Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

QF

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-1964

54. **TÍTULO** PIRAZOLINAS COMO ANTAGONISTAS DE PAR-1 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOCIRCULATORIAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/4155, A61P9/00, C07D403/04, 409/14, 403/14, 401/14, 413/04, 417/04, 403/14, 401/04, 417/14, 413/14, A61P7/02

71. **SOLICITANTE** BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019. DE USAQUÉN

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 01/03/06

SS

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06001964 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2006-01-11 16:38:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2006-02-15

PCT

15-02-2006 **ENTRADA EN FASE NA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 06001964 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2006-01-11 16:38:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC

SOLICITUD DE:

(1) ☒ Patente de Invención. ☐ Patent
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG** sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: Leverkusen- 51368 República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen República Federal de Alemania	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ____ Número ____
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ____ Número 438.019 T.P 31.929

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

1. **Swen ALLERHEILIGEN**
Beckumsfeld 4,
Essen-45259
República Federal de Alemania

2. **Dirk BROHM**
Attenbergstr. 9,
Herdecke- 58313
República Federal de Alemania

3. **Nicole DIEDRICHS**
Laurentiusstr. 12,
Wuppertal- 42103
República Federal de Alemania

4. **Britta-Nicole FRÖHLEN**
Ophovener Str. 59,
Leverkusen- 51375
República Federal de Alemania

5. **Christoph GERDES**
Christian-Hess-Str. 81,
Leverkusen- 51373
República Federal de Alemania

6. **Mark Jean GNOTH**
Am Hang 53,
Mettmann- 40822
República Federal de Alemania

7. **Heike HECKROTH**
August-Jung-Weg 34,
Wuppertal- 42113
República Federal de Alemania

8. **Walter HÜBSCH**
Wildsteig 22,
Wuppertal- 42113
República Federal de Alemania

9. **Elisabeth PERZBORN**
Am Tescher Busch 13,
Wuppertal- 42327
República Federal de Alemania

10. **Elke STAHL**
Reuterstr. 124,
Bergisch Gladbach- 51467
República Federal de Alemania

11. **Verena VÖHRINGER**
Am Hochsitz 17,
Wuppertal- 42113
República Federal de Alemania

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/007227 Fecha: 2 de Julio 2004
Publicación Internacional No. WO2005/007157 A1 Fecha: 27 de Enero 2005

(6) **Título (54)**
PIRAZOLINAS COM ANTAGONISTAS DE PAR-1 PARA EL TRATAMIENT DE ENFERMEDADES CARDIOCIRCULATORIAS

(7) **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4155, A61P9/00, C07D403/04, 409/14, 405/14, 401/14, 413/04, 417/04, 403/14, 401/04, 417/14, 413/14, A61P7/02.

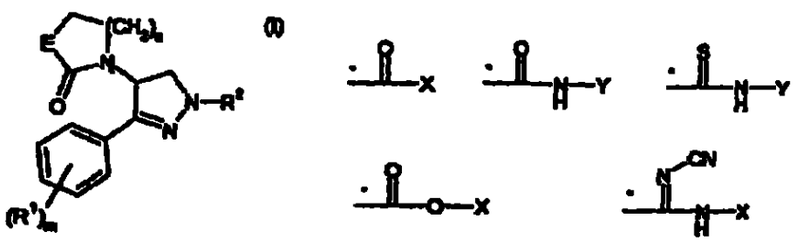
(8) Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	15 de Julio 2003	103 31 951.4
	DE	4 de Marzo 2004	10 2004 010 545

(9) **Comprobante de pago No.:** 06-264 **Fecha:** 3 de Enero 2006

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/007157 A1

   Descripción:

   Páginas 158 en el idioma original

   Páginas 181 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 12

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒Extracto de publicación.

5790 5

Colo 14033-841-021-4

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Januar 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/007157 A1

not SK

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 31/4155, A61P 9/00, C07D 403/04, 409/14, 405/14, 401/14, 413/04, 417/04, 403/14, 401/04, 417/14, 413/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007227

(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 2004 (02.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 31 951.4 15. Juli 2003 (15.07.2003) DE
10 2004 010 545 4. März 2004 (04.03.2004) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ALLERHEILIGEN, Swen [DE/DE]; Beckumsfeld 4, 45259 Essen (DE); BROHM, Dirk [DE/DE]; Attenbergstr. 9, 58313 Herdecke (DE); DIEDRICHS, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE); FRÖHLEN, Britta-Nicole [DE/DE]; Ophovener Str. 59, 51375 Leverkusen (DE); GERDES, Christoph [DE/DE]; Christian-Hess-Str. 81, 51373 Leverkusen (DE); GNOTH, Mark, Jean [DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE); HECKROTH, Heike [DE/DE]; August-Jung-Weg 34, 42113 Wuppertal (DE); HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE); PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE); STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach (DE); VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

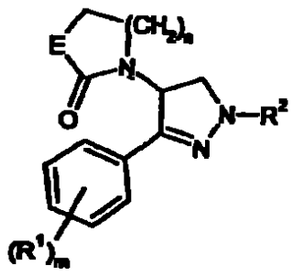
(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,

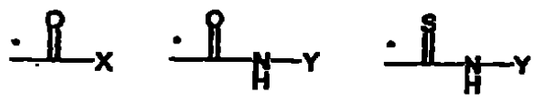
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

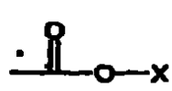
(54) Title: PYRAZOLINES AS PAR-1 ANTAGONISTS FOR TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

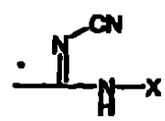
(54) Bezeichnung: PYRAZOLINE ALS PAR-1-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN



(I)







(II)

(57) Abstract: The invention relates to pyrazolines of formula (I), where E = methylene, NH, O or S and R^2 = a group of formula (II), methods for the production and use thereof for the production of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular, cardiovascular diseases, such as thromboembolitic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Pyrazoline der Formel (I) in welcher E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht, R^2 für eine Gruppe der Formel (II) steht, und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

LeA 36625

WO 2005/007157 A1

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA. 8 – COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

14033
11348

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent application No. 05.029.757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero: y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken over by the principal, the first or second alternate declaring on each and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above-named attorneys at law so that they may undertake the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

LeA 36242-CO

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de o, variedades vegetales y denominaciones de origen; su ación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación taria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las nes de competencia desleal, protección del consumidor, siciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, lidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la otección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, nales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, *puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir* los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

_____

por/by _____

_____

Firma/Signature

CONSUL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ENE 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(*name of legal representative*)
Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(*position*)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

51368 Leverkusen,
Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (*City*) , (*Country*)
Leverkusen, Germany
On (*Date*) 6. July 2005

KLAUS STRIEWSKI NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO SEXTO [illegible] VINCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TENIDO A LA VISTA
05 ENE 2006
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

URNr. 1085/2005

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

- bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.

Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ENE 200

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

Der Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln 6. am 12.07.2005

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel 10. Unterschrift

Callebe

Der Präsident des Landgerichts Köln

05 ENE 2006

Kostenberechnung
§§ 141, 154 KostO.

Wert: EUR 3.000,-

Geb. §§ 32, 45 (1)	EUR	10,-
Geb. §§ 53	EUR	27,-
Pd. 150	EUR	53,-
Umsatzsteuer		
§ 151a, 16	% EUR	5,28
	Zus. EUR	35,28

gez.: Striewski, Notar

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **BAYER HEALTHCARE AG** EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los declaraciones anteriores

Después de examinar el registro comercial del Juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO

05 JUL 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Eduardo Calado N.
Traductor Oficial
Res. 541 Febrero de 1976

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 25 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO HENDEZ
BARRIOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

13711 Colombia

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ENE 2006

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA QUE APARECE EN EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO POR [illegible]
05 ENE 2006
JUAN MANUEL BO[illegible]RO MEDINA
NOTA[illegible]

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el **notario Klaus Striewski**

3. Actuando en calidad de **notario**

4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski, notario en Leverkusen**

Certificado

5. en Colonia 6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia Fdo.: firma ilegible

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski

Cotejado

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ENE 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA FIRMA(S) DE

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 25 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARRIOS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ENE 2006

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

PYRAZOLINE ALS PAR-1-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Pyrazolinen als Arzneimittel, neue Pyrazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen.

Thrombozyten (Blutplättchen) sind ein wesentlicher Faktor sowohl in der physiologischen Blutstillung (Hämostase) als auch bei thromboembolischen Erkrankungen. Insbesondere im arteriellen System kommt Thrombozyten eine zentrale Bedeutung in der komplexen Interaktion zwischen Blutkomponenten und Gefäßwand zu. Unerwünschte Thrombozytenaktivierung kann durch Bildung plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Einer der potentesten Plättchenaktivatoren ist die Gerinnungsprotease Thrombin, die an verletzten Blutgefäßwänden gebildet wird und neben der Fibrinbildung zur Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen und mesenchymalen Zellen führt (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, *Cell* 1991, *64*, 1057-1068). An Thrombozyten in vitro und in Tiermodellen hemmen Thrombin-Inhibitoren die Plättchenaggregation bzw. die Bildung plättchenreicher Thromben. Beim Menschen können arterielle Thrombosen erfolgreich mit Inhibitoren der Thrombozytenfunktion sowie Thrombin-Inhibitoren behandelt werden (Bhatt DL, Topol EJ, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, *2*, 15-28). Deshalb besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Antagonisten der Thrombinwirkung auf Blutplättchen die Bildung von Thromben und das Auftreten von klinischen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall vermindern. Weitere zelluläre Thrombinwirkungen, z.B. auf Gefäßendothel- und -glattmuskelzellen, Leukozyten und Fibroblasten, sind möglicherweise für entzündliche und proliferative Erkrankungen verantwortlich.

Die zellulären Effekte von Thrombin werden zumindest teilweise über eine Familie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (Protease Activated Receptors, PARs) vermittelt, deren Prototyp der PAR-1-Rezepor darstellt. PAR-1 wird durch Bindung von Thrombin und proteolytische Spaltung seines extrazellulär liegenden N-Terminus aktiviert. Durch die Proteolyse wird ein neuer N-Terminus mit der Aminosäurensequenz SFLLRN... freigelegt, der als Agonist („Tethered Ligand") zur intramolekularen Rezeptoraktivierung und Übertragung intrazellulärer Signale führt. Von der Tethered-Ligand Sequenz abgeleitete Peptide können als Agonisten des Rezeptors eingesetzt werden und führen auf Thrombozyten zur Aktivierung und Aggregation.

Antikörper und andere selektive PAR-1-Antagonisten hemmen die Thrombin-induzierte Aggregation von Thrombozyten in vitro bei niedrigen bis mittleren Thrombinkonzentrationen (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, *J. Clin. Invest.* 1999, *103*, 879-887). Ein weiterer Thrombinrezeptor mit möglicher Bedeutung für die Pathophysiologie thrombotischer Prozesse, PAR-4, wurde auf humanen und tierischen Thrombozyten identifiziert. In experimentellen Thrombosen an Tieren mit einem dem Menschen vergleichbaren PAR-Expressionsmuster reduzieren PAR-1-Antagonisten die Bildung plättchenreicher Thromben (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, *304*, 855-861).

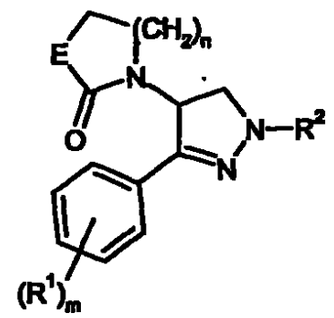
In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Substanzen auf ihre plättchenfunktionshemmende Wirkung geprüft. In der Praxis haben sich nur wenige Plättchenfunktionshemmer bewährt. Es besteht daher ein Bedarf an Pharmazeutika, die spezifisch eine gesteigerte Plättchenreaktion hemmen ohne das Blutungsrisiko erheblich zu erhöhen und damit das Risiko von thromboembolischen Komplikationen vermindern. Im Gegensatz zur Inhibition der Proteaseaktivität von Thrombin mit direkten Thrombin-Inhibitoren sollte eine Blockade des PAR-1 zur Hemmung der Thrombozytenaktivierung ohne Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes führen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue PAR-1-Antagonisten zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

EP-A 466 408, EP-A 438 690, EP-A 532 918 und WO 93/24463 beschreiben strukturell ähnliche Pyrazolin-Derivate und ihre Verwendung als Pestizide.

WO 02/00651 beschreibt Pyrazolin-Derivate als Faktor Xa-Inhibitoren zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

B für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

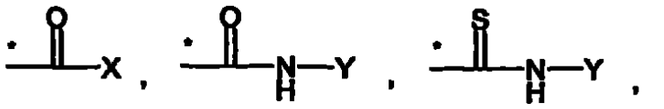
n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder $-NH(C=O)OR^9$ steht,

wobei

R^9 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_3-C_7)-Cycloalkylmethyl oder (C_6-C_{10})-Arylmethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel





steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für R^3 oder (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^5 für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^6 für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^7 für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegenden Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische

Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

Alkylen steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit in der Regel 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, *n*-Pentoxy und *n*-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, *n*-Pentylamino, *n*-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino. C_1-C_3-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl, *n*-Pentoxycarbonyl und *n*-Hexoxycarbonyl.

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert*-Butylaminocarbonyl, *n*-Pentylaminocarbonyl, *n*-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*tert*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino-carbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C_1-C_3-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, *n*-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, *tert*-Butylcarbonyl, *n*-Pentylcarbonyl und *n*-Hexylcarbonyl.

Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, *n*-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, *tert*-Butylcarbonyloxy, *n*-Pentylcarbonyloxy und *n*-Hexylcarbonyloxy.

Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, *n*-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, *tert*-Butylcarbonylamino, *n*-Pentylcarbonylamino und *n*-Hexylcarbonylamino.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, *tert*-Butylsulfonyl, *n*-Pentylsulfonyl und *n*-Hexylsulfonyl.

Cycloalkyl steht für eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Norbornyl.

Aryl per se und "Aryl" in Aryloxy und Arylcarbonylamino steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenyloxy und Naphtyloxy.

Arylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonylamino und Naphtylcarbonylamino.

Heteroaryl steht für einen aromatischen mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Heterocyclyl steht für einen gegebenenfalls benzokondensierten, mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 3 bis 10, vorzugsweise 5 bis 10, insbesondere 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO_2. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydro-thienyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90% verstanden wird (> 90% ee).

Wenn Reste in den Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

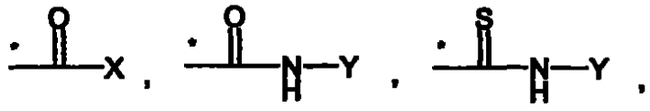
n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder –NH(C=O)OR^9 steht,

wobei

R^9 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_3-C_7)-Cycloalkylmethyl oder (C_6-C_{10})-Arylmethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel





steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^5 für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^6 für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^7 für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

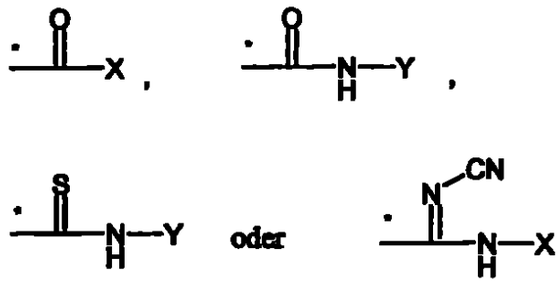
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_4)-Alkylen-R^4 steht,

Y für (C_1-C_4)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen,

Cyano, Nitro, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl,

R^5 für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl steht,

R^6 für (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^8 für (C_1-C_4)-Alkyl oder gegebenenfalls mit (C_1-C_4)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

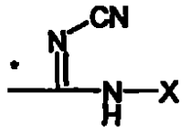
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_4)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_3-C_6)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, $-OR^5$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^5 für gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^8 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

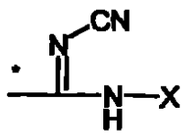
E für Methylen steht,

m für 1 steht,

n für 1 steht,

R^1 für Halogen steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_3-C_6)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

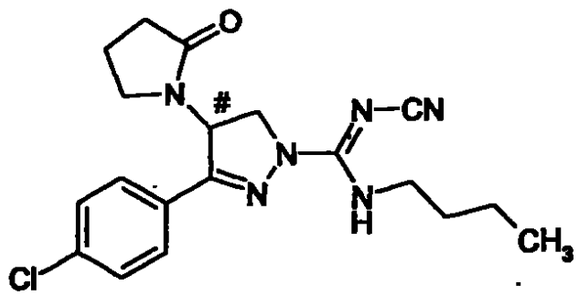
R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl oder -OR^5 steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

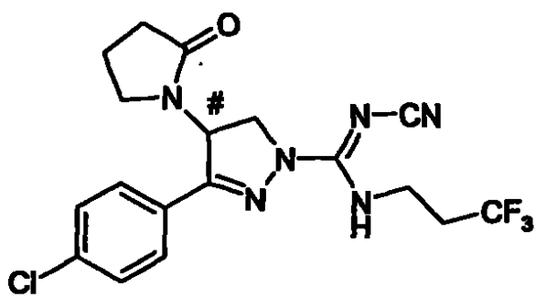
R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Insbesondere bevorzugt ist die Verbindung *N*-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



Insbesondere bevorzugt ist ebenfalls dieVerbindung 3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(3,3,3-trifluorpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

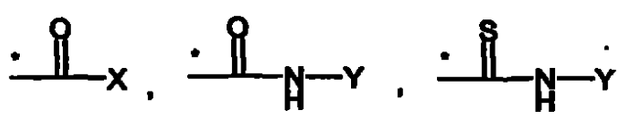
E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel





steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_2)-Alkylen-R^4 steht,

Y für R^3 oder (C_1-C_2)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_6-C_{10})-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

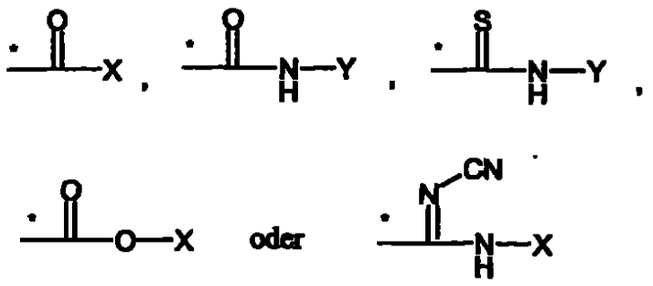
E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkylen-R^4 steht,

Y für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, $(C_6\text{-}C_{10})$-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl,

Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_6-C_{10})-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

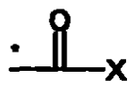
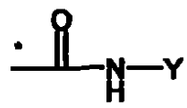
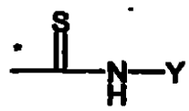
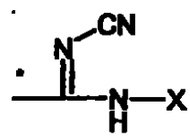
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl oder Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel


,

,

oder


steht,

wobei

* . für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

Y für (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, Naphthyl, Phenyloxy, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_5-C_8)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_8)-Alkoxy, (C_1-C_8)-Alkylamino, (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls mit (C_1-C_8)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonylamino oder (C_1-C_8)-Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl,

Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

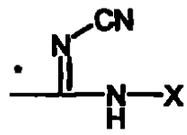
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0 oder 1 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_3-C_6)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_4)-Alkoxy oder (C_1-C_4)-Alkylamino steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

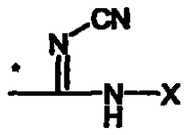
E für Methylen steht,

m für 1 steht,

n für 1 steht,

R^1 für Halogen steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_3-C_6)-Cycloalkyl steht,

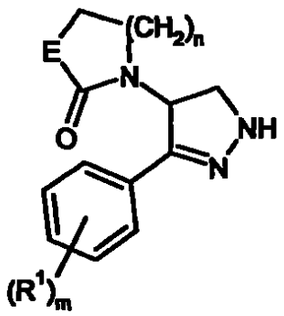
wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



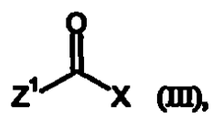
(II),

in welcher

R^1, E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



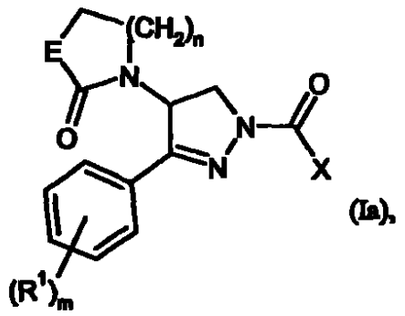
(III),

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Z^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel



(Ia),

in welcher

R^1, E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

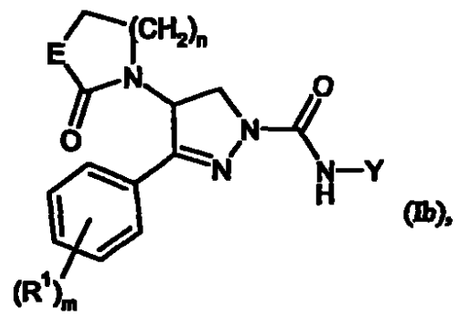
[B] mit Verbindungen der Formel

Y—NCO (IV),

in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



(Ib),

in welcher

R^1, E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

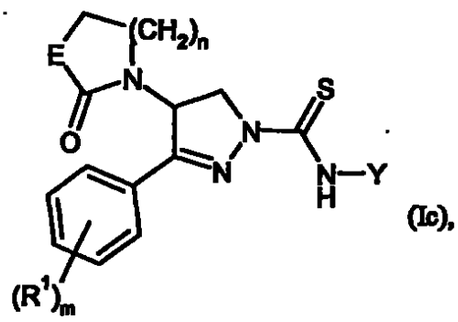
[C] mit Verbindungen der Formel

Y—NCS (V),

in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



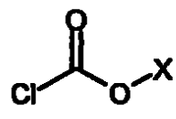
(Ic),

in welcher

R^1, E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

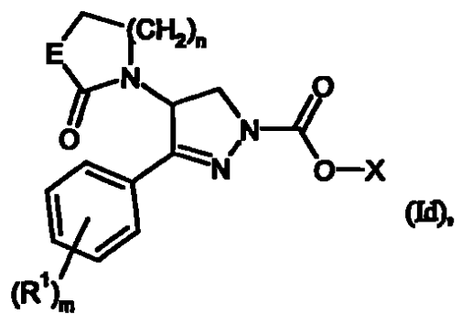


(VI),

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



(Id),

in welcher

R^1, E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

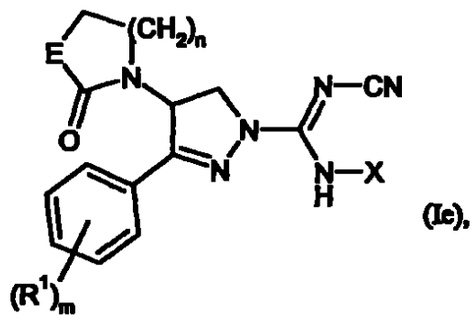
[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel

$$X—NH_2 \quad (VII),$$

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



(Ie),

in welcher

R^1, E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die allgemeine Formel (I) umfasst die Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie).

