y CF₃, en los que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o más veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, dichos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH; o arilo o heteroarilo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH,

000220

alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH, CF₃, NH₂,
NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈,
SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, di-
chos bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar en
5 cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces
por uno o varios sustituyentes elegidos con independen-
cia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I,
NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₄, C(=O)-OH,
CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SH, S-alquilo
10 C₁₋₄, SCF₃ y S(=O)₂OH, en los que la cadena alquilo puede
ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insatu-
rada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por
uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con in-
dependencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl,
15 Br, I, OH, =O y O-alquilo C₁₋₄.

7. Compuestos sustituidos según una de las reivindica-
ciones 1-6, caracterizados porque

R⁶ y R¹⁰ se eligen en cada caso con independencia entre sí
entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OH;
20 OCF₃; SH; SCF₃; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ y NH-S(=O)₂-
alquilo C₁₋₄, dicho alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso
saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin susti-
tuir;

R⁷, R⁸ y R⁹ se eligen en cada caso con independencia entre sí
25 entre el grupo formado por H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃;
OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; alquilo C₁₋₄, alquilo
C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄,
NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄,
000221

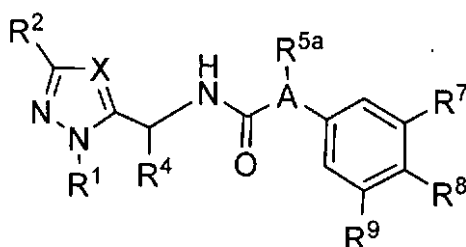
NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, S-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄,
SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, dicho alquilo
C₁₋₄ puede ser en cada caso saturado o insaturado, rami-
ficado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias
5 veces por uno o varios sustituyentes elegidos con inde-
pendencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br,
I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,
SH, S-alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃; cicloalquili-
lo C₃₋₁₀, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicli-
10 lo unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso
saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una o
varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con
independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl,
Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄,
15 CF₃, NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NH-S(=O)₂-
alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, SH, S-
alquilo C₁₋₄, S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que
eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o
lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida
20 una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegi-
dos en cada caso con independencia entre sí entre el
grupo formado por F, Cl, Br; I, OH y O-alquilo C₁₋₄;
fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-
C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-
25 piridilo, NH(piridilo) o fenilo o piridilo unido median-
te un engarce alquilo C₁₋₈, dichos fenilo, piridilo, fu-
rilo o tienilo están en cada caso sin sustituir o susti-
tuido una o varias veces por uno o varios sustituyentes.

000222

elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃, y en los que eventualmente la cadena alquilo puede ser ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir, sustituida una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y O-alquilo C₁₋₄.

8. Compuestos sustituidos según la reivindicación 7, caracterizados porque R⁶ y R¹⁰ significan H.

9. Compuestos sustituidos según una de las reivindicaciones 1-8, que tienen la fórmula general (If):



(If),

en la que

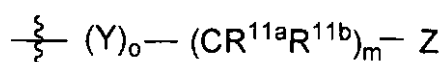
X significa CR³ o N,

en el que R³ significa H; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; o CF₃;

A significa N o CR^{5b};

R¹ significa la estructura parcial (T1)

000223



(T1)

en la que

Y significa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) o NR¹²,

5 en el que R¹² significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; S(=O)₂-metilo;

o significa el número 0 ó 1;

R^{11a} y R^{11b} significan en cada caso con independencia entre sí
10 H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo;

m significa el número 0, 1 ó 2;

Z significa alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces
15 por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo¹ C₃₋₁₀, saturado o insaturado, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 4-metil-piperazinilo, piperazinilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces
20 rios sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; fenilo o piridilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces
por uno o varios sustituyentes elegidos en cada caso con

000294

independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄, SCF₃;

- 5 R² significa H; F; I; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec-butilo; tert-butilo; ciclopropilo; ciclobutilo; fenilo, sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, I, CF₃ y OCF₃;
- 10 R⁴ significa H; metilo; etilo; n-propilo; o iso-propilo;
- R^{5a} significa H o CH₃, si A significa N; o significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; si A significa CR^{5b};
- 15 R^{5b} significa H; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; ciclopentilo; ciclohexilo; o fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por uno, dos o tres sustituyentes elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, I, CF₃ y OCF₃;
- 20 o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir,
- R⁷ y R⁹ en cada caso con independencia entre sí significan H; F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄; F; Cl; Br; I;
- 25 R⁸ significa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metilo); C(=O)-NH(etilo); C(=O)-N (metilo)₂; C(=O)-N(etilo)₂; alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sus-