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Halogen), Verfahren [B], Verfahren [C] und Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Hydroxy) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N,'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, Pyridin, oder Mischungen der Basen, bevorzugt ist eine Mischung aus 4-Dimethylaminopyridin und *N*-Methylmorpholin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), 4-Dimethylaminopyridin und *N*-Methylmorpholin durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe

wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Essigsäureethylester, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung gemäß Verfahren [E] erfolgt vorzugsweise in zwei Stufen:

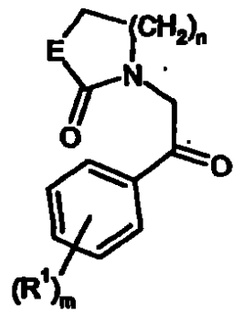
Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist *iso*-Propanol.

Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



(VIII),

in welcher

R^1, E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst mit Formaldehyd und anschließend mit Hydrazinhydrat umgesetzt werden.

Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

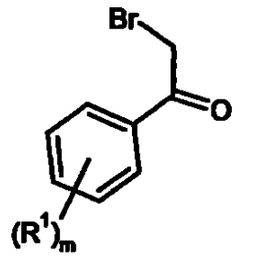
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

Basen sind beispielsweise organische Basen wie Aminbasen, z.B. Piperidin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU, bevorzugt ist Piperidin.

Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

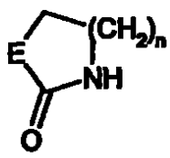


(IX),

in welcher

R^1 und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



(X),

in welcher

E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

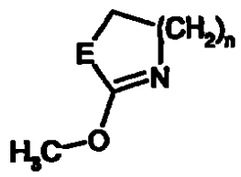
umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls unter Zusatz von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, oder andere Lösungsmittel wie Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, Pyridin oder DBU, bevorzugt ist Natriumhydrid.

In einem alternativen Verfahren können unter denselben Reaktionsbedingungen auch anstelle von Verbindungen der Formel (X) Verbindungen der Formel



(XI),

in welcher

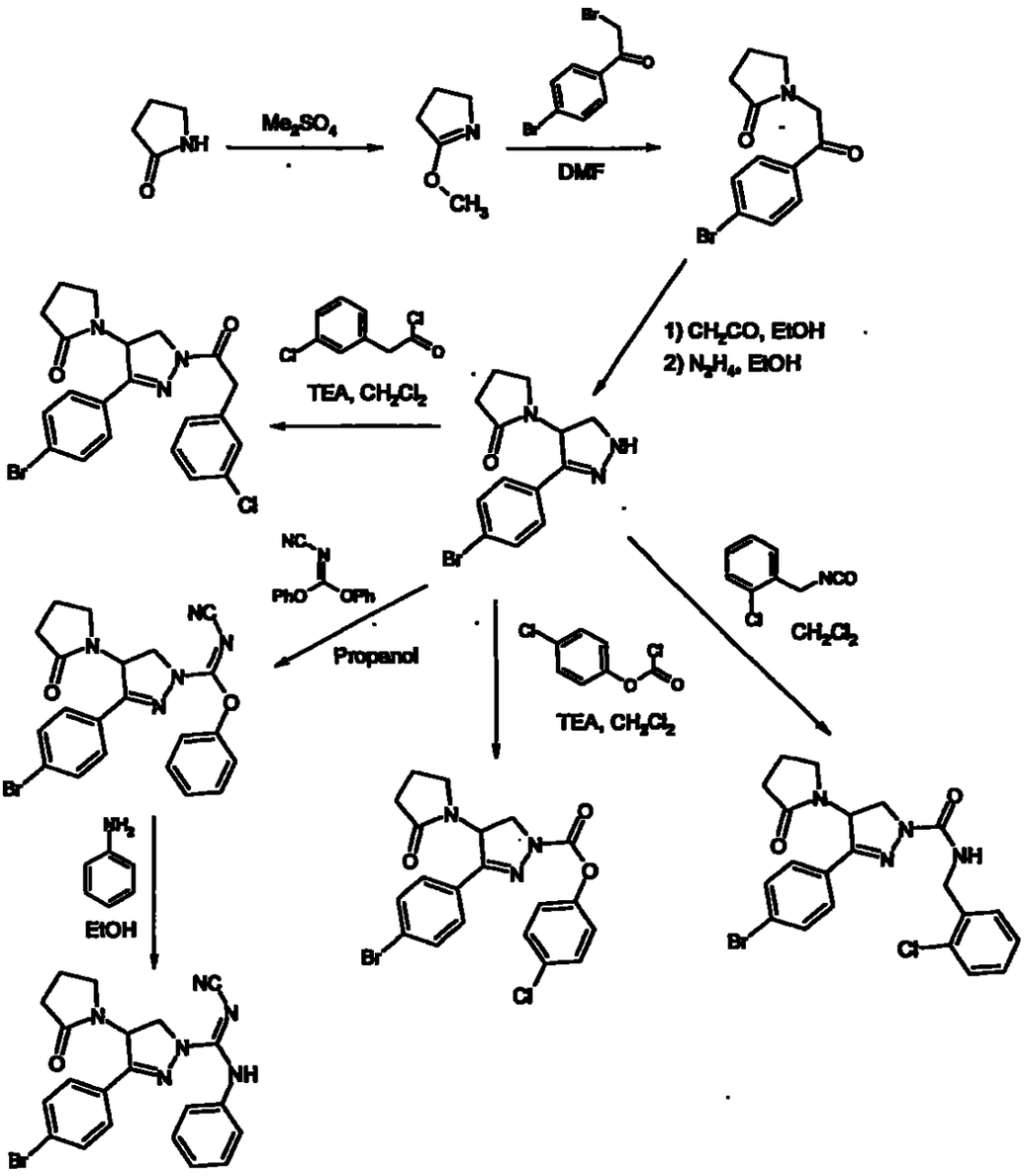
E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX) und (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) kann durch folgendes Syntheseschemat verdeutlicht werden.

Schema 1:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Es handelt sich dabei um PAR-1-Antagonisten.

Sie eigenen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise Herz-

Kreislauf Erkrankungen, beispielsweise thromboembolischen Erkrankungen und/oder thrombotischen Komplikationen.

Hierzu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Herzinfarkt, stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, wie z.B. thrombotischer Hirnschlag und thromboembolischer Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, Reokklusion und Restenose nach Koronarinterventionen (Reokklusion und Restenose nach percutanen Koronarinterventionen, Reokklusion und Restenose nach koronaren Bypassoperationen), disseminierte intravasale Gerinnung, tiefe Venenthrombosen und Thromboembolie.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Unterstützung von thrombolytischer Therapie, zur Beeinflussung der Wundheilung, bei der Vorbeugung und Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, wie z.B. Restenose, koronaren Herzkrankheiten, cerebralen Ischämien und peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, von Herzinsuffizienz, von Bluthochdruck, von entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Asthma, entzündlichen Lungenerkrankungen, Glomerulonephritis, entzündlichen Darmerkrankungen und rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, von degenerativen Erkrankungen, wie z.B. neurodegenerativen Erkrankungen und Osteoporose und von neoplastischen Erkrankungen, wie z.B. Krebs.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

Der Wirkstoff, die erfindungsgemäße Verbindung, kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder, Stents oder Implantate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nicht-

toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) **Beispiele**

Abkürzungen:

Boc	*tert*-Butoxycarbonyl
$CDCl_3$	Deuterochloroform
CO_2	Kohlendioxid
d	Tag
DIEA	*N,N*-Diisopropylethylamin
DMAP	4-*N,N*-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	*N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H_2O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	Konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min.	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMM	*N*-Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

HPLC und LC-MS Methoden:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent A: 5ml $HClO_4$/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 6.5min 90%B; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%B → 4.5min 90%B; Ofen: 50°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Watera2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 95%A → 1.8 min 25%A → 1.9 min 10%A → 2.0 min 5%A → 3.2 min 5%A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5ml $HClO_4$/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 15min 90%B; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (GC-MS): Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30m x 250µm x 0.25µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 8 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10µm, 350x30mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: *tert*-Butylmethylether/Essigsäureethylester 90/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 9 (HPLC): Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: *tert*-Butylmethylether/Essigsäureethylester 40/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 10 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x20mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); *Iso*-Hexan /Essigsäureethylester 20/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 11 (HPLC): Analytische HPLC: Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); *Iso*-Hexan /Essigsäureethylester 3/7; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 12 (HPLC, Enantiomerentrennung): Säule: Chiralcel OD (250x20mm); Methanol/Isopropanol 1/1; Temperatur: 24°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 13 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 14 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 15 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 16 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (HPLC, Diastereomeren-/Enantiomerentrennung): Chiraler Selektor Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 55:45 (vol/vol); Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Methode 18 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Sektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 19 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 260 nm.

Methode 20 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 280 nm.

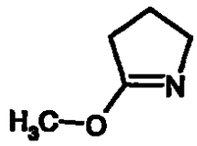
Methode 21 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Selektor Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 40:60 (vol/vol); Temperatur: 40°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Methode 22 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Selektor Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 50:50 (vol/vol); Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol



20 g (235 mmol) Pyrrolidin-2-on werden zu 22.2 ml (235 mmol) Dimethylsulfat gegeben und die erhaltene Mischung wird 16 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 200 ml ges. wässrige Kaliumcarbonat-Lösung gegeben und 30 min gerührt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird durch Destillation (70 mbar) gereinigt. Man erhält 10.2 g (44% d. Th.) des gewünschten Produktes.

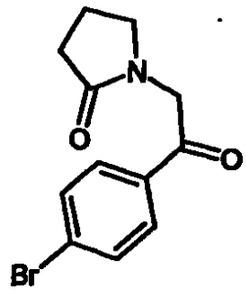
GC-MS (Methode 7): R_t = 2.57 min

MS (ESIpos): m/z = 99 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.95-2.12 (m, 2H), 2.46 (dd, 2H), 3.66 (tt, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

Beispiel II

1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



Eine Lösung von 26.4 g (94.9 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 90 ml DMF wird mit 11.3 g (114 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach

Eingengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 17.2 g (64% d. Th.) des gewünschten Produktes.

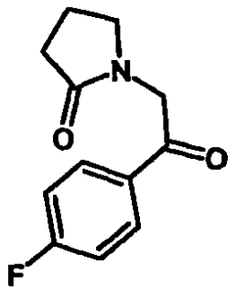
HPLC (Methode 1): R_t = 3.93 min

MS (ESIpos): m/z = 282 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.12 (dt, 2H), 2.47 (dd, 2H), 3.48 (dd, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.83 (d, 2H) ppm.

Beispiel III

1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



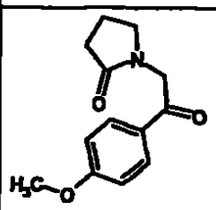
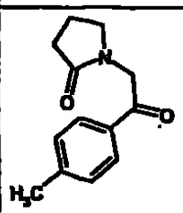
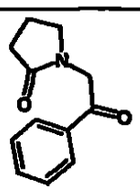
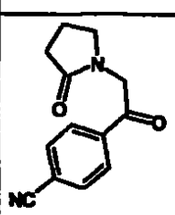
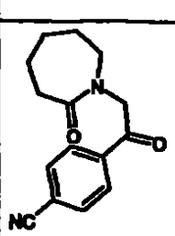
Eine Lösung von 4.00 g (18.4 mmol) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-ethanon in 15 ml DMF wird mit 2.19 g (22.1 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Eingengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 3.93 g (90% d. Th.) des gewünschten Produktes.

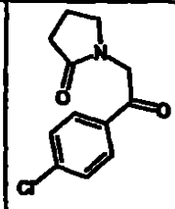
HPLC (Methode 1): R_t = 3.56 min

MS [DCI (NH_3)]: m/z = 222 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.93-2.07 (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 3.39 (dd, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.03-8.11 (d, 2H) ppm.

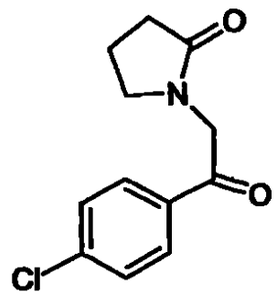
In Analogie zu Beispiel II werden die Verbindungen der Beispiele IV bis IX hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse DCI (NH_3)
IV		37%	3.53 (1)	251 $[M+NH_4]^+$
V		51%	3.77 (1)	235 $[M+NH_4]^+$
VI		74%	3.49 (1)	221 $[M+NH_4]^+$
VII		81%	3.40 (1)	246 $[M+NH_4]^+$
VIII	 Edukt: Caprolactim-methylether	63%	4.25 (1)	310 $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse DCI (NH_3)
IX		92%	3.81 (1)	255 $[M+NH_4]^+$

Herstellungsverfahren zu Beispiel IX

1-[2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-2-on



29.44 g (126.09 mmol) 4-Chlorphenacylbromid werden mit 15 g (151.31 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol in 100 ml Dimethylformamid über Nacht auf 50°C erwärmt. Anschließend wird die Lösung in 800 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 30 g (98% d. Th.) des Produktes erhalten.

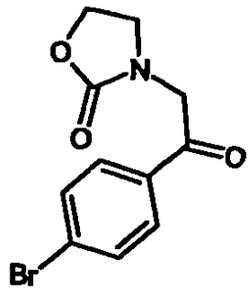
LC-MS (Methode 14): R_t = 1.65 min,

MS (ESIpos): m/z = 238 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.00 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.99 (d, 2H).

Beispiel X

3-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl]-1,3-oxazolidin-2-on



Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 3.6 ml THF wird mit 157 mg (1.80 mmol) 1,3-Oxazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es werden 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid sowie eine Lösung von 500 mg (1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 3.6 ml THF hinzugegeben und anschließend wird 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) aufgereinigt. Man erhält 49 mg (8% d. Th.) des gewünschten Produktes.

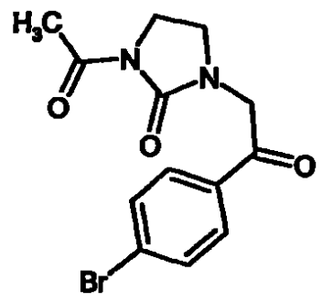
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.94$ min

MS [DCI (NH_3)]: m/z = 301 $(M+NH_4)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.55$ (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H) ppm.

Beispiel XI

1-Acetyl-3-[2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl]imidazolidin-2-on



Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 4 ml THF wird mit 230 mg (1.80 mmol) 1-Acetylimidazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es wird mit 4 ml THF verdünnt und die Suspension wird zu einer Mischung von 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid und 500 mg

(1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 4 ml THF gegeben. Es wird anschließend 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 100:1) aufgereinigt. Man erhält 139 mg (24% d. Th.) des gewünschten Produktes.

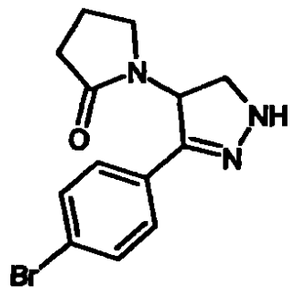
HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min

MS (ESIpos): m/z = 325 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (s, 3H), 3.73 (dd, 2H), 4.44 (dd, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H) ppm.

Beispiel XII

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



Zu einer Lösung von 4.67 g (16.6 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel II) und 2.01 g (24.8 mmol) Formaldehyd in 25 ml Ethanol wird 2.46 ml (24.8 mmol) Piperidin getropft. Es wird 20 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 6 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethanol suspendiert und mit 2.86 g (57.1 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit einem Gemisch aus 24 ml Diethylether und 8 ml Wasser verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 3.70 g (73% d. Th.) des gewünschten Produktes.

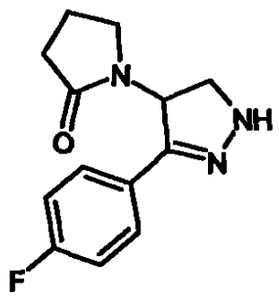
HPLC (Methode 1): R_t = 3.69 min

MS (ESIpos): m/z = 308 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-2.05 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H) ppm.

Beispiel XIII

1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



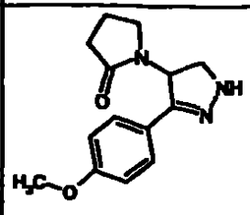
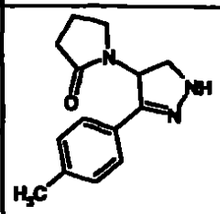
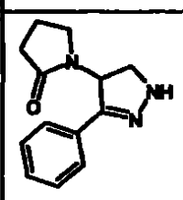
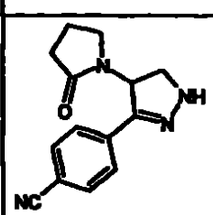
Zu einer Lösung von 3.90 g (17.6 mmol) 1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel III) und 2.15 g (26.4 mmol) Formaldehyd in 30 ml Ethanol wird 2.62 ml (26.4 mmol) Piperidin getropft. Es wird 18 h bei 70°C gerührt. Nach Befreien vom Lösungsmittel wird das Rohprodukt in 30 ml Ethanol suspendiert und mit 4.49 g (90 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man erhält 2.19 g (34% d. Th.) des gewünschten Produktes.

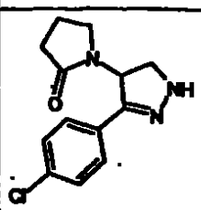
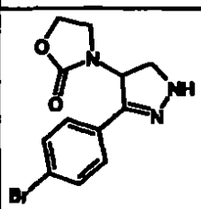
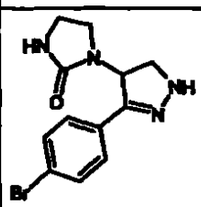
HPLC (Methode 1): R_t = 3.28 min

MS (ESIpos): m/z = 248 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.76-2.05 (m, 2H), 2.23-2.48 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 7.01-7.19 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel XII werden die Verbindungen der Beispiele XIV bis XX hergestellt.

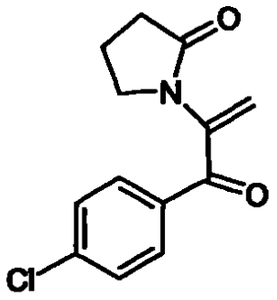
Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Temp. Methylenierung)	R_t [min] (Methode)	Masse
XIV		21% (50°C)	3.27 (1)	260 ESIpos $[M+H]^+$
XV		9% (50°C 20h; dann 70°C 20h)	3.42 (1)	244 ESIpos $[M+H]^+$
XVI		19% (50°C 20h; dann 70°C 20h)	3.18 (1)	230 ESIpos $[M+H]^+$
XVII		50% (RT 48h)	3.35 (1)	255 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Temp. Methylenierung)	R_t [min] (Methode)	Masse
XVIII		67% (RT 48h)	3.61 (1)	264 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
XIX		21% (RT 20h)	3.76 (1)	310 ESIpos $[M+H]^+$
XX		24% (RT 20h)	2.18 (2)	311 ESIpos $[M+H]^+$

Herstellungsverfahren zu Beispiel XVIII

1. Stufe

1-[1-(4-Chlorbenzoyl)vinyl]pyrrolidin-2-on



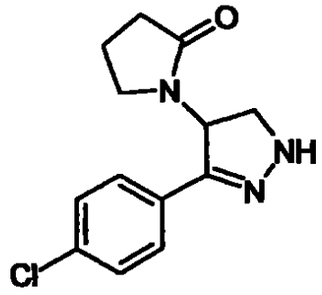
13 g (54.69 mmol) 1-[2-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-ethyl]pyrrolidin-2-on werden mit 6.65 g (82.04 mmol) 37%igem Formaldehyd in 150 ml Ethanol vorgelegt und mit 6.98 g (82.04 mmol) Piperidin über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 13): R_t = 1.97 min,

MS (ESIpos): m/z = 249 $(M+H)^+$

2. Stufe

1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on



17.58 g (70.40 mmol) 1-[1-(4-Chlorbenzoyl)vinyl]pyrrolidin-2-on werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 12.33 g (246.4 mmol) Hydrazinhydrat eine Stunde unter Argon auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und zweimal mit wenig Ethanol gewaschen. Es werden 7.05 g (44% d. Th.) Produkt erhalten.

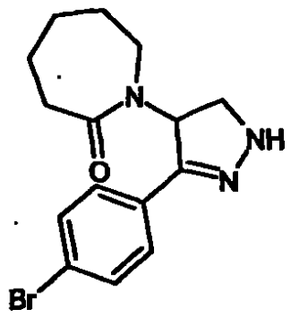
LC-MS (Methode 13): R_t = 1.72 min,

MS (ESIpos): m/z = 264 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.74 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.66 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.61 (m, 1H).

Beispiel XXI

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on



Zu einer Lösung von 1.90 g (6.31 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-azepan-2-on (Beispiel VIII) und 0.75 g (9.19 mmol) Formaldehyd in 15 ml Ethanol wird 0.67 ml (6.74 mmol) Piperidin getropft. Es wird 23 h bei RT gerührt, dann für 44 h bei 50°C. Nach Zugabe von 0.20 g (2.45 mmol) Formaldehyd wird 24 h bei 70°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum erhält man 2.63 g Rohprodukt. 0.69 g (2.15mmol) des Rohproduktes werden in 15 ml Ethanol suspendiert und mit 0.38 g (7.52 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 7.5 ml Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.55 g (71% d. Th.) des gewünschten Produktes.

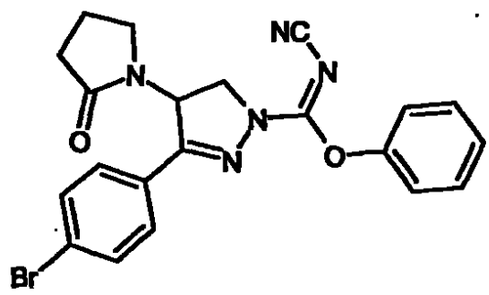
HPLC (Methode 1): R_t = 3.89 min

MS (ESIpos): m/z = 338 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39-1.76 (m, 6H), 2.54 (dd, 2H), 3.19 (m_c, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 5.85 (br.s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXII

3-(4-Bromphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



Eine Suspension von 387 mg (1.62 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 7.5 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (1.62 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Man erhält 409 mg (56% d. Th.) des gewünschten Produktes.

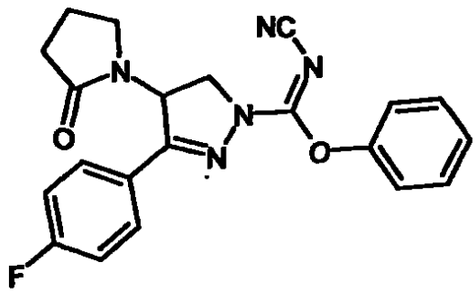
HPLC (Methode 1): R_t = 4.43 min

MS (ESIpos): m/z = 452 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.83-2.20 (m, 2H), 2.25-2.57 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H) 7.52-7.61 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXIII

3-(4-Fluorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



Eine Suspension von 482 mg (2.02 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 9 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (2.02 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 570 mg (72% d. Th.) des gewünschten Produktes.

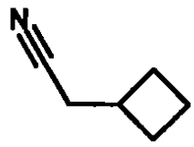
HPLC (Methode 1): R_t = 4.30 min

MS (ESIpos): m/z = 392 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.88-2.15 (m, 2H), 2.30-2.53 (m, 2H), 3.02 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXIV

Cyclobutylacetonitril



Zu einer Lösung von 500 mg (3.36 mmol) Brommethylcyclobutan in 4 ml Dimethylsulfoxid werden 181 mg (3.69 mmol) Natriumcyanid und 50 mg (0.34 mmol) Natriumiodid gegeben. Das Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Als Zwischenprodukt werden 100 mg (31% d. Th.) Cyclobutylacetonitril in Form eines Öls erhalten.

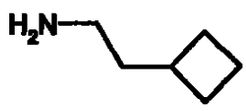
GC-MS (Methode 7): $R_t = 3.14$ min.

MS (ESI pos) m/z = 95 $(M)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.65-1.9 (m, 4H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 3H).

Beispiel XXV

2-Cyclobutylethylamin



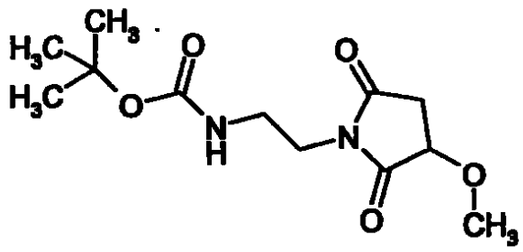
Zu einer Lösung von 100 mg (1.05 mmol) Cyclobutylacetonitril in 2 ml absolutem THF werden unter Argon 3.15 ml (3.15 mmol) einer 1M Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in THF gegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit Methanol versetzt und nach 1 h die Lösung im Vakuum eingeengt. Als Produkt werden 120 mg (quant.) 2-Cyclobutylethylamin in Form eines Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 2.73$ min.

MS (ESI pos): m/z = 100 $(M+H)^+$

Beispiel XXVI

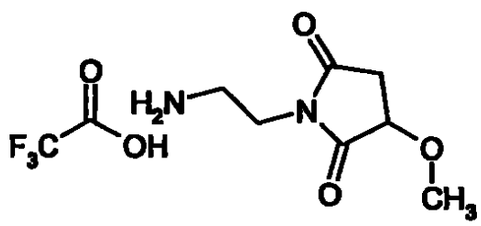
tert-Butyl-[2-(3-methoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamat



0.123 g (0.769 mmol) *N*-Boc-ethylendiamin werden mit 0.1 g (0.769 mmol) 3-Methoxy-dihydrofuran-2,5-dion vermischt und langsam auf 160°C erhitzt. Die Temperatur wird zwei Stunden gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Produkt ohne weitere Reinigung zu 1-(2-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-2,5-dion-Trifluoracetat umgesetzt.

Beispiel XXVII

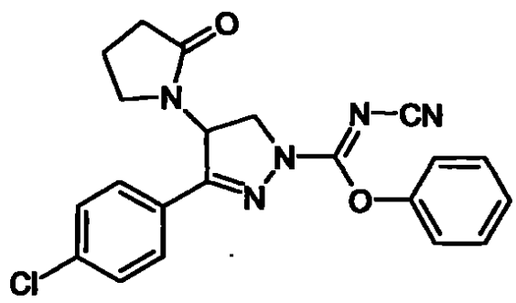
1-(2-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-2,5-dion-Trifluoracetat



0.21 g (0.77 mmol) *tert*-Butyl-[2-(3-methoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamat werden in 5 ml Tetrahydrofuran mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung zu Beispiel 414 umgesetzt.

Beispiel XXVIII

Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)- 4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat



10 g (37.91 mmol) 1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit 9 g (37.91 mmol) Diphenylcyanocarboimidat unter Argon in 180 ml 2-Propanol über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 10.85 g (70% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 15): R_t = 2.29 min,

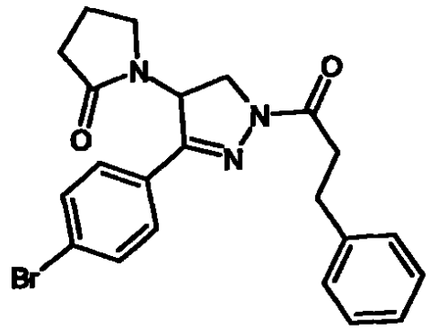
MS (ESI pos): m/z = 408 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.85 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.71 (m, 2H).

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-phenylpropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



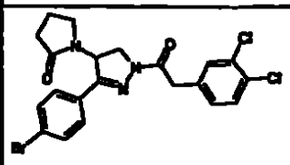
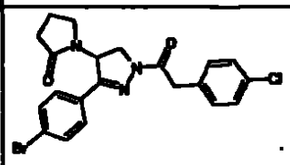
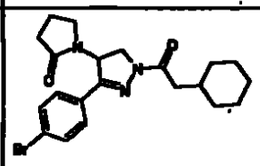
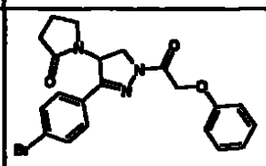
Eine Mischung von 77.1 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 0.04 ml (0.30 mmol) TEA in 2 ml Dichlormethan werden bei RT zu 50.6 mg (0.30 mmol) 3-Phenylpropionylchlorid gegeben. Die Lösung wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit 1 ml Dimethylsulfoxid und 0.4 ml Methanol warm verrührt. Es wird über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 79.2 mg (72% d. Th.) Produkt.

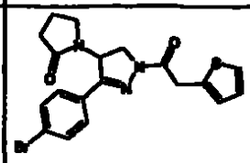
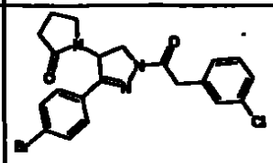
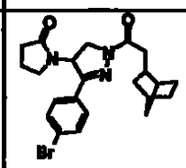
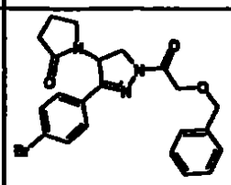
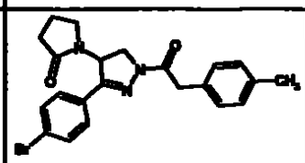
HPLC (Methode 1): R_t = 4.90 min

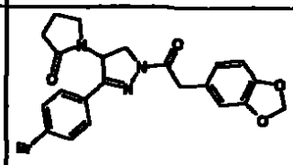
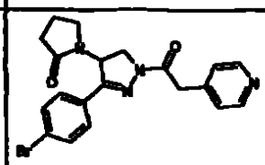
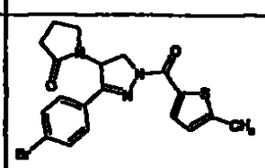
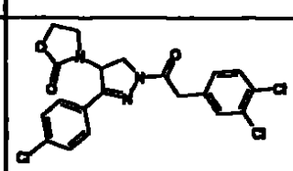
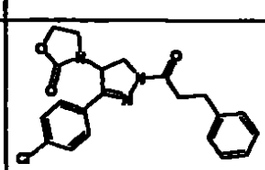
MS [DCI (NH_3)]: m/z = 440 $(M+H)^+$

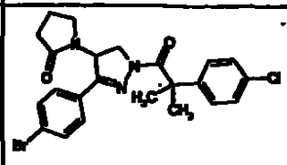
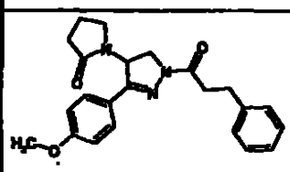
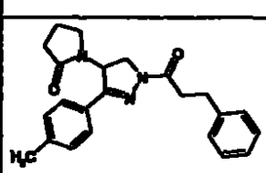
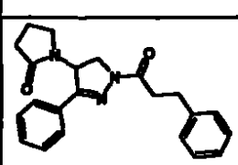
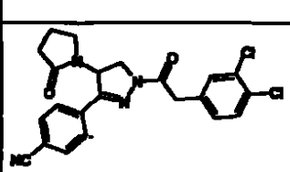
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73-2.08 (m, 2H), 2.20-2.47 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.99-3.22 (m, 5H), 3.90-4.09 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.14-7.31 (m, 5H), 7.49-7.65 (m, 4H) ppm.

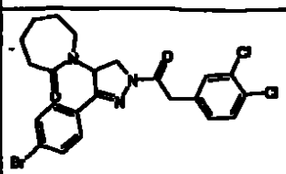
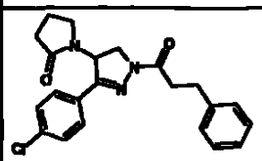
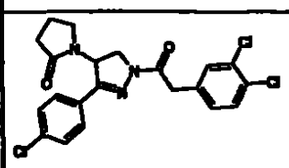
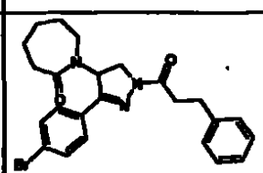
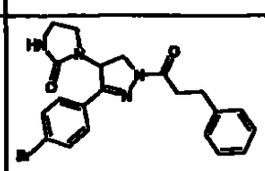
In Analogie zu Beispiel 1 werden die Verbindungen der Beispiele 2 bis 25 hergestellt. Die Aufreinigung der Rohprodukte aus den Umsetzungen erfolgt durch Verrühren und/oder durch Präparative HPLC.

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
2		70% (2h)	5.17 (1)	513 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
3		53% (2h)	4.97 (1)	477 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
4		87% (18h)	5.25 (1)	449 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
5		66% (2h)	4.80 (1)	459 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
6		35% (2h)	4.76 (1)	449 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
7		62% (2h)	5.05 (1)	477 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
8		79% (2h)	5.33 (1)	444 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
9		79% (2h)	4.75 (1)	473 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
10		26% (2h)	4.99 (1)	457 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

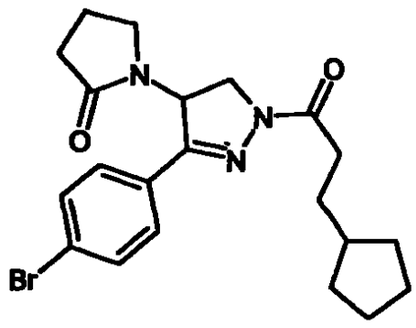
Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
11		59% (2h)	4.70 (1)	487 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
12		49% (18h)	3.82 (1)	427 ESIpos $[M+H]^+$
13		62% (18h)	4.86 (1)	432 ESIpos $[M+H]^+$
14		39% (18h)	5.17 (1)	453 ESIpos $[M+H]^+$
15		47% (18h)	4.88 (1)	398 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
16		63% (18h)	5.13 (1)	505 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
17		5% (18h)	3.55 (5)	392 ESIpos $[M+H]^+$
18		7% (2h)	3.70 (5)	376 ESIpos $[M+H]^+$
19		23% (2h)	4.61 (1)	362 ESIpos $[M+H]^+$
20		12% (48h)	4.76 (1)	458 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
21		79% (48h)	5.45 (1)	524 ESIpos $[M+H]^+$
22		56% (48h)	4.84 (1)	396 ESIpos $[M+H]^+$
23		49% (48h)	5.14 (1)	467 ESIpos $[M+NH_4]^+$
24		50% (48h)	5.17 (1)	468 ESIpos $[M+H]^+$
25		7% (4h)	4.63 (1)	441 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Beispiel 26

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-cyclopentylpropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



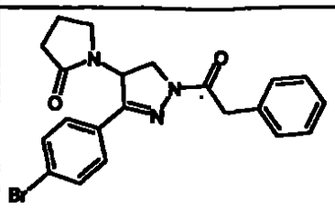
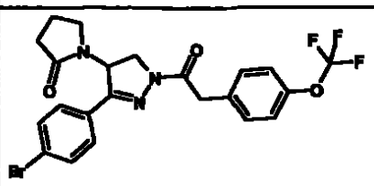
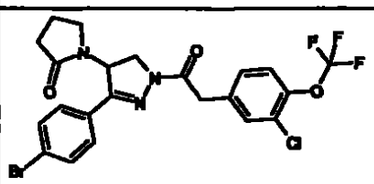
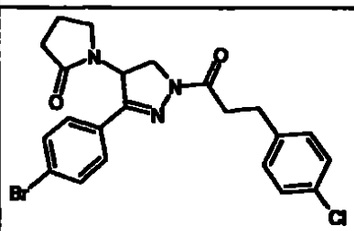
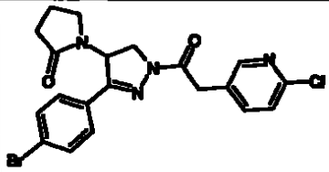
19.6 mg (0.15 mmol) HOBt, 55.6 mg (0.29 mmol) EDC und 1 mg (0.01 mmol) DMAP werden als Suspension in 0.5 ml DMF zu 24.7 mg (0.17 mmol) 3-Cyclopentylcarbonsäure gegeben. Nach 5 min wird eine Suspension aus 0.06 ml (0.58 mmol) *N*-Methylmorpholin und 44.7 mg (0.15 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) hinzugefügt und das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) liefert 17.3 mg (28% d. Th.) Produkt.

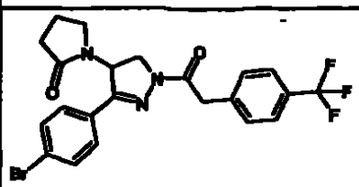
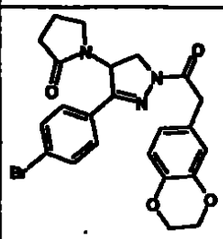
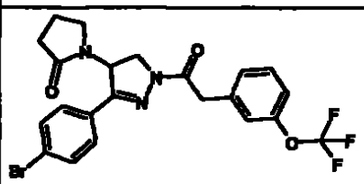
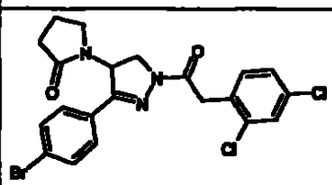
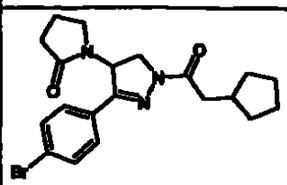
HPLC (Methode 1): R_t = 5.19 min

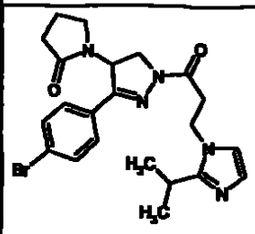
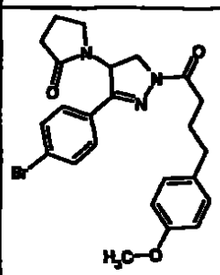
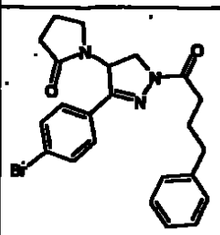
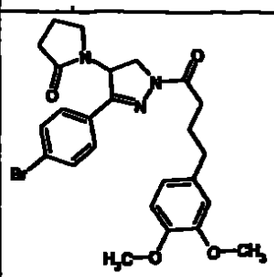
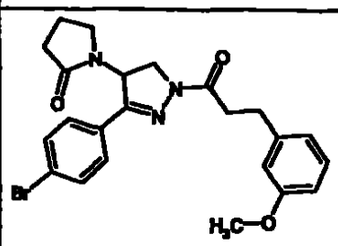
MS [DCI (NH_3)]: m/z = 432 $(M+H)^+$

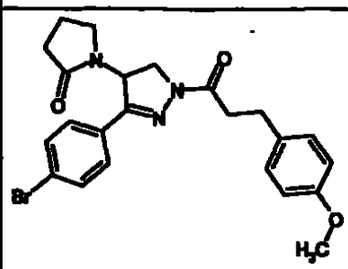
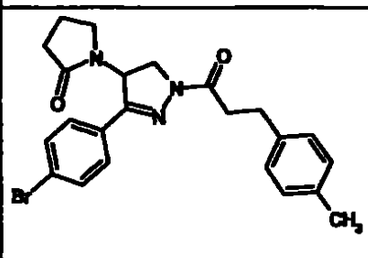
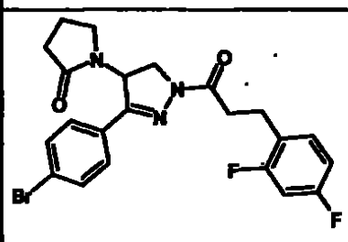
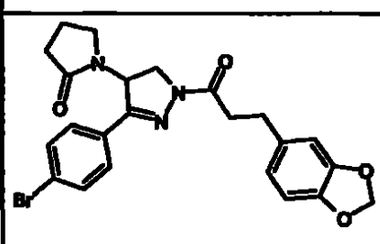
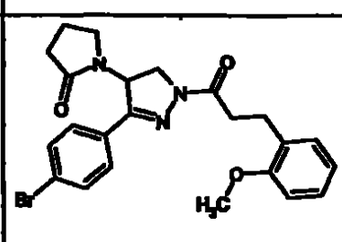
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05-1.28 (m, 2H), 1.41-2.07 (m, 11H), 2.38 (ddd, 2H), 2.72-2.94 (m, 3H), 3.22 (ddd, 1H), 3.93-4.09 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.49-7.68 (m, 4H) ppm.