000225

tituido una o dos veces por OH; NH-C(=O)-metilo; NH-C(=O)-etilo; CH₂-NH-S(=O)₂-metilo; CH₂-NH-S(=O)₂-etilo; NH-S(=O)₂-metilo; NH-S(=O)₂-etilo; S-metilo; S-etilo; S(=O)₂-metilo; S(=O)₂-etilo; S(=O)₂-NH-metilo; S(=O)₂-NH-etilo; S(=O)₂-N(metilo)₂; S(=O)₂-N(etilo)₂; CH₂-S(=O)₂-metilo; CH₂-S(=O)₂-etilo; O-alquilo C₁₋₄, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir; alquilo C₁₋₄-O-alquilo-O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀ unido mediante un engarce alquilo C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, sin sustituir, dicha cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o lineal, saturada o insaturada, sin sustituir; ciclopentilo; ciclohexilo; piperidinilo; piperazinilo; 4-metilpiperazinilo; morfolinilo; dioxidoisotiazolidinilo; fenilo, piridilo, furilo, tienilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, NH(fenilo), C(=O)-NH-piridilo, NH-C(=O)-piridilo, NH(piridilo), dichos fenilo, piridilo, tienilo o furilo están en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₄ y SCF₃.

10. Compuestos sustituidos según una de las reivindicaciones anteriores, elegidos entre el grupo

25 3 N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

4 (S)-N-((3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

000226

- 5 N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-
fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamidaM
- 6 (S)-N-((3-tert-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-
(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 5 7 N-((3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-
(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 8 (S)-N-((3-tert-butil-1-ciclohexenil-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 9 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-
10 fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 11 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-fluor-
fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 12 N-((3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-
fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15 13 N-((3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 14 N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15 (S)-N-((3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
20 metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 16 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 17 (S)-N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 25 18 N-((3-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-
propanamida;

000227

- 19 (E)-N-((3-tert-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 20 N-((3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-
5 metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 21 N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 22 (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-
10 propanamida;
- 23 (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 24 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
15 metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 25 (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 26 (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-
20 propanamida;
- 27 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;
- 25 28 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-metoxi-4-(metilsulfonamido)fenil)-propanamida;

000228

- 29 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3,5-difluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-
propanamida;
- 30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
5 metil)-2-(3,5-difluorfenil)propanamida;
- 31 2-(4-bromo-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(tri-
fluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 32 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
- 10 33 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-
propanamida;
- 34 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida;
- 15 35 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(2-fluorbifenil-4-il)propanamida;
- 36 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietyl)-3-fluorfenil)-
propanamida;
- 20 37 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorbenzamida;
- 38 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida;
- 39 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
25 il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluor-N-fenil-
benzamida;

000229

- 40 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorfenil)-benzamida;
- 41 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluormetil)-fenil)benzamida;
- 5 42 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)-benzamida;
- 10 43 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(trifluormetoxi)fenil)propanamida;
- 44 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida;
- 45 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida;
- 15 46 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)propanamida;
- 47 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)propanamida;
- 20 48 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)acetamida;
- 49 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 25 50 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida;
- 51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida;

000239

- 52 2-(4-amino-3,5-difluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 53 2-(4-acetamida-3-fluorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 5 54 N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamina)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorfenil)-benzamida;
- 55 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluor-
- 10 fenil]propanamida;
- 56 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluorfenil)-propanamida;
- 57 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(3,5-difluorfenil)urea;
- 15 58 1-(4-bromo-3-fluorfenil)-3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;
- 59 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
- 20 60 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-(difluormetoxi)fenil)urea;
- 61 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(3,5-difluor-4-metoxifenil)urea;
- 62 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)urea;
- 25 63 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)urea;

000231

- 64 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)urea;
- 65 4-(3-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)ureido)-N-(4-fluorfenil)benzamida;
- 5 66 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-fluor-
fenil)acetamida;
- 67 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-ciclohexil-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)-
10 fenil)acetamida;
- 68 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolil-
acetamida;
- 69 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
15 metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)propanamida;
- 70 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida;
- 71 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metiltio)fenil)propanamida;
- 20 72 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida;
- 73 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 74 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-
25 metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 75 N-[[5-tert-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-
il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;