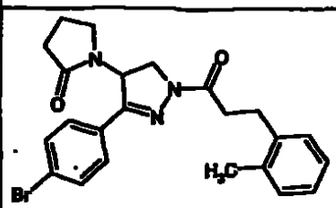
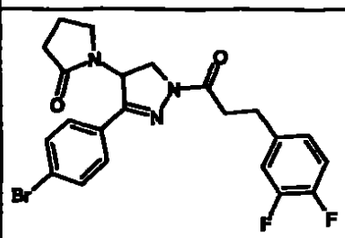
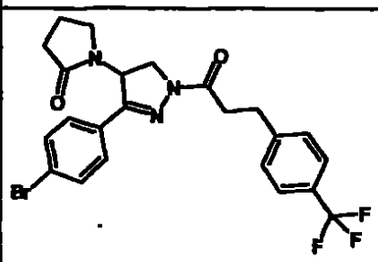
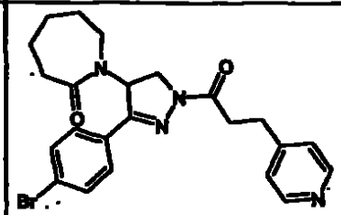
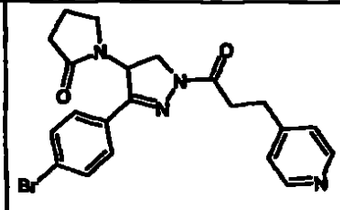
In Analogie zu Beispiel 2 werden die Verbindungen der Beispiele 27 bis 60 hergestellt.

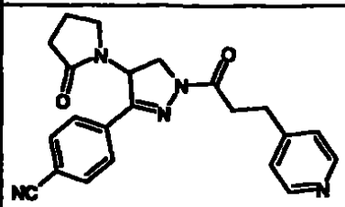
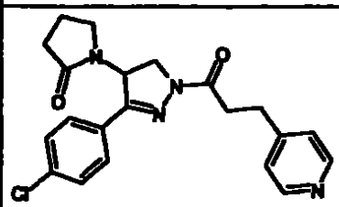
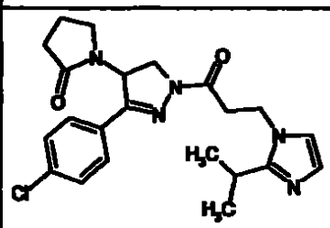
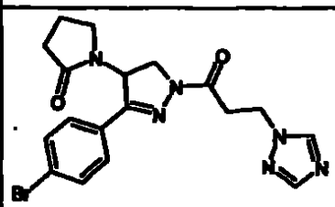
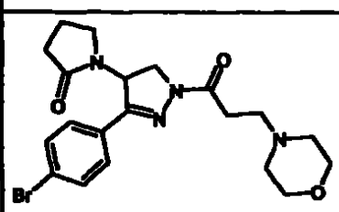
Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
27		64% (18h)	4.74 (1)	426 ESIpos $[M+H]^+$
28		62% (18h)	5.10 (1)	527 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
29		45% (18h)	5.28 (1)	561 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
30		42% (18h)	5.16 (1)	474 ESIpos $[M+H]^+$
31		54% (18h)	4.55 (1)	461 DCI (NH_3) $[M+H]^+$

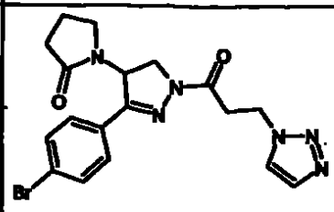
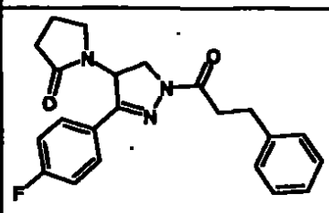
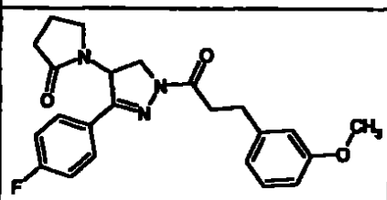
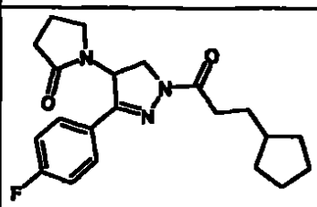
Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
32		44% (18h)	5.14 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
33		55% (18h)	4.68 (1)	501 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
34		51% (18h)	5.20 (1)	527 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
35		22% (18h)	5.37 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
36		26% (18h)	3.17 (2)	418 ESIpos $[M+H]^+$

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
37		38% (18h)	1.97 (2)	472 ESIpos $[M+H]^+$
38		49% (18h)	3.15 (2)	486 ESIpos $[M+H]^+$
39		50% (18h)	3.19 (2)	456 ESIpos $[M+H]^+$
40		35% (18h)	3.28 (3)	516 ESIpos $[M+H]^+$
41		19% (18h)	3.34 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
42		30% (18h)	3.32 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$
43		34% (18h)	3.54 (3)	456 ESIpos $[M+H]^+$
44		28% (18h)	3.46 (3)	478 ESIpos $[M+H]^+$
45		30% (18h)	3.28 (3)	486 ESIpos $[M+H]^+$
46		26% (18h)	3.43 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$

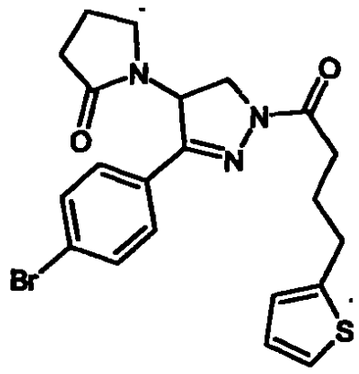
Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
47		20% (18h)	3.52 (3)	456 ESIpos $[M+H]^+$
48		9% (18h)	3.44 (3)	478 ESIpos $[M+H]^+$
49		29% (18h)	3.58 (3)	510 ESIpos $[M+H]^+$
50		28% (18h)	4.08 (6)	469 ESIpos $[M]^+$
51		52% (18h)	2.13 (3)	440 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
52		31% (18h)	1.72 (3)	388 ESIpos $[M+H]^+$
53		27% (18h)	1.94 (3)	397 ESIpos $[M+H]^+$
54		62% (18h)	3.91 (1)	428 ESIpos $[M+H]^+$
55		47% (18h)	2.45 (5)	431 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
56		25% (18h)	1.92 (5)	450 ESIpos $[M+H]^+$

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
57		69% (18h)	2.47 (5)	431 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
58		25% (18h)	4.61 (1)	380 ESIpos $[M+H]^+$
59		71% (18h)	4.56 (1)	410 ESIpos $[M+H]^+$
60		24% (18h)	4.95 (1)	372 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel 61

1-{3-(4-Bromphenyl)-1-[4-(2-thienyl)-butanoyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl}-pyrrolidin-2-on

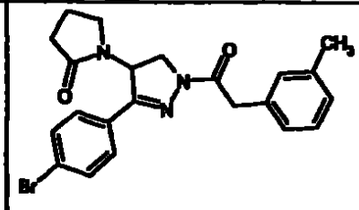


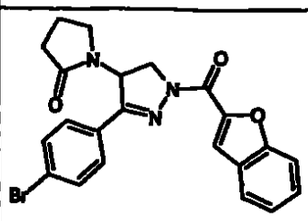
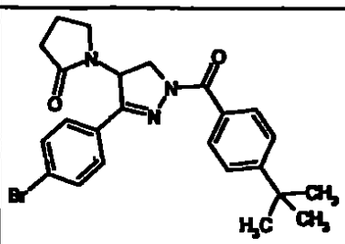
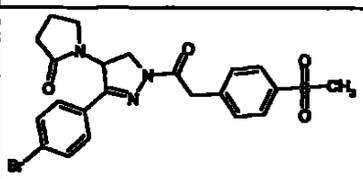
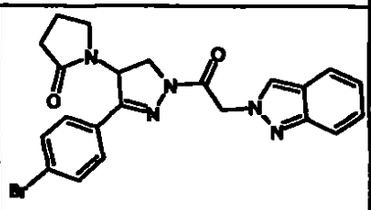
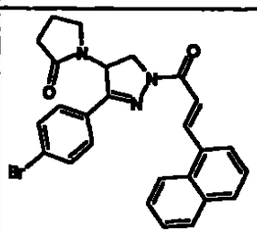
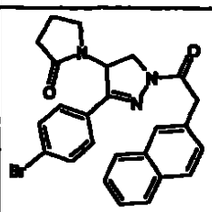
13.5 mg (0.10 mmol) HOBt, 28.8 mg (0.15 mmol) EDC, 40.4 mg (0.40 mmol) 4-Methylmorpholin und 17.0 mg (0.10 mmol) 4-Thiophenbutansäure werden als Suspension in DMF zu 30.8 mg (0.10 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) gegeben. Das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.1% Ameisensäure Gradient 30:70 -> 90:10) liefert 18.9 mg (41% d. Th.) Produkt.

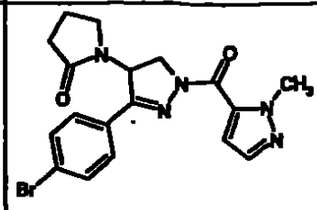
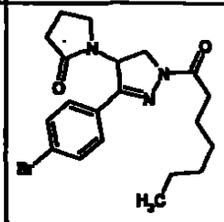
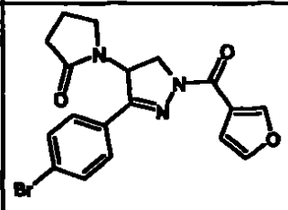
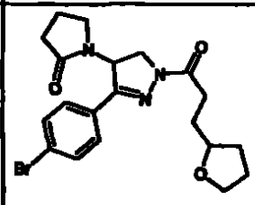
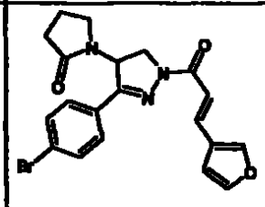
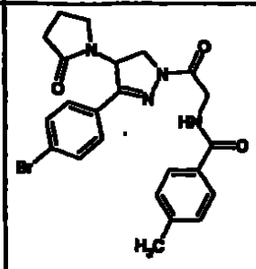
LC-MS (Methode 4): R_t = 2.19 min

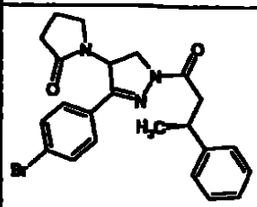
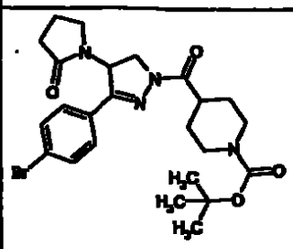
LC-MS (ESIpos): m/z = 460 $(M+H)^+$

In Analogie zu Beispiel 61 werden die Verbindungen der Beispiele 62 bis 76 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse ESIpos
62		59%	2.16 (4)	440 $[M+H]^+$

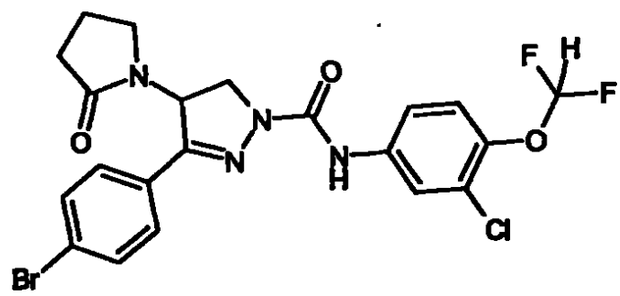
Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse ESIpos
63		8%	2.13 (4)	452 $[M+H]^+$
64		44%	2.34 (4)	468 $[M+H]^+$
65		65%	1.85 (4)	505 $[M+H]^+$
66		44%	1.95 (4)	466 $[M+H]^+$
67		42%	2.37 (4)	488 $[M+H]^+$
68		38%	2.23 (4)	476 $[M+H]^+$

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse ESIpos
69		34%	1.82 (4)	416 $[M+H]^+$
70		58%	2.36 (4)	420 $[M+H]^+$
71		57%	1.95 (4)	402 $[M+H]^+$
72		60%	1.92 (4)	434 $[M+H]^+$
73		56%	2.05 (4)	428 $[M+H]^+$
74		74%	1.91 (4)	483 $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse ESIpos
75		31%	2.21 (4)	454 $[M+H]^+$
76		30%	2.16 (4)	519 $[M+H]^+$

Beispiel 77

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid



Zu einer Lösung von 4300 mg (13.95 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in 140 ml Dichlormethan werden 3060 mg (13.95 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit Diethylether verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird per Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol Gradient 95:5) gereinigt. Anschließend wird mit Diethylether verrieben, der Rückstand abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 6500 mg (88% d. Th.) Produkt.

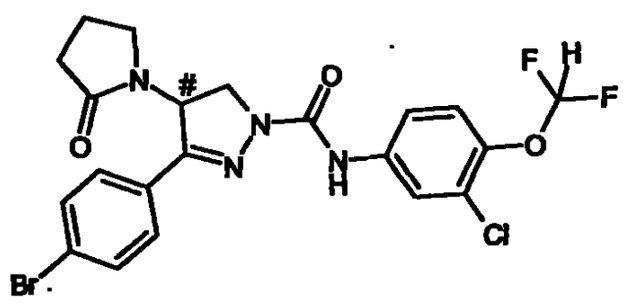
HPLC (Methode 1): R_t = 4.94 min

MS (ESIpos): m/z = 527 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.68-1.98 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.98 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.68-7.82 (m, 5H), 7.99 (s, 1H) , 9.42 (s, 1H) ppm.

Beispiel 78

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid

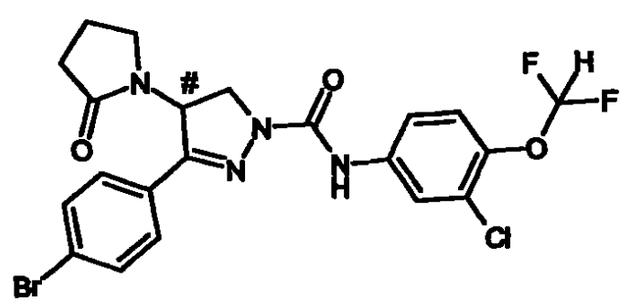


Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (97.9% ee).

HPLC (Methode 9): R_t = 5.35 min.

Beispiel 79

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid

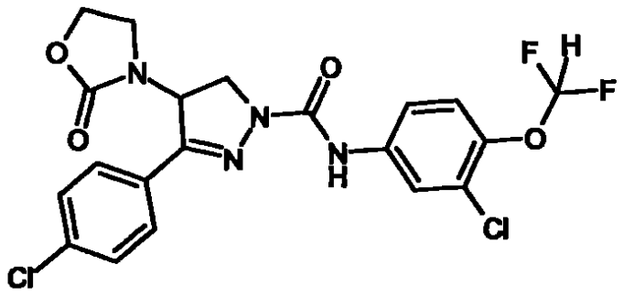


Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (97.9% ee).

HPLC (Methode 9): R_t = 7.56 min.

Beispiel 80

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



Eine Lösung von 45 mg (0.17 mmol) 3-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-on in 2 ml Dichlormethan wird zu 45 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-1-difluor-methoxy-phenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit DMSO und Methanol verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand zweimal mit Diethylether gewaschen. Man erhält 48 mg (58% d. Th.) Produkt.

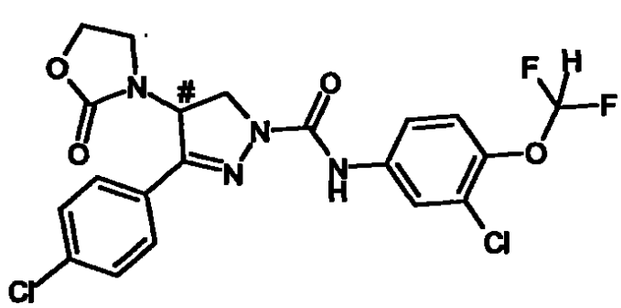
HPLC (Methode 1): R_t = 4.97 min

MS (ESIpos): m/z = 485 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.13 (ddd, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 4.08-4.38 (m, 4H), 5.88 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.17-7.49 (m, 4H), 7.72-7.83 (m, 3H), 8.01 (s, 1H) ppm.

Beispiel 81

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

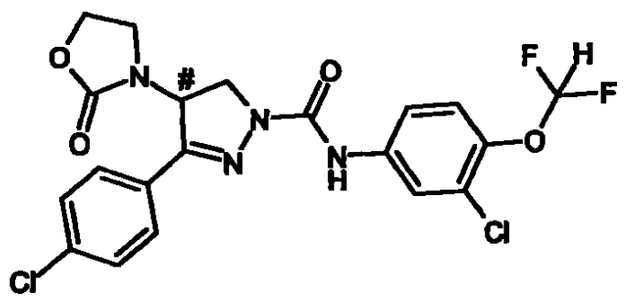


Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (>99% ee).

HPLC (Methode 11): R_t = 2.74 min.

Beispiel 82

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

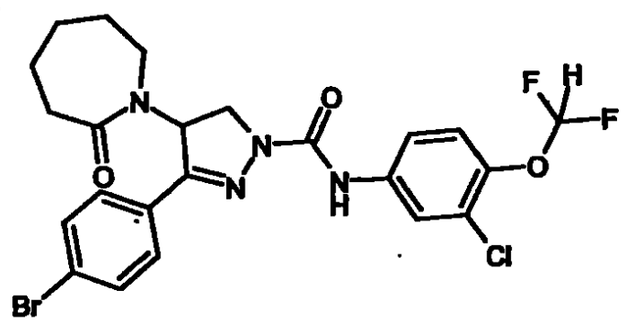


Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (96.8% ee).

HPLC (Methode 11): R_t = 4.09 min.

Beispiel 83

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-azepan-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxyphenyl)-amid



Eine Lösung von 79.4 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on (Beispiel XXI) in 2.0 ml Dichlormethan werden zu 62.2 mg (0.28 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit

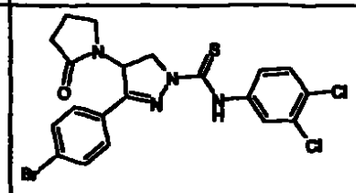
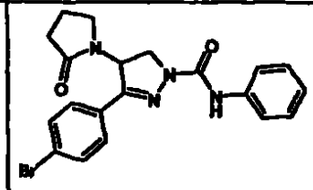
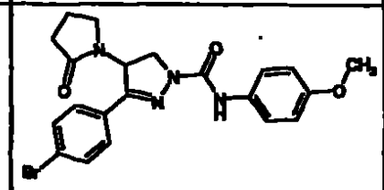
1 ml DMSO und 0.4 ml Methanol warm verrührt, über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 119.5 mg (91% d. Th.) Produkt.

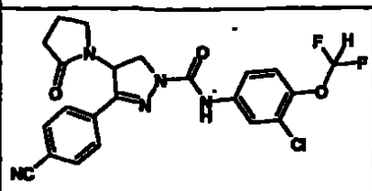
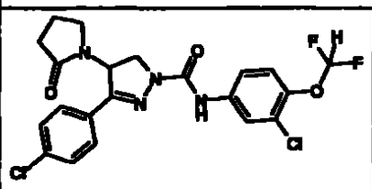
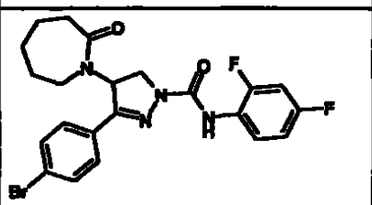
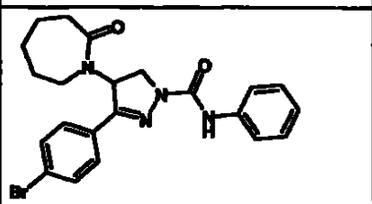
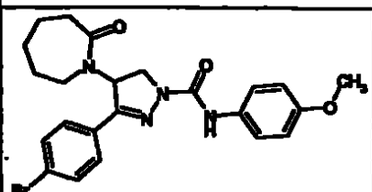
HPLC (Methode 1): R_t = 5.21 min

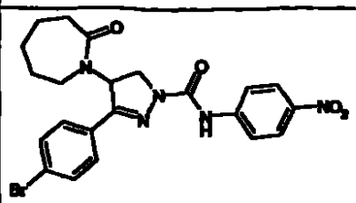
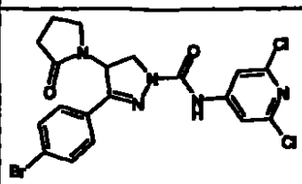
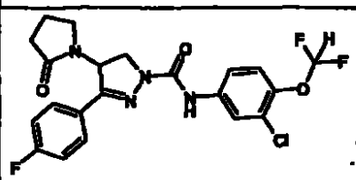
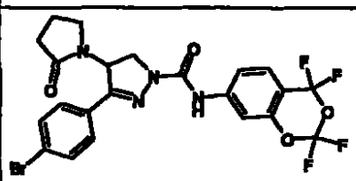
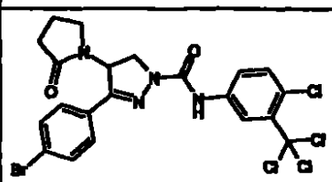
MS [DCI (NH_3)]: m/z = 572 $(M+NH_4)^+$

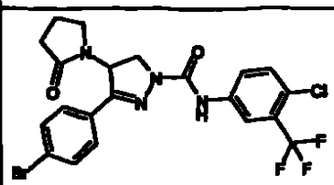
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98-1.21 (m, 1H), 1.34-1.81 (m, 5H), 2.55 (dd, 2H), 3.11 (dddd, 2H), 4.07 (dddd, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (m_c, 4H), 7.77 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 83 werden die Verbindungen der Beispiele 84 bis 97 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
84		80% 18 h	5.38 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
85		60% 18 h	4.75 (1)	444. DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
86		52% 18 h	4.66 (1)	457 DCI (NH_3) $[M+H]^+$

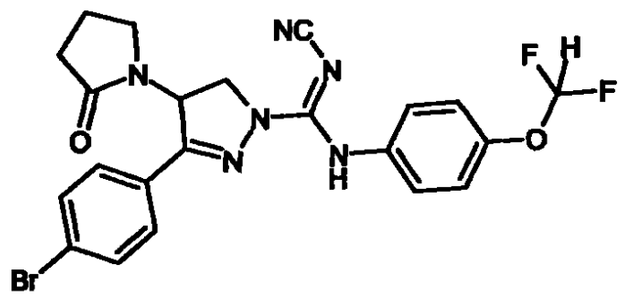
Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
87		87% 18 h	4.66 (1)	472 ESIpos $[M+H]^+$
88		79% 18 h	4.93 (1)	483 ESIpos $[M+H]^+$
89		62% 18 h	5.15 (1)	491 ESIpos $[M+H]^+$
90		83% 18 h	5.01 (1)	455 ESIpos $[M+H]^+$
91		67% 18 h	4.93 (1)	485 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
92		61% 18 h	4.92 (1)	500 EI $[M]^+$
93		45% 18 h	3.46 (3)	498 ESIpos $[M+H]^+$
94		66% 18 h	4.79 (1)	467 ESIpos $[M+H]^+$
95		73% 24 h	5.19 (1)	574 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
96		80% 24 h	4.35 (6)	596 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
97		85% 24 h	5.18 (6)	546 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Beispiel 98

3-(4-Bromphenyl)-*N*-cyano-*N'*-(4-difluormethoxyphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



Eine Suspension von 150 mg (0.33 mmol) 3-(4-Bromphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXII) und 105 mg (0.66 mmol) 4-Difluormethoxyphenylamin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Es wird über eine präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser/0.3%Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 90:10 -> 10:90) vorgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt und mittels nochmaliger präparativer HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser-Acetonitril Gradient: 90:10 -> 10:90) feingereinigt. Man erhält 19 mg (11% d. Th.) des gewünschten Produktes.

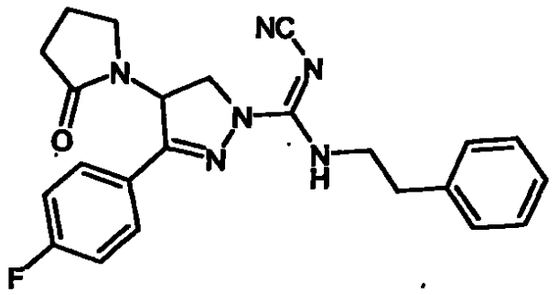
HPLC (Methode 1): R_t = 4.61 min

MS [DCI (NH_3)]: m/z = 517 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.83-2.20 (m, 2H), 2.24-2.57 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 3.40 (ddd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.53 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (d, 2H) 7.53-7.72 (m, 4H), 8.06 (s, 1H) ppm.

Beispiel 99

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



Eine Suspension von 60 mg (0.15 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 37 mg (0.31 mmol) (2-Phenylethyl)amin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag mit 2 ml Diethylether verrührt. Man erhält 61 mg (95% d. Th.) des gewünschten Produktes.

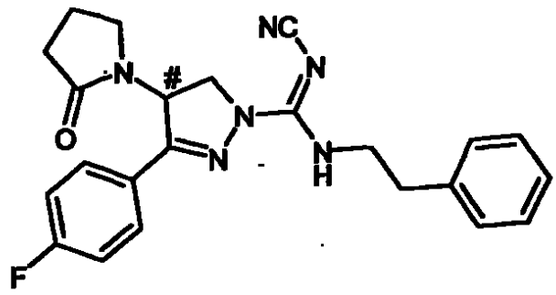
HPLC (Methode 1): R_t = 4.46 min

MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79-2.11 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.32 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

Beispiel 100

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

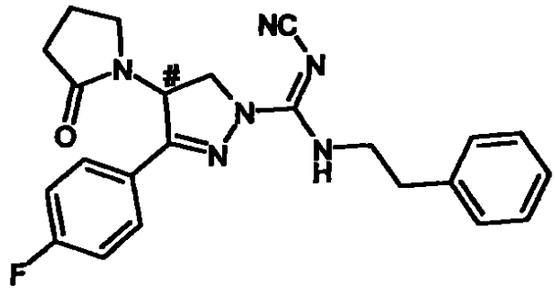


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.3% ee).

HPLC (Methode 12): R_t = 7.39 min.

Beispiel 101

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

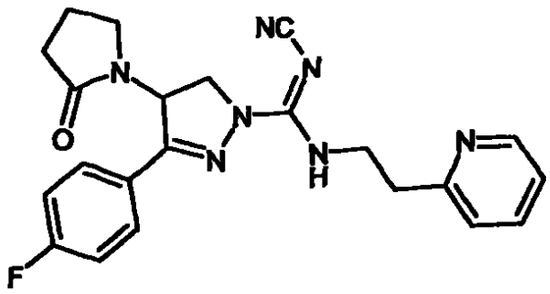


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): R_t = 10.46 min.

Beispiel 102

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



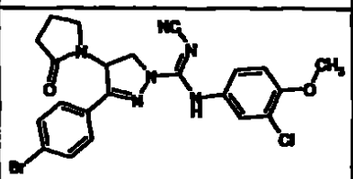
Eine Suspension von 40 mg (0.10 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 25 mg (0.20 mmol) (2-Pyridin-2-ylethyl)amin in 1.5 ml Ethanol wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag in 1 ml Diethylether und 0.5 ml Ethanol aufgenommen. Nach Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 40:1) erhält man 13 mg (31% d. Th.) des gewünschten Produktes.

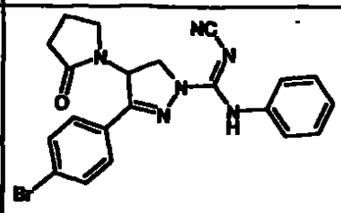
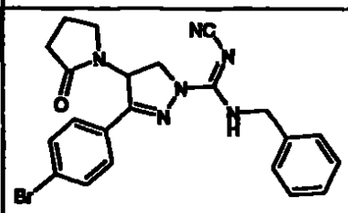
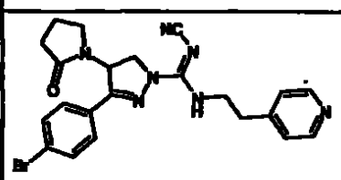
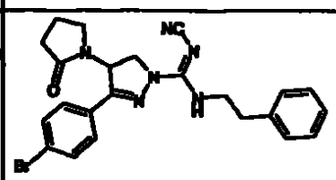
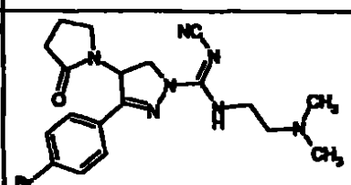
HPLC (Methode 1): R_t = 3.62 min

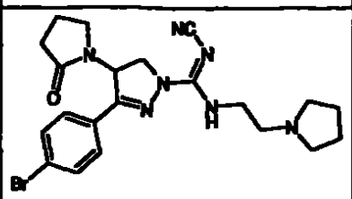
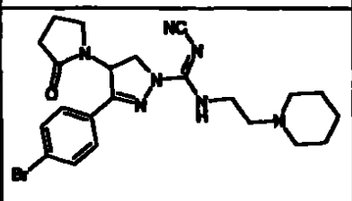
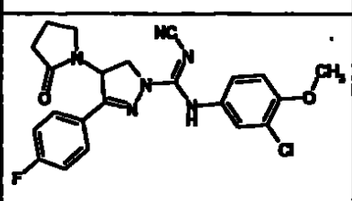
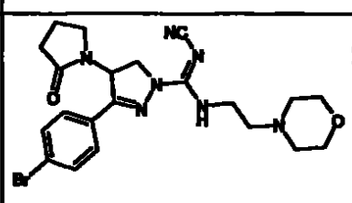
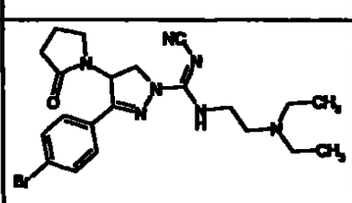
MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$

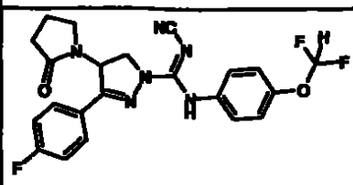
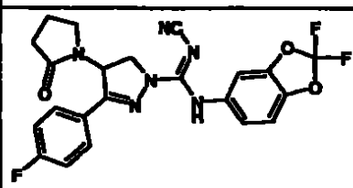
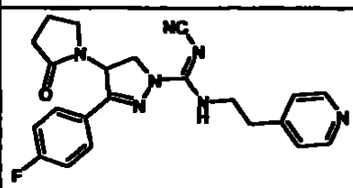
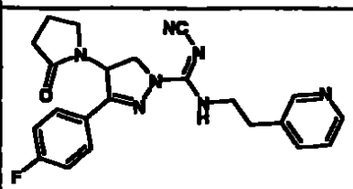
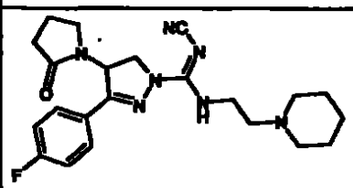
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79-2.11 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 98 werden die Verbindungen der Beispiele 103 bis 118 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
103		67% 3 d	4.58 (1)	515 DCI (NH_4) $[M+H]^+$

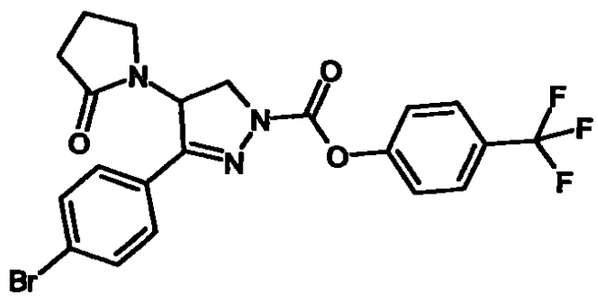
Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
104		63% 3 d	4.43 (1)	451 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
105		83% 3 d	4.56 (1)	465 ESIpos $[M+H]^+$
106		66% 3 d	4.56 (1)	480 ESIpos $[M+H]^+$
107		60% 3 d	4.71 (1)	479 ESIpos $[M+H]^+$
108		38% 1 d	3.72 (1)	446 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
109		85% 1 d	3.81 (1)	472 ESIpos $[M+H]^+$
110		75% 1 d	3.87 (1)	486 ESIpos $[M+H]^+$
111		59% 3 d	4.36 (1)	455 ESIpos $[M+H]^+$
112		73% 1 d	3.74 (1)	488 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
113		54% 1 d	3.84 (1)	476 DCI (NH_4) $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
114		20% 3 d	4.38 (1)	457 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
115		11% 3 d	4.54 (1)	471 ESIpos $[M+H]^+$
116		70% 1 d	3.59 (1)	420 ESIpos $[M+H]^+$
117		31% 1 d	3.65 (1)	420 ESIpos $[M+H]^+$
118		32% 3 d	3.71 (1)	426 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel 119

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-(4-trifluormethylphenyl)-carbonsäureester



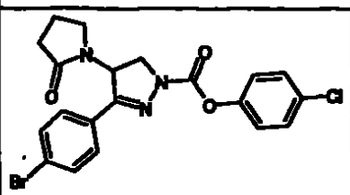
Eine Lösung von 77 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in Dichlormethan wird bei RT mit 0.04 ml (0.30 mmol) TEA und 67.4 mg (0.30 mmol) Chlorameisensäure-4-trifluormethylphenylester versetzt. Nach 2 h wird im Vakuum von Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser/0.3% Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 70:30 -> 10:90) gereinigt. Man erhält 65.6 mg (53% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.94 min

MS [DCI (NH_3)]: m/z = 513 $(M+NH_4)^+$

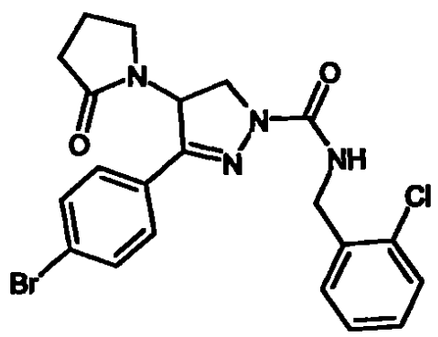
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.83-2.12 (m, 2H), 2.27-2.51 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 6.15 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 4H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 119 wird Beispiel 120 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse DCI (NH_3)
120		76%	4.82 (1)	479 $[M+NH_4]^+$

Beispiel 121

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-(2-chlorbenzyl)-carbonsäureamid



Eine Mischung von 50 mg (0.16 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 32.3 mg (0.19 mmol) 2-Chlorbenzylisocyanat in 2 ml Dichlormethan werden 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 29.1 mg (37% d. Th.) des Produktes.

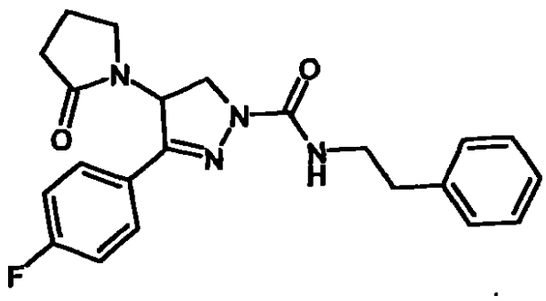
HPLC (Methode 1): R_t = 4.85 min

MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80-2.05 (m, 2H), 2.36 (m_c, 2H), 2.89 (dt, 1H), 3.29 (dt, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.62 (d, 2H), 6.04(dd, 1H), 6.52 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 2H) ppm.

Beispiel 122

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



Eine Lösung von 60 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 43 mg (0.29 mmol) (2-Isocyanatoethyl)benzol gegeben und es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 42 mg (44% d. Th.) des Produktes.

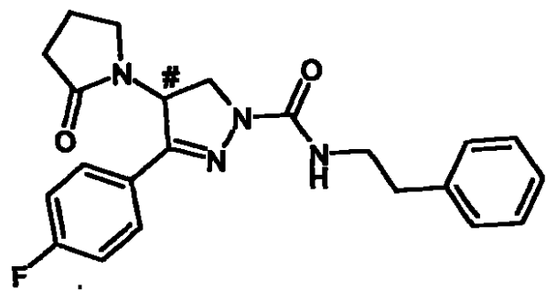
HPLC (Methode 1): R_t = 4.48 min

MS (ESIpos): m/z = 395 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-2.08 (m, 2H), 2.34 (m_c, 2H), 2.83-2.95 (m, 3H), 3.28 (ddd, 1H), 3.60 (m_c, 2H), 3.91-4.06 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 6.09 (t, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H) ppm.

Beispiel 123

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

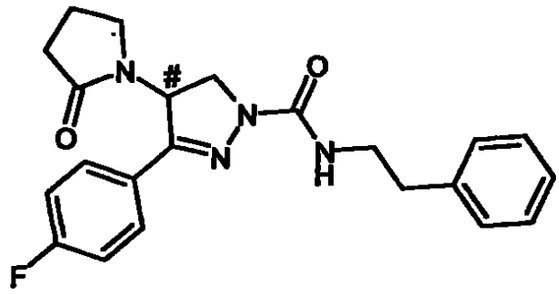


Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.6% ee).

HPLC (Methode 12): R_t = 6.51 min.

Beispiel 124

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

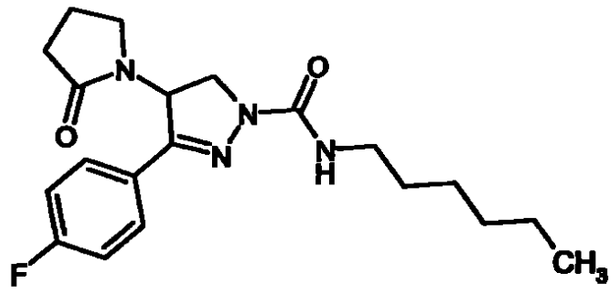


Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): R_t = 12.30 min.

Beispiel 125

3-(4-Fluorphenyl)-*N*-hexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäure-amid



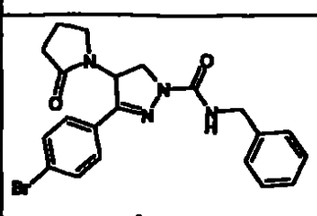
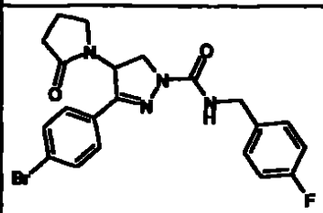
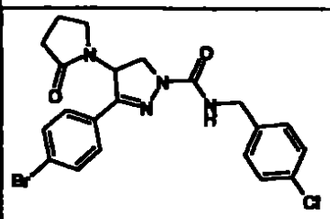
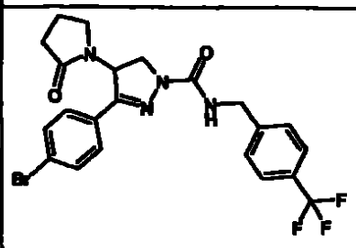
Eine Lösung von 50 mg (0.20 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 31 mg (0.24 mmol) Hexylisocyanat gegeben und es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 31 mg (39% d. Th.) des Produktes.

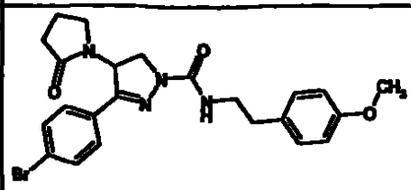
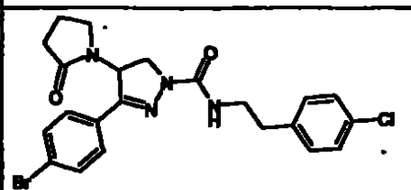
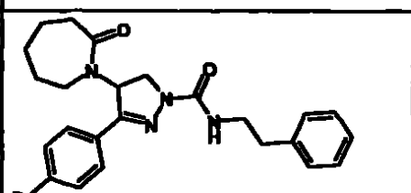
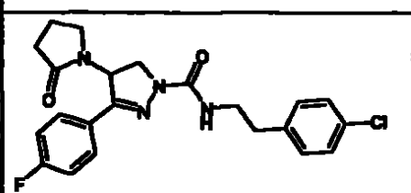
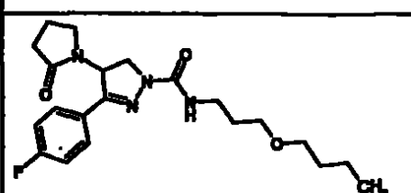
HPLC (Methode 3): R_t = 2.55 min

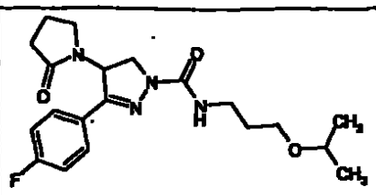
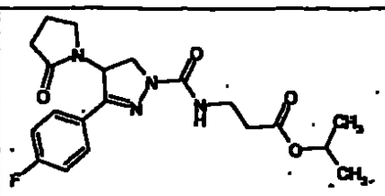
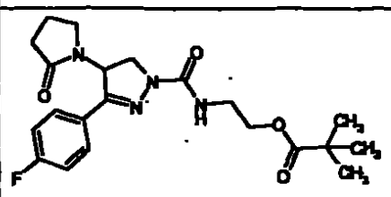
MS (ESIpos): m/z = 375 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (t, 3H), 1.20-1.46 (m, 6H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.73-2.08 (m, 2H), 2.37 (m_c, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 3.22-3.39 (m, 3H), 3.91-4.06 (m, 2H), 5.93-6.09 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 122 werden die Verbindungen der Beispiele 126 bis 137 hergestellt.