000232

- 76 N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]-
triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-
fenil]-propionamida;
- 77 N-[(5-tert-butil-2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-
5 metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 78 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-
il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 10 79 N-[(5-tert-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-
metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 80 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piridin-3-
il-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-
15 propionamida;
- 81 N-[[5-tert-butil-2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-
il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-
propionamida;
- 82 N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-
20 pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-
fenil]-propionamida;
- 83 N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluormetil)-2H-
pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-
fenil]-propionamida;
- 25 84 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-
il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-
propionamida;

000233

- 85 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida;
- 86 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 87 N-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 88 4-[1-[[2-(dipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 89 4-[1-[[2-(Ddipropil-amino)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-N-piridin-2-il-benzamida;
- 90 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 91 2-[3-fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 92 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 93 2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 94 2-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-3-fluor-fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 95 2-(3-fluorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida;

000234

- 96 2-fluor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-benzamida;
- 97 2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-N-[[2-[(4-fluor-fenil)-metil-metil-amino]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 5
- 98 N-[[5-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 99 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-propionamida;
- 10
- 100 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 101 N-[[2-butoxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 15
- 102 N-[(2-butoxi-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 103 N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 20
- 104 N-[[2-ciclopentiloxi-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 105 2-(3-fluorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)-metoxi]-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-acetamida;
- 25
- 107 N-[[2-(ciclohexilsulfanil)-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;

000235

- 108 N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 109 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanosulfonamido)-3-metoxi-fenil]-propionamida;
- 5 110 N-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 111 4-[1-[[2-ciclohexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 10 112 2-[3-fluor-4-(hidroximetil)-fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-propionamida;
- 113 4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-carbamoil]-etil]-2-fluor-benzamida;
- 114 N-[[5-tert-butil-2-(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-fluor-4-(metanosulfonamido)-fenil]-propionamida;
- 15 116 N-[[2-(bencenosulfonil)-5-tert-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-fluorfenil)-acetamida;
- 117 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)-2-metilpropanamida;
- 20 118 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopropancarboxamida;
- 119 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclobutancarboxamida;
- 25 120 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclopentancarboxamida;
- 121 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-fluorfenil)ciclohexancarboxamida;

000236

- 122 1-((3-tert-butil-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-
3-(3-fluorfenil)urea;
- 123 3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-1-(3-fluorfenil)-1-metilurea;
- 5 124 N-((1-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-
(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 125 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-
2-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)propanamida;
- 10 126 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-fluorfenil)urea;
- 127 N-((3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-
2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 128 N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-
15 il)metil)-2-(3-fluor-4-
(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 129 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-
2-ilmetilamino)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-
il)metil)propanamida;
- 20 130 N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 131 2-(3-fluorfenil)-N-((1-pentil-3-(trifluormetil)-1H-
pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 132 2-(3-fluorofenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-
25 (trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 133 N-((3-tert-butil-1-(2,2,2-trifluoretilamino)-1H-pirazol-
5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;

- 134 N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 135 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-fluorfenil)acetamida;
- 136 2-(3-fluorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 137 N-((1-ciclohexil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 138 2-(3-fluor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 139 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropilethinil)-3-fluorfenil)urea;
- 140 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)acetamida;
- 141 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(trifluorometil)fenil)propanamida;
- 142 N-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)propanamida;
- 143 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida;
- 144 1-((3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-fluor-4-morfolinifenil)urea;
- 145 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-fluor-4-(metilsulfonamid)fenil)-3-fenilpropanamida;

000238

146 N-(5-((2-(3-fluorfenil)acetamida)metil)-3-

(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida;

147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-

il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida;

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

10 11. Medicamentos que contienen por lo menos un compuesto sustituido según una de las reivindicaciones de 1 a 10, en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles así como eventualmente aditivos y/o
15 adyuvantes idóneos y/o eventualmente otros principios activos.

12. Uso por lo menos de un compuesto sustituido según una de las reivindicaciones de 1 a 10 en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, del compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles
20 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades elegidas entre el grupo formado por el dolor, con preferencia el dolor elegido
25 entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y el dolor articular; la hiperalgesia; la alodinia; la causalgia; la migraña; las depresiones; el dolor neuropático; las lesiones nerviosas; las enfer-

000239

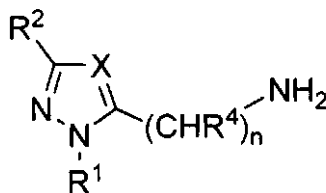
medades neurodegenerativas, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; las disfunciones cognitivas, con preferencia los
5 estados de deficiencia cognitiva, con preferencia especial los trastornos de memoria; la epilepsia; las enfermedades de las vías respiratorias, elegidas con preferencia entre el grupo formado por el asma, la bronquitis y la inflamación pulmonar; la tos; la incontinencia urinaria; la vejiga hiper-
10 activa (overactive bladder, OAB); las enfermedades y/o lesiones del tracto gastrointestinal; las úlceras de duodeno; las úlceras de estómago; el síndrome del intestino irritable; la apoplejía cerebral; las irritaciones de los ojos; las irritaciones cutáneas; las enfermedades neuróticas de la piel; las
15 enfermedades alérgicas de la piel; la psoriasis; el vitíligo; el herpes simple; las inflamaciones, con preferencia las inflamaciones del intestino, de los ojos, de la vejiga, de la piel o de la mucosa nasal; la diarrea; el prurito; la osteoporosis; la artritis; la osteoartritis; las enfermedades
20 reumáticas; los trastornos de ingestión de comida, elegidos con preferencia entre el grupo formado por la bulimia, la caquexia, la anorexia y la obesidad; la dependencia de medicamentos; el abuso de medicamentos; el síndrome de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; el desarrollo de
25 tolerancia a medicamentos, con preferencia a los opioides naturales o sintéticos; la adicción a las drogas; el abuso de las drogas; el síndrome de abstinencia en caso de adicción a las drogas; la adicción al alcohol; el abuso del alcohol y el

000240

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

13. Un compuesto sustituido según una de las reivindicaciones 1-10, para el tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades según la reivindicación 13.

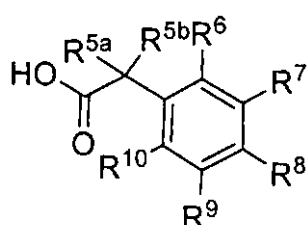
14. Procedimiento para la obtención de un compuesto según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se hace reaccionar por lo menos un compuesto de la fórmula general (II)



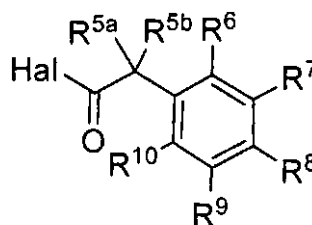
(II)

000241

en la que X, R¹, R², R⁴ y n tienen uno de los significados definidos en las reivindicaciones anteriores, en un medio de reacción, eventualmente en presencia por lo menos un reactivo adecuado de condensación, eventualmente en presencia por lo
5 menos de una base, con un compuesto de la fórmula general (III) o (IV),

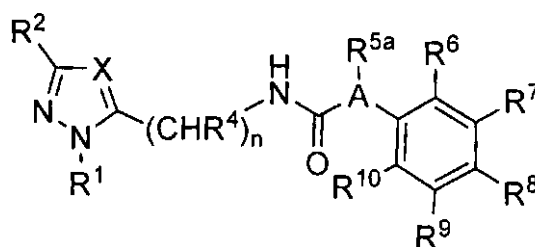


(III)



(IV)

en las que Hal significa halógeno, con preferencia Br o Cl y
10 en cada caso R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen uno de los significados definidos en una o varias de las reivindicaciones anteriores, en un medio de reacción, eventualmente en presencia por lo menos de un reactivo apropiado de condensación, eventualmente en presencia por lo menos de una base,
15 para formar un compuesto de la fórmula general (I),

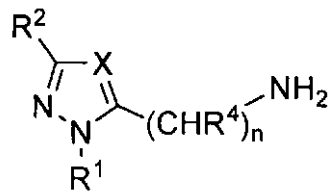


(I),

en la que A significa CR^{5b} y X, R¹, R², R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y n tienen el significado definido en una o varias de
20 las reivindicaciones anteriores;

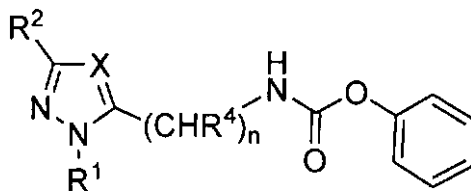
000242

o porque se hace reaccionar por lo menos un compuesto de la fórmula general (II),