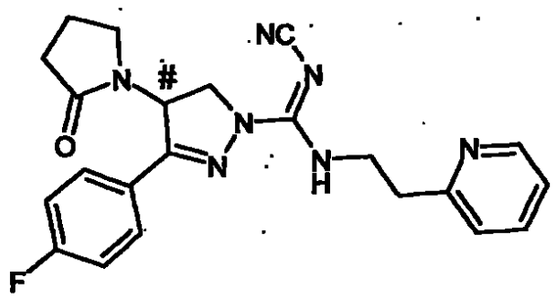
Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse
126		55%	4.63 (1)	458 DCI(NH_3) $[M+NH_4]^+$
127		35%	4.68 (1)	459 ESIpos $[M+H]^+$
128		30%	4.85 (1)	492 DCI(NH_3) $[M+NH_4]^+$
129		24%	4.79 (1)	509 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse
130		50%	3.20 (3)	487 ESIpos $[M+H]^+$
131		54%	3.47 (3)	485 ESIpos $[M+H]^+$
132		44%	3.41 (3)	491 ESIpos $[M+H]^+$
133		61%	4.67 (1)	429 ESIpos $[M+H]^+$
134		32%	3.41 (3)	491 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse
135		40%	2.14 (3)	391 ESIpos $[M+H]^+$
136		39%	2.10 (3)	405 ESIpos $[M+H]^+$
137		37%	2.23 (3)	419 ESIpos $[M+H]^+$

Beispiel 138

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

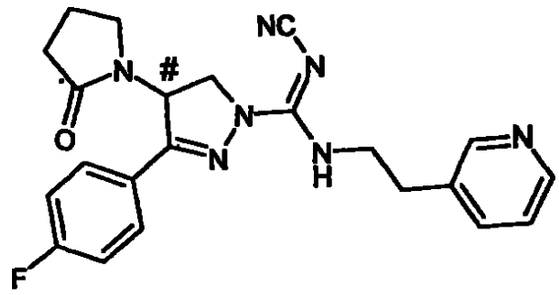


Enantiomerentrennung von Beispiel 102 nach Methode 19 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (99.3% ee).

HPLC (Methode 19): R_t = 21.97 min. (zweite Fraktion)

Beispiel 139

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-3-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

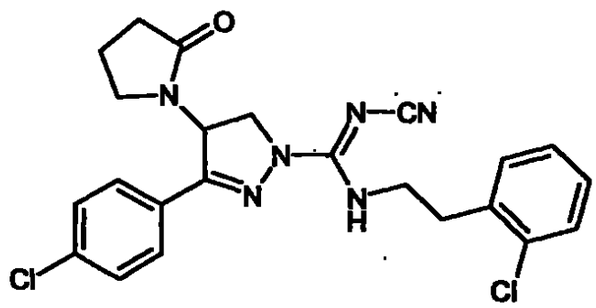


Enantiomerentrennung von Beispiel 117 nach Methode 20 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (100% ee).

HPLC (Methode 20): R_t = 21.23 min. (zweite Fraktion)

Beispiel 140

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.076 g (0.49 mmol) 2-(2-Chlorphenyl)-ethylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als

Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.082 g (71% d. Th.) des Produktes erhalten.

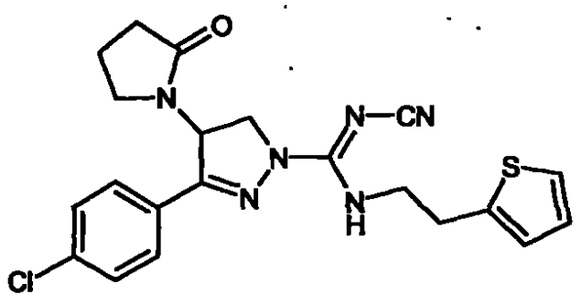
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.6 min.

MS (ESI pos): m/z = 469 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.81 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.03 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.09 (t, 1H).

Beispiel 141

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-[2- (2-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 2-(2-Thienyl)ethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.081 g (75% d. Th.) des Produktes erhalten.

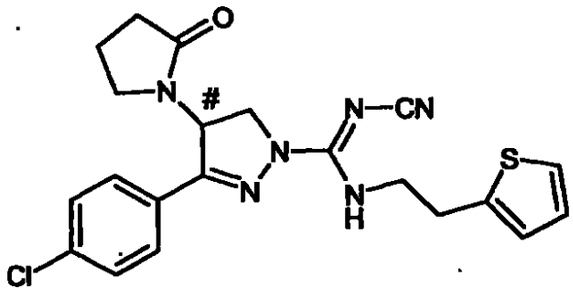
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.43 min.

MS (ESI pos): m/z = 441 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.78 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.10 (t, 1H).

Beispiel 142

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-[2- (2-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

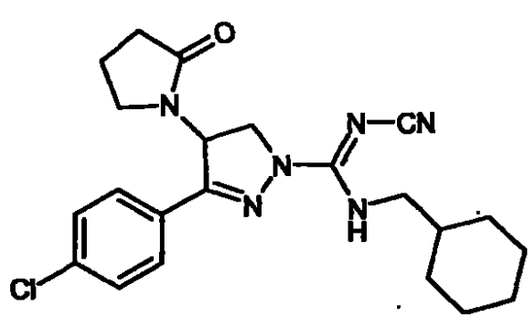


Enantiomerentrennung von Beispiel 141 nach Methode 18 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (99.2% ee).

HPLC (Methode 18): R_t = 10.83 min. (zweite Fraktion)

Beispiel 143

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-*N*-(cyclohexylmethyl)-4- (2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) 1-Cyclohexylmethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.057 g (60% d. Th.) des Produktes erhalten.

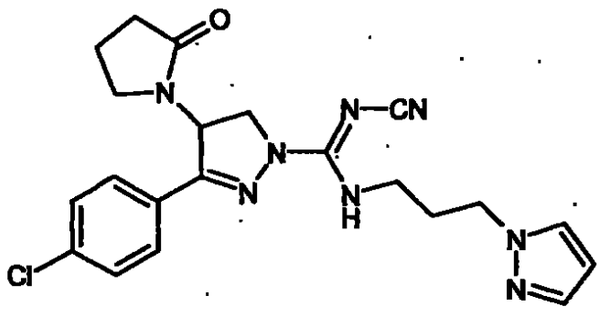
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.68 min.

MS (ESI pos): m/z = 427 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.93 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 7H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 144

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-[3- (1H-pyrazol-1-yl)propyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 3-(1H-Pyrazol-1-yl)propan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.071 g (66% d. Th.) des Produktes erhalten.

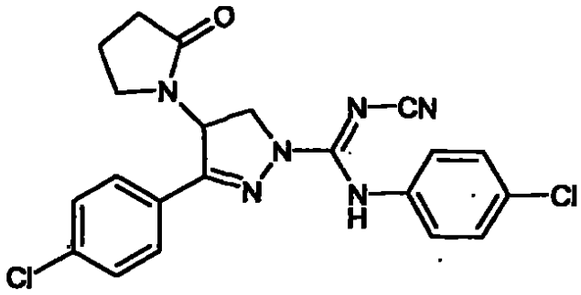
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.01 min.

MS (ESI pos): m/z = 439 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 4.22 (m, 4H), 6.03 (m, 1H), 6.23 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.99 (t, 1H).

Beispiel 145

N,3-Bis(4-chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 4-Chloranilin werden in 3 ml Ethanol gelöst und sechs Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.039 g (36% d. Th.) des Produktes erhalten.

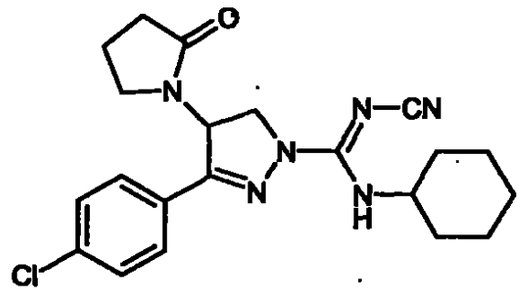
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.27 min.

MS (ESI pos): m/z = 441 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.80 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.08 (dd, 1H), 7.42 (dd, 4 H), 7.59 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 9.82 (s, 1H).

Beispiel 146

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-cyclohexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.048 g (0.49 mmol) Cyclohexylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff aus-

kristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.080 g (79% d. Th.) des Produktes erhalten.

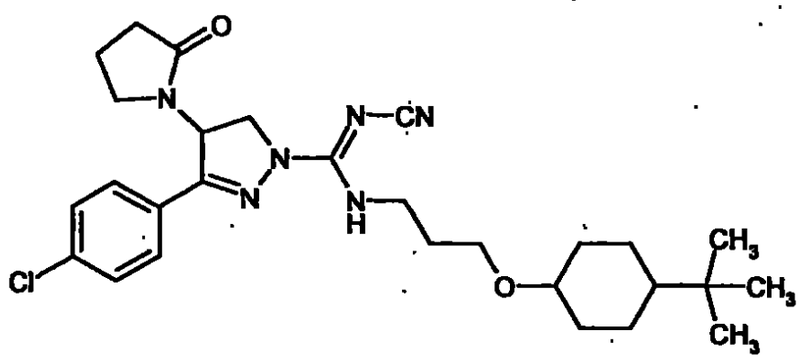
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.49 min.

MS (ESI pos): m/z = 413 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.12 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (d, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 147

N-{3-[(4-*tert*-Butylcyclohexyl)oxy]propyl}-3-(4-chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.261 g (1.22 mmol) 3-[(4-*tert*-Butylcyclohexyl)oxy]propan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.12 g (93% d. Th.) des Produktes erhalten.

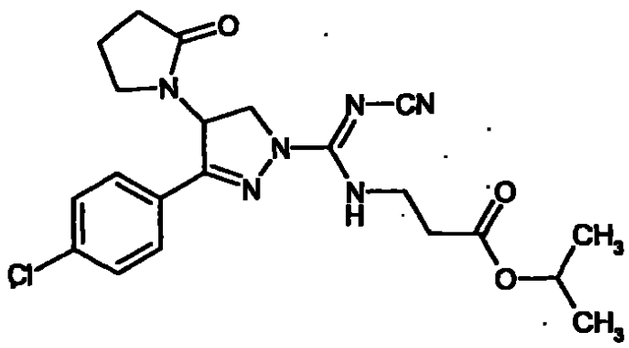
LC-MS (Methode 13): R_t = 3.16 min.

MS (ESI pos): m/z = 527 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.80 (s, 9H), 1.00 (m, 4H), 1.75 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.87 (t, 1H).

Beispiel 148

Isopropyl-*N*-[(*E*)-[3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl](cyanoimino)methyl]-betaalaninat



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.064 g (0.49 mmol) Isopropyl-beta-alaninat werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.1 g (92% d. Th.) des Produktes erhalten.

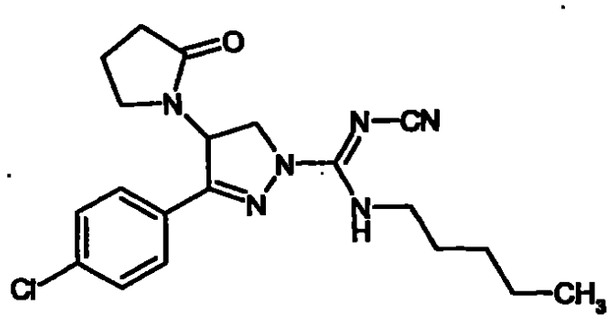
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.08 min.

MS (ESI pos): m/z = 445 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.19 (d, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 6.04 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.92 (t, 1H).

Beispiel 149

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-pentyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.042 g (0.49 mmol) *n*-Pentylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.086 g (87% d. Th.) des Produktes erhalten.

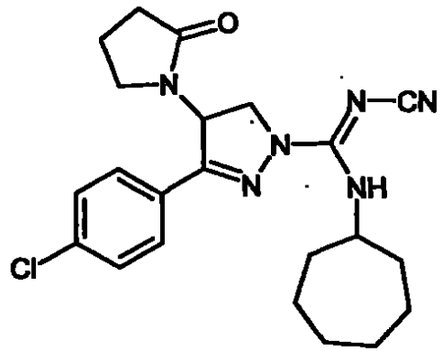
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.4 min.

MS (ESI pos): m/z = 401 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.88 (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 150

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-cycloheptyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) Heptylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.09 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

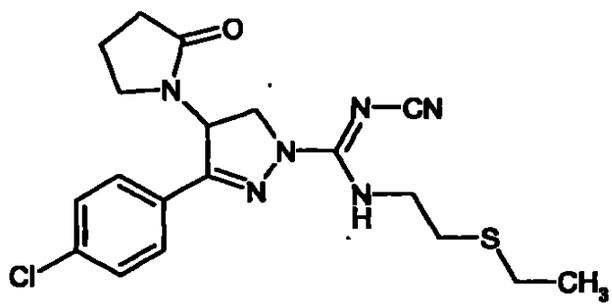
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.55 min.

MS (ESI pos): m/z = 427 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.51-1.66 (m, 11H), 1.89 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 151

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-*N*-[2-(ethylthio)ethyl]-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.069 g (0.49 mmol) 2-(Ethylmercapto)-ethylamin-Hydrochlorid werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.077 g (74% d. Th.) des Produktes erhalten.

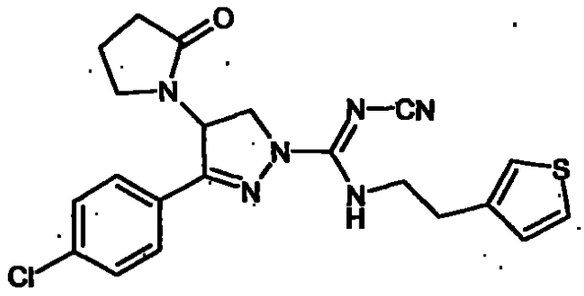
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.18 min.

MS (ESI pos): m/z = 419 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.20 (t, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.56 (q, 2H), 2.71 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.08 (t, 1H).

Beispiel 152

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-[2-(3-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 2-(3-Thienyl)ethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.069 g (64% d. Th.) des Produktes erhalten.

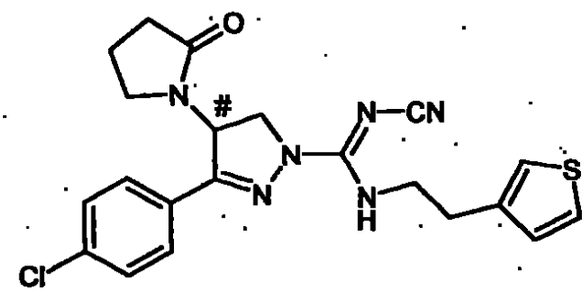
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.44 min.

MS (ESI pos): m/z = 441 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.06 (t, 1H).

Beispiel 153

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-[2-(3-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

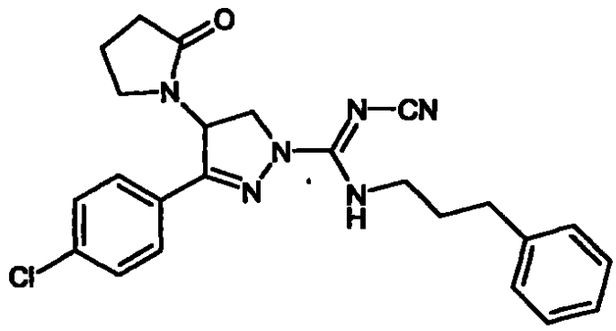


Enantiomerentrennung von Beispiel 152 nach Methode 18 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (>98.9% ee).

HPLC (Methode 18): R_t = 10.87 min. (zweite Fraktion)

Beispiel 154

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(3-phenylpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.066 g (0.49 mmol) 3-Phenylpropan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.094 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

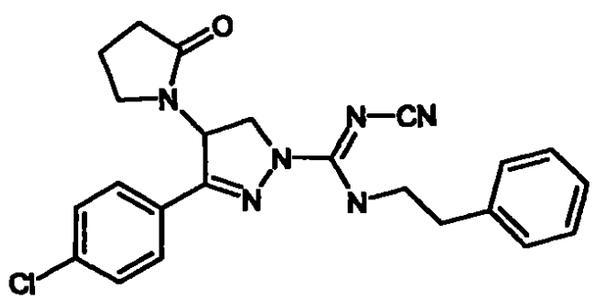
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.59 min.

MS (ESI pos): m/z = 449 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.90 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 6.30 (t, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Beispiel 155

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.059 g (0.49 mmol) 2-Phenylethanaminwerden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.080 g (75% d. Th.) des Produktes erhalten.

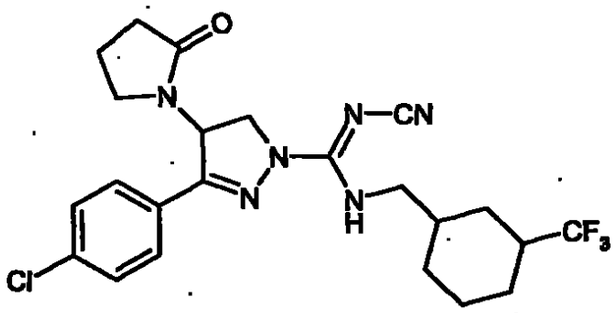
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.33 min.

MS (ESI pos): m/z = 435 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.76 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.58 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.03 (t, 1H).

Beispiel 156

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-{[3-(trifluormethyl)cyclohexyl]methyl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.053 g (0.29 mmol) 1-[3-(Trifluoromethyl)cyclohexyl]methanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.103 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

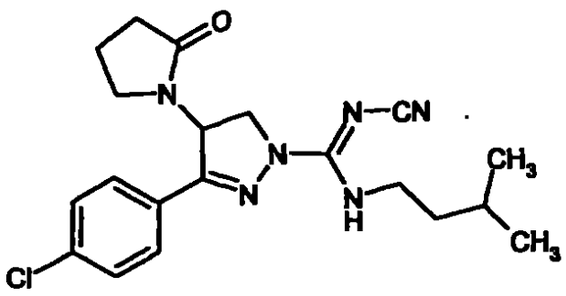
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.7 min.

MS (ESI pos): m/z = 495 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.90 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.77 (m, 6H), 2.25 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.08 (t, 1H).

Beispiel 157

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-*N*-(3-methylbutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.042 g (0.49 mmol) 3-Methylbutan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.087 g (88% d. Th.) des Produktes erhalten.

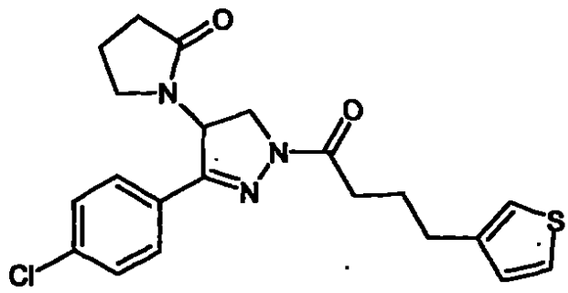
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.38 min.

MS (ESI pos): m/z = 401 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.92 (d, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.92 (t, 1H).

Beispiel 158

1-{3-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(3-thienyl)butanoyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl}pyrrolidin-2-on



0.1 g (0.379 mmol) 1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit 0.064 g (0.379 mmol) 4-(3-Thienyl)butansäure, 5 mg (0.038 mmol) Dimethylaminopyridin, 0.145 g (0.758 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 0.05 g (0.379 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 0.16 ml (1.138 mmol) Triethylamin in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran über Nacht gerührt. Nach Filtration der Salze wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.1 g (65% d. Th.) des Produktes erhalten.

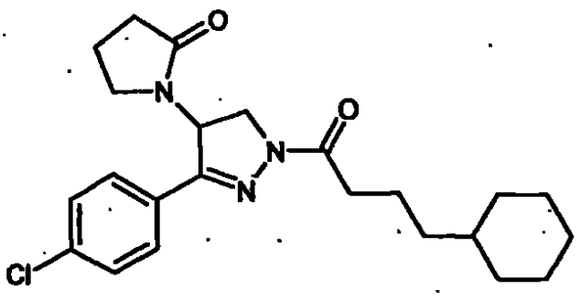
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.50$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 416$ $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.91$ (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.66 (m, 7H), 3.96 (m, 2H), 5.94 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.63 (d, 2H).

Beispiel 159

1-[3-(4-Chlorphenyl)-1-(4-cyclohexylbutanoyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on



0.1 g (0.379 mmol) 1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit 0.064 g (0.379 mmol) 4-Cyclohexylbuttersäure, 5 mg (0.038 mmol) Dimethylaminopyridin, 0.145 g (0.758 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 0.05 g (0.379 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 0.16 ml (1.138 mmol) Triethylamin in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran über Nacht gerührt. Nach Filtration der Salze wird das Lösungs-

mittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.077 g (49% d. Th.) des Produktes erhalten.

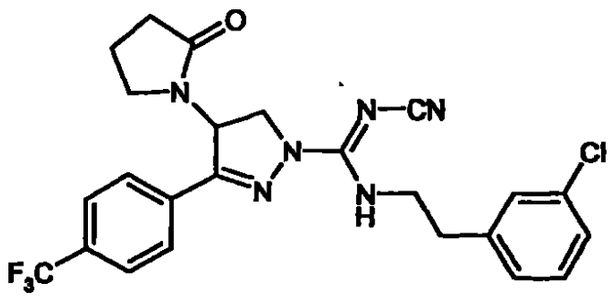
LC-MS (Methode 14): R_t = 3.1 min.

MS (ESI pos): m/z = 416 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.86 (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 1.63 (m, 8H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 5.94 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

Beispiel 160

3-(4-Trifluormethyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-[2-(3-chlorphenyl)-ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



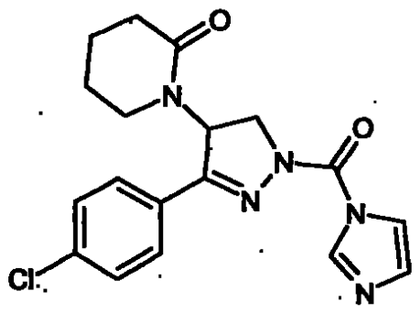
50 mg (0.113 mmol) Phenyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 35 mg (0.227 mmol) 2-(3-Chlor-phenyl)-ethanamin werden in 2 ml DMF gelöst und über Nacht auf 100°C erhitzt. Das Produkt wird mittels RP-HPLC aufgereinigt. Es werden 44 mg (77% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.29 min.

MS (ESI pos): m/z = 503 $(M+H)^+$

Beispiel 161

1-[3-(4-Chlorphenyl)-1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]piperidin-2-on



Zu einer Lösung von 140 mg (0.86 mmol) Carbonyldiimidazol in 1 ml wasserfreiem THF gibt man bei 0-5°C während 30 min in 4 Portionen 200 mg (0.72 mmol) 1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]piperidin-2-on (Herstellung analog zu Beispiel XII) und rührt 45 min bei dieser Temperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert mit Methyl-*tert*-butylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 138 mg (52% d. Th.) Feststoff

Durch Einengen der Mutterlauge und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 40:1) erhält man weitere 114 mg (43% d. Th.) Produkt.

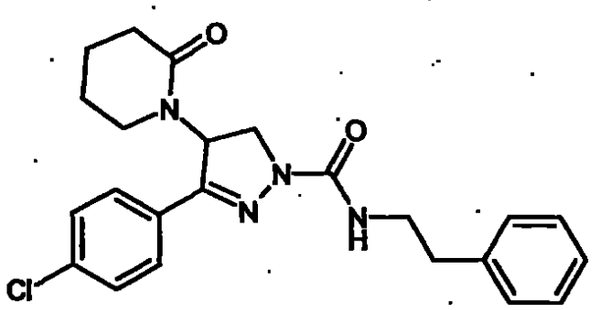
LC-MS (Methode 13): R_t = 1.80 min.

MS (ESI pos): m/z = 372 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.52 (m, 1H)

Beispiel 162

3-(4-Chlorphenyl)-4-(2-oxopiperidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboxamid



Zu einer Lösung von 40 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 in 0.5 ml THF gibt man bei Raumtemperatur 13 mg (0.11 mmol) Phenethylamin und rührt über Nacht bei RT. Man verteilt zwischen je 50 ml Essigsäureethylester und gesättigter Natriumchloridlösung, die 1 ml 1M Essigsäure enthält, wäscht die organische Phase nochmals mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein.

Ausbeute: 46 mg (89% d. Th.)

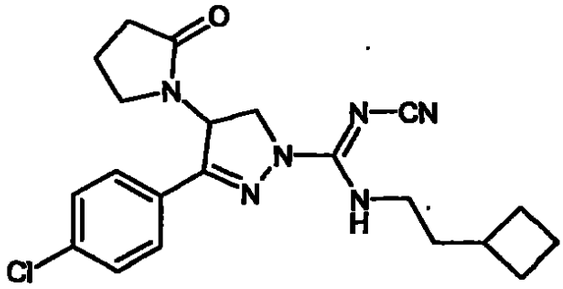
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.52 min.

MS (ESI pos): m/z = 425 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.52

Beispiel 163

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-*N*-(2-cyclobutylethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



Zu einer Lösung von 274 mg (0.67 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)- 4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 100 mg (1.01 mmol) 2-Cyclobutylethylamin in 3 ml DMF werden 0.28 ml (2.02 mmol) Triethylamin gegeben und das Gemisch bei 70°C 24 h gerührt. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum eingeengt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 79 mg (28% d. Th.) des Produktes erhalten.

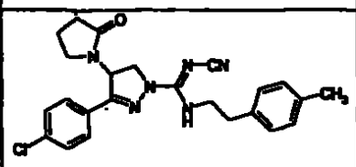
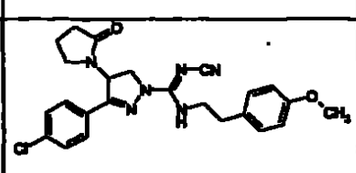
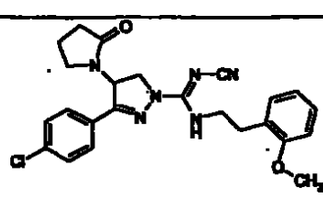
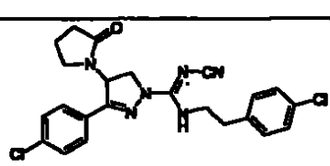
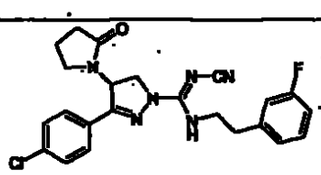
LC-MS (Methode 14): R_t = 2.43 min.

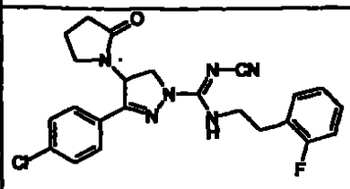
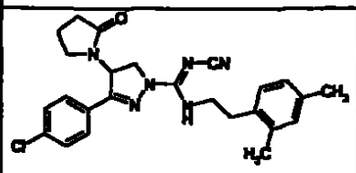
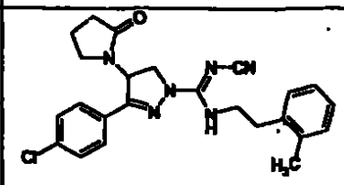
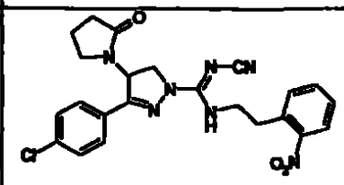
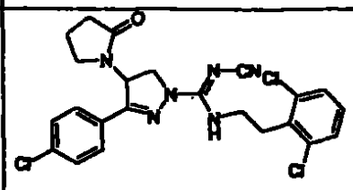
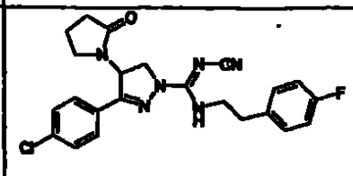
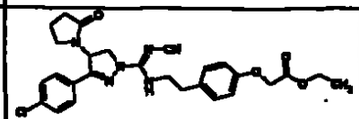
MS (ESI pos): m/z = 413 $(M+H)^+$,

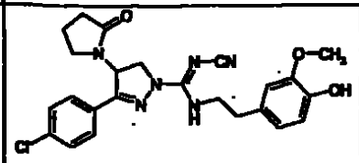
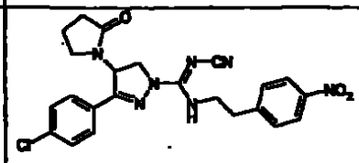
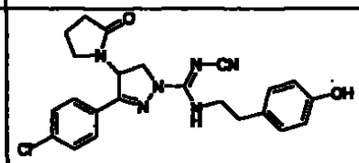
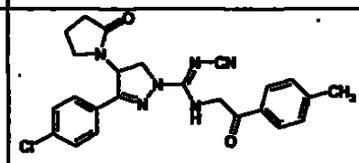
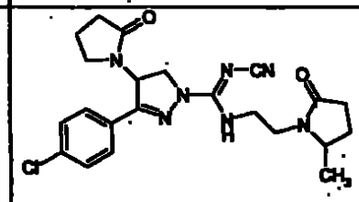
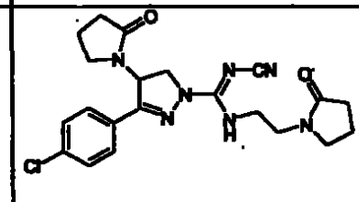
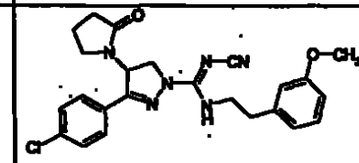
MS (ESI neg): m/z = 411 $(M-H)^-$

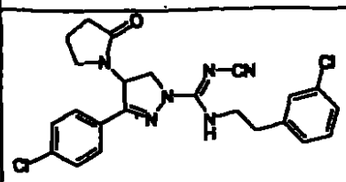
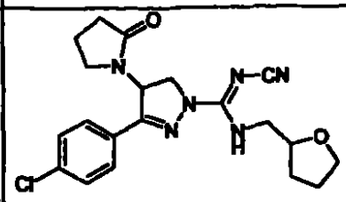
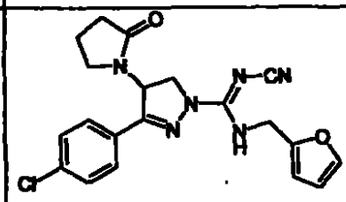
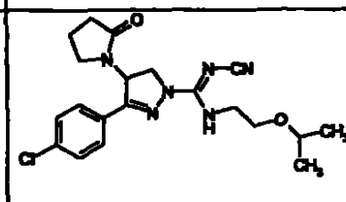
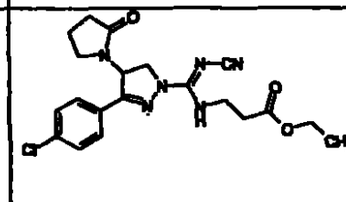
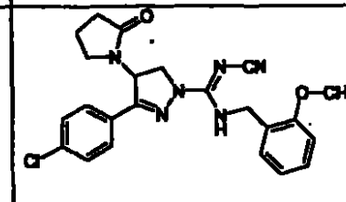
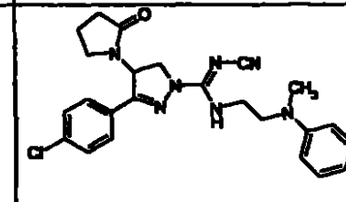
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.55-1.98 (m, 9H), 1.98-2.1 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.75 (dt, 1H), 3.25-3.4 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 2H), 6.0 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.9 (t, 1H).

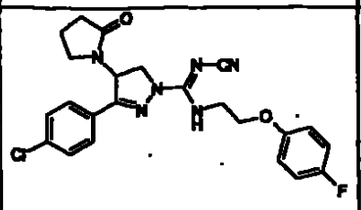
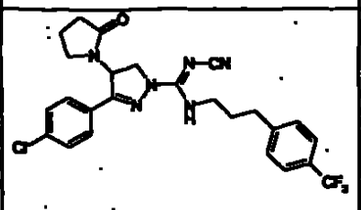
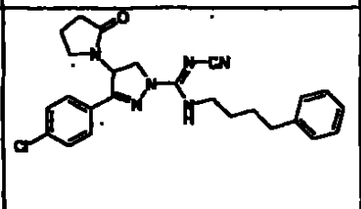
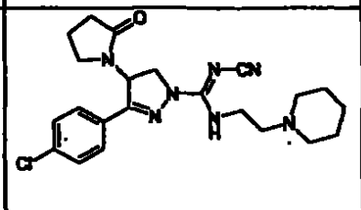
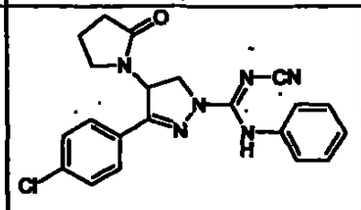
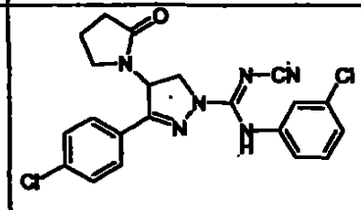
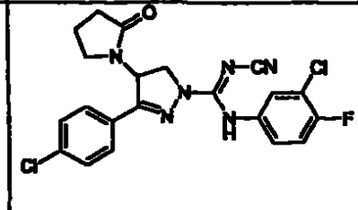
In Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen werden die Verbindungen der Beispiele 164 bis 404 hergestellt.

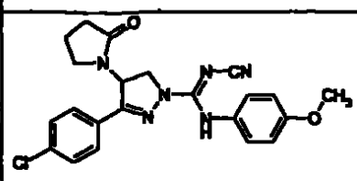
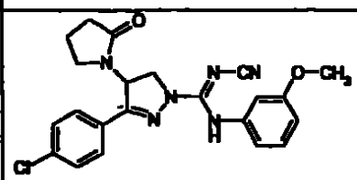
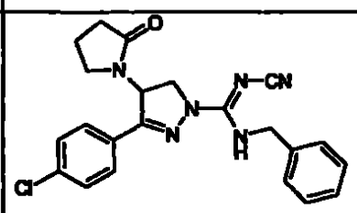
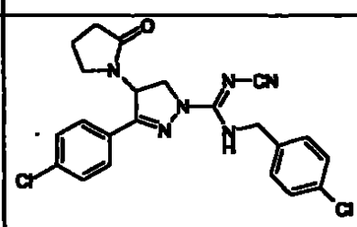
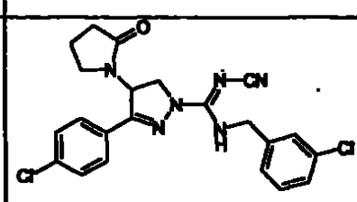
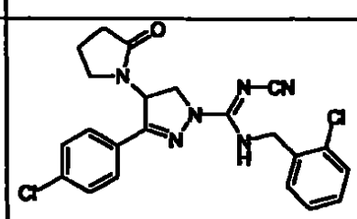
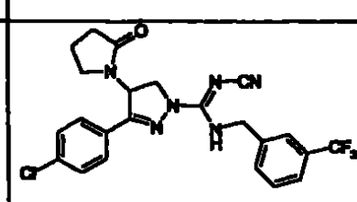
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
164		449	2.43	14
165		465	2.29	14
166		465	2.54	14
167		469	2.45	14
168		453	2.48	15

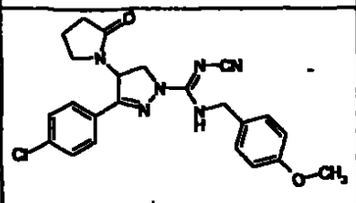
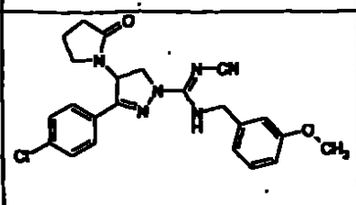
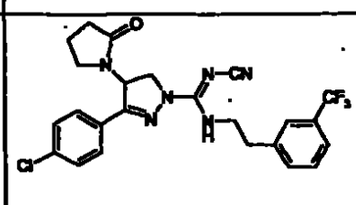
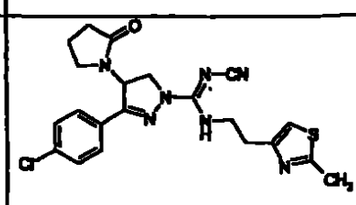
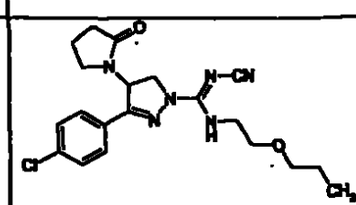
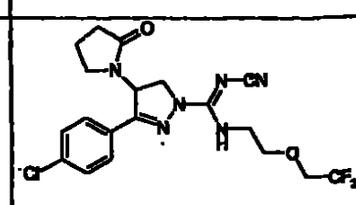
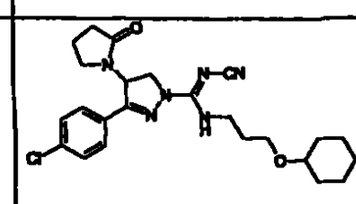
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
169		453	2.32	14
170		463	2.7	15
171		449	2.59	13
172		480	2.43	13
173		503	2.69	13
174		453	2.5	13
175		537	2.42	13

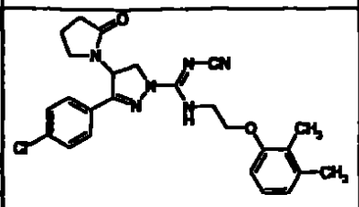
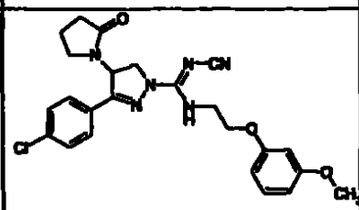
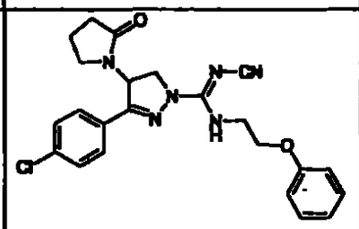
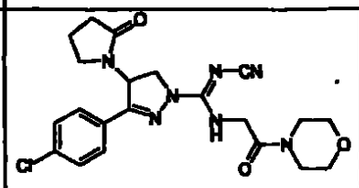
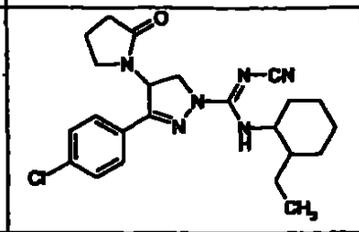
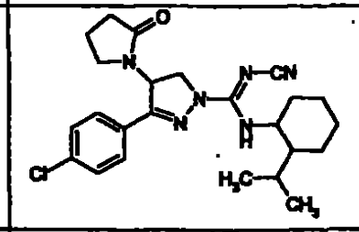
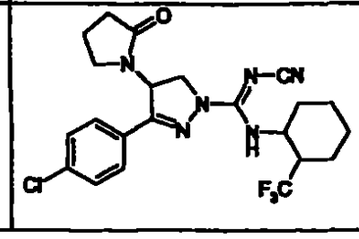
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
176		481	2.17	13
177		480	2.44	13
178		451	2.15	13
179		463	2.3	13
180		456	1.97	13
181		442	1.84	13
182		465	2.3	14

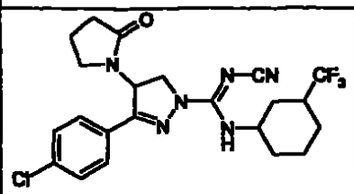
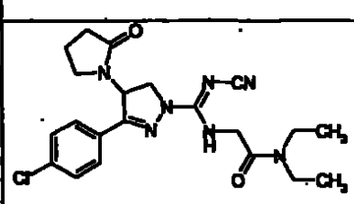
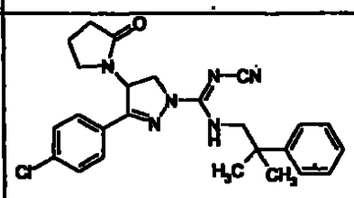
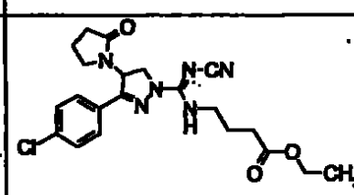
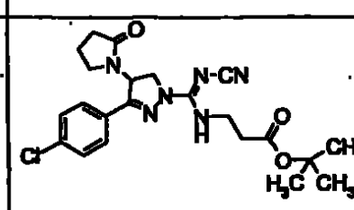
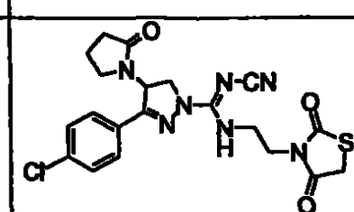
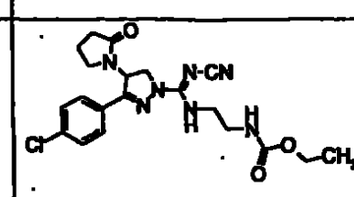
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
183		469	2.43	13
184		415	2.06	13
185		411	2.18	13
186		417	2.29	13
187		431	2.0	14
188		451	2.46	13
189		464	2.5	13

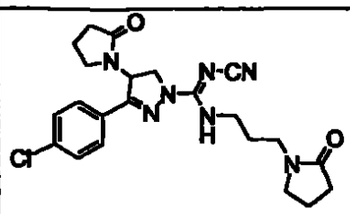
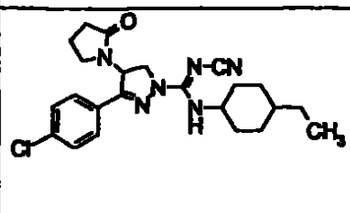
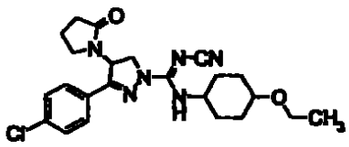
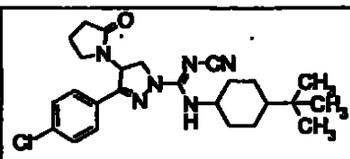
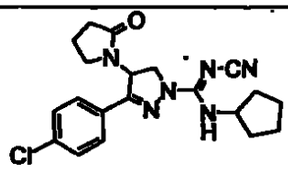
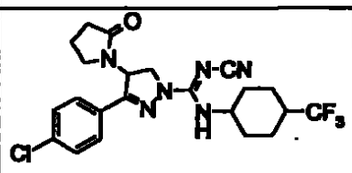
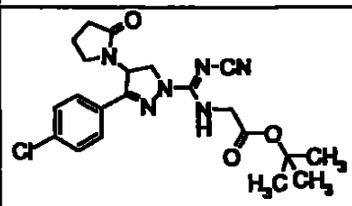
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
190		469	2.42	13
191		517	2.7	13
192		463	2.63	13
193		442	1.67	13
194		407	2.09	14
195		441	2.41	13
196		459	2.42	13

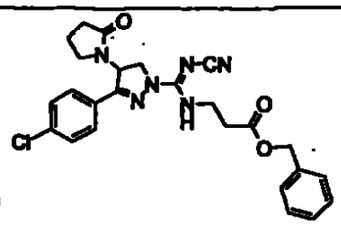
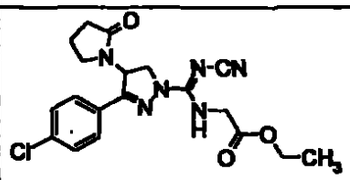
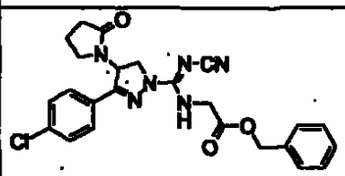
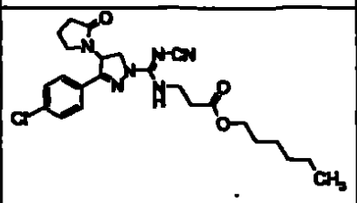
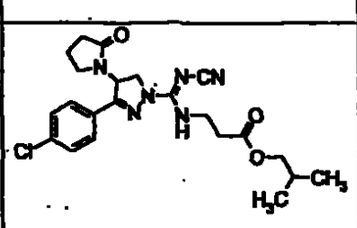
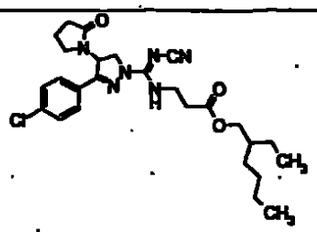
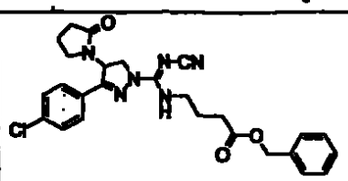
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
197		437	2.22	13
198		437	2.13	14
199		421	2.22	14
200		455	2.47	14
201		455	2.46	13
202		455	2.45	13
203		489	2.52	13

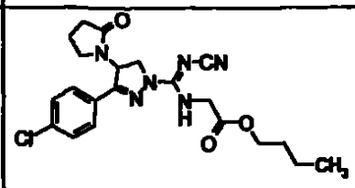
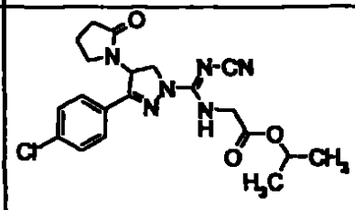
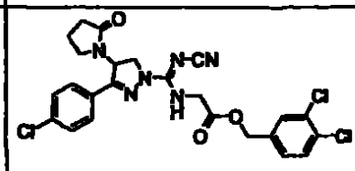
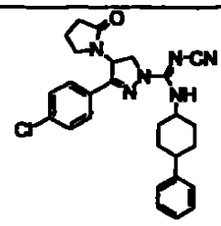
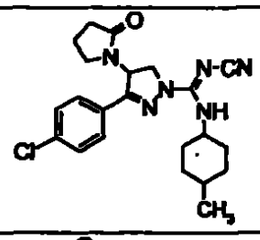
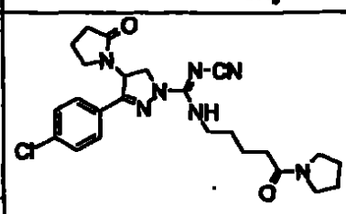
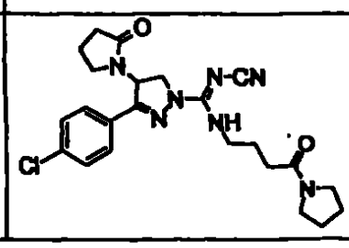
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
204		451	2.32	13
205		451	2.33	13
206		503	2.48	14
207		456	2.12	13
208		417	2.17	14
209		457	2.3	13
210		471	2.66	13

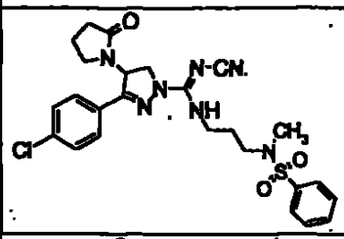
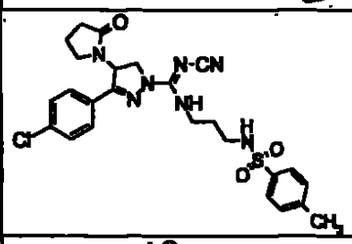
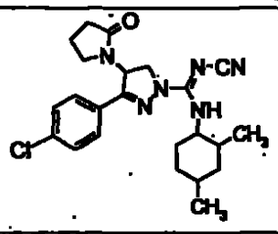
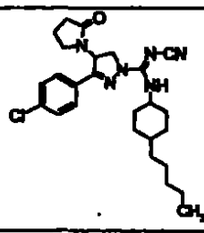
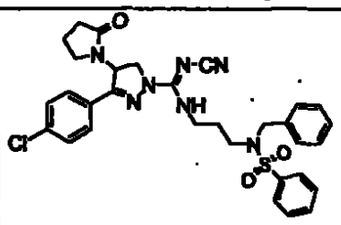
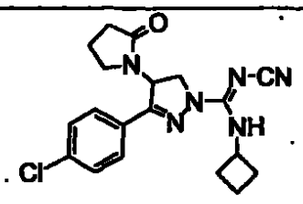
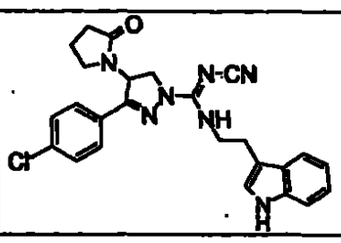
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
211		479	2.67	13
212		481	2.3	13
213		451	2.44	13
214		458	1.87	13
215		441	3.16	13
216		455	2.71	14
217		481	3.06	13

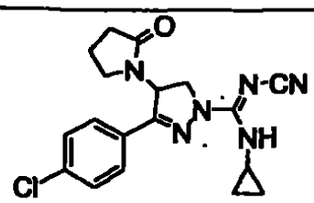
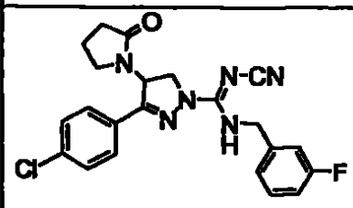
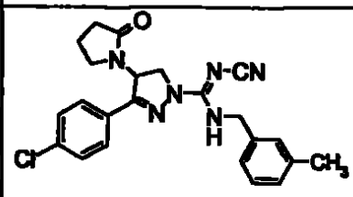
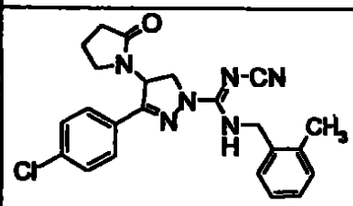
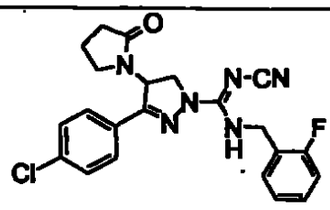
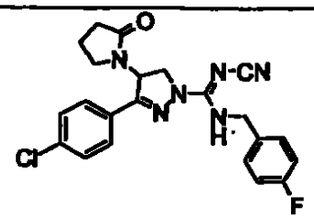
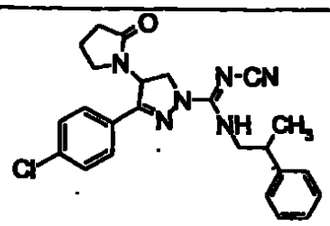
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
218		481	2.65	13
219		444	2.15	15
220		463	2.48	14
221		445	2.02	14
222		459	2.45	15
223		474	1.79	14
224		446	2.06	15

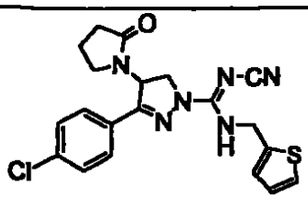
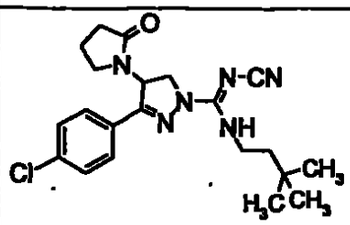
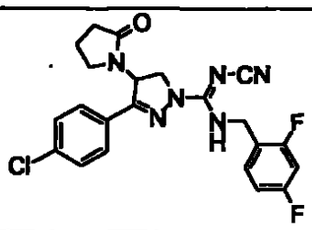
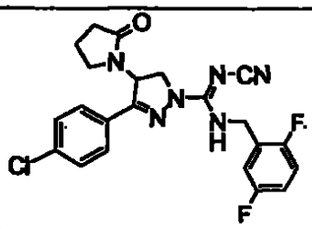
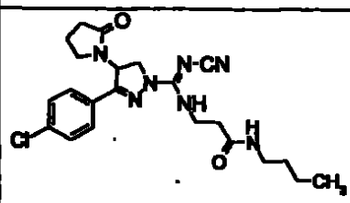
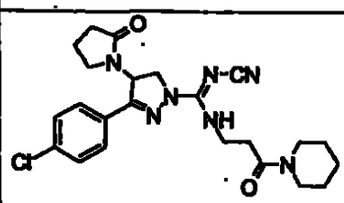
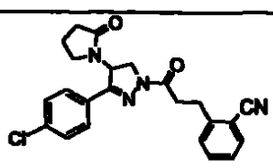
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
225		456	1.69	14
226		441	2.81	13
227		457	2.33	13
228		469	2.85	14
229		399	2.2	14
230		481	2.38	14
231		445	2.38	15

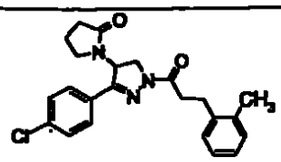
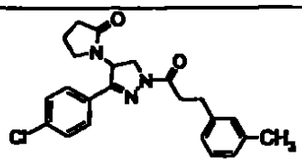
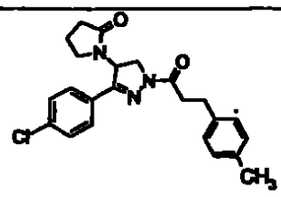
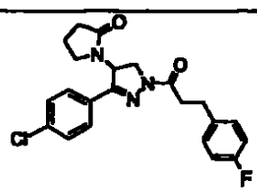
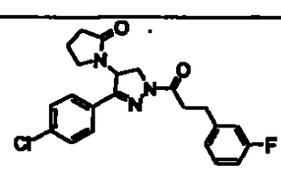
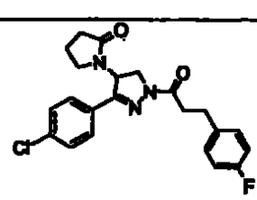
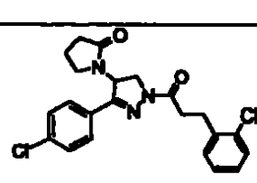
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
232		493	2.23	14
233		417	1.88	14
234		479	2.17	14
235		487	2.53	14
236		459	2.23	14
237		515	2.77	14
238		507	2.29	14

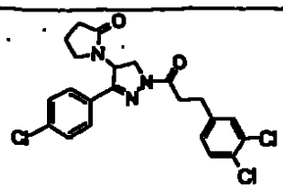
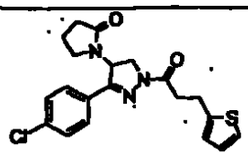
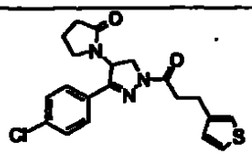
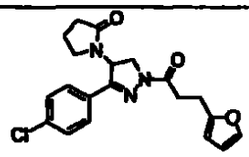
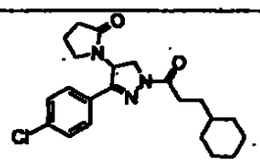
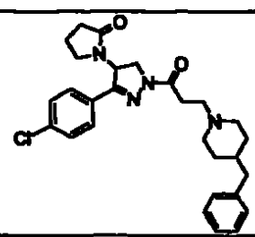
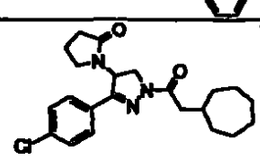
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
239		445	2.37	13
240		431	2.01	14
241		547	2.43	14
242		489	2.69	14
243		427	2.69	13
244		484	2.10	15
245		470	2.04	15

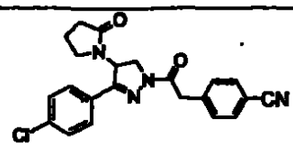
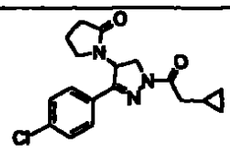
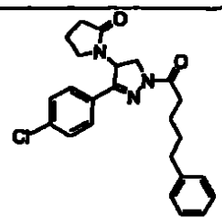
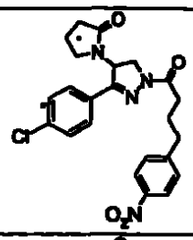
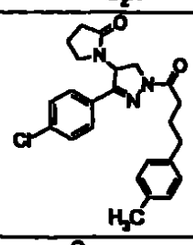
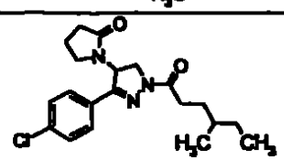
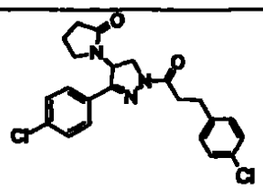
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
246		542	2.39	13
247		542	2.32	13
248		441	2.94	16
249		483	3.12	14
250		618	2.58	14
251		385	2.17	14
252		474	2.51	13

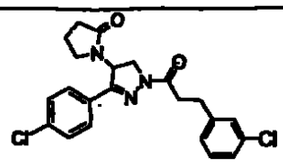
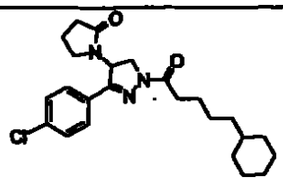
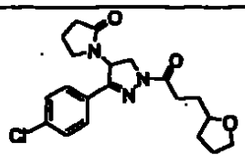
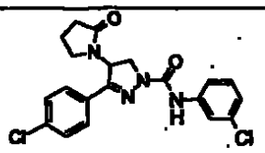
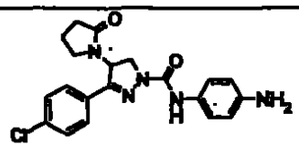
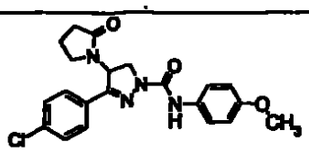
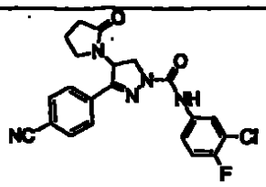
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
253		371	2.18	13
254		439	2.26	14
255		435	2.35	14
256		435	2.58	13
257		439	2.25	14
258		439	2.26	14
259		449	2.43	14

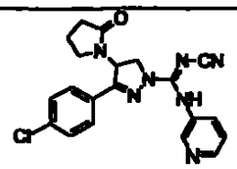
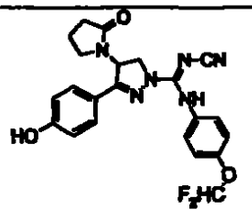
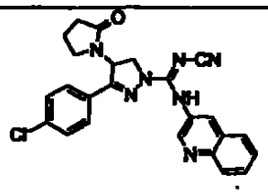
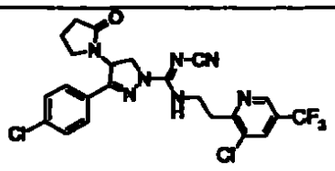
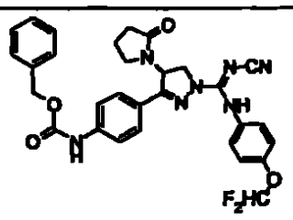
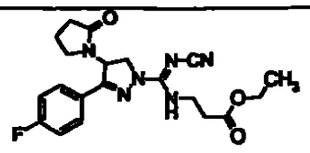
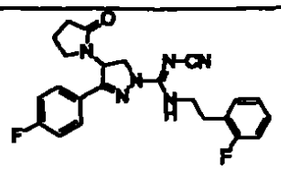
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
260		427	2.18	14
261		415	2.48	14
262		457	2.30	14
263		457	2.27	14
264		459	1.89	4
265		471	1.92	4
266		421	2.48	13

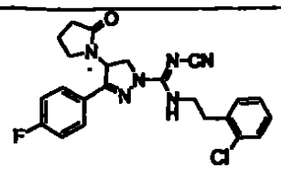
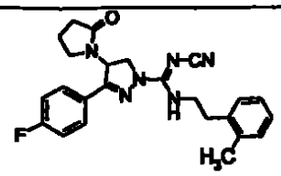
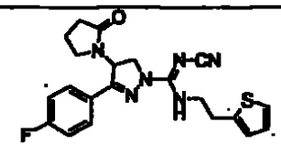
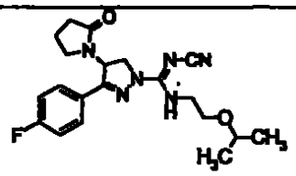
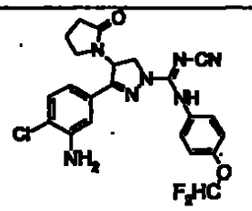
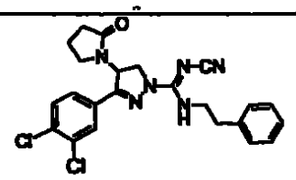
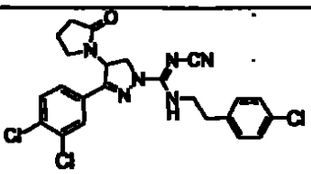
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
267		410	2.74	13
268		410	2.76	13
269		410	2.77	13
270		414	2.65	13
271		414	2.64	13
272		414	2.63	13
273		430	2.80	13

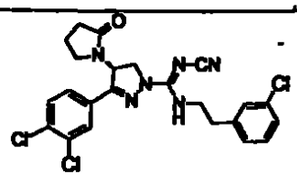
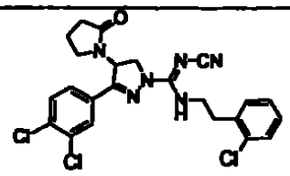
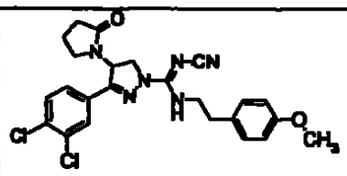
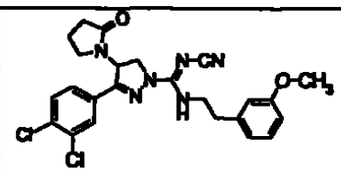