(II)

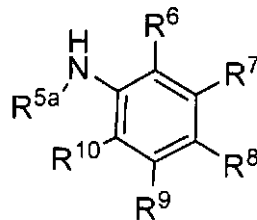
5 en la que X, R¹, R², R⁴ y n tienen el significado definido en una o varias de las reivindicaciones anteriores, para obtener el compuesto de la fórmula general (V)



(V),

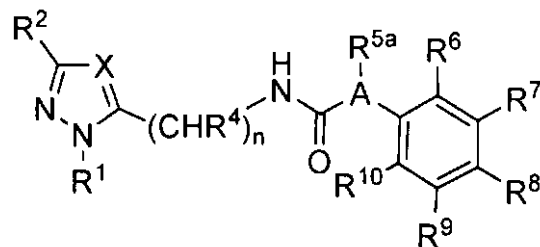
10 en la que X, R¹, R², R⁴, y n tienen el significado definido en una o varias de las reivindicaciones anteriores, en un medio de reacción, en presencia de cloroformiato de fenilo, eventualmente en presencia por lo menos de una base y/o de un reactivo de condensación, y este se purifica eventualmente
15 y/o se aísla, y un compuesto de la fórmula general (V) con un compuesto de la fórmula general (VI),

000243



(VI)

en la que R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tiene el significado definido en una o en varias de las reivindicaciones anteriores, en un
 5 medio de reacción, eventualmente en presencia por lo menos de un reactivo de condensación apropiado, eventualmente en presencia por lo menos una base para obtener compuesto de la fórmula general (I),



(I),

10

en la que A significa N y X, R¹, R², R⁴, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ y n tienen el significado definido en una o en varias de las reivindicaciones anteriores.

000244

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/127856 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 231/12 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/002786

(22) International Filing Date:

6 May 2010 (06.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09006237.3 7 May 2009 (07.05.2009) EP
61/176,284 7 May 2009 (07.05.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FRANK, Robert
[DE/DE]; Luisenstrasse 28, 52070 Aachen (DE).
BAHRENBURG, Gregor [DE/DE]; Auf Aderich 38,
52156 Monschau-Konzeln (DE). CHRISTOPH, Thomas
[DE/DE]; Schilderstrasse 42, 52080 Aachen (DE).
SCHIENE, Klaus [DE/DE]; Schaan 51, 41363 Jüchen
(DE). DE VRY, Jean [BE/DE]; Mühlenrötschen 40,
52223 Stolberg (DE). DAMANN, Nils [DE/DE]; Venloer
Strasse 263, 50823 Köln (DE). FROMMANN, Sven [DE/
DE]; Frankenberger Strasse 8, 52066 Aachen (DE).
LESCH, Bernhard [DE/DE]; Dr. Josef-Lamby Strasse 6,
52078 Aachen (DE). LEE, Jeewoo [KR/KR]; Building
20, room 402, College of Pharmacy, Seoul National Uni-

versity, Shinlim-Dong, Kwanak-Ku, Seoul 151-742 (KR).
KIM, Yong-Soo [KR/KR]; 856 Bukbu-dong, Yangsan,
Gyengnam (KR). KIM, Myeon-Seop [KR/KR]; 1330
(2/3) Gonggi-ri, Buk-myeon, Yeongwol-gun, Gangwon-do
(KR).

(74) Agents: BROSCHE, Oliver et al.; Kutzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Cologne (DE).

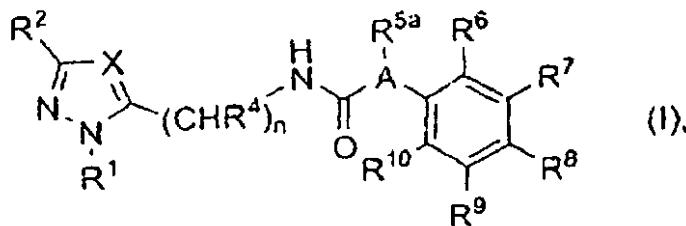
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, 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).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLUREAS AND PHENYLAMIDES AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS



(I).

000245

(57) Abstract: The invention relates to substituted phenylureas and phenylamides of formula (I), to processes for the preparation thereof, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to the use of these compounds for preparing pharmaceutical compositions.

WO 2010/127856 A1

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

Fecha: 2011-10-07 15:06:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

☐ 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 INVENCION 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 ☐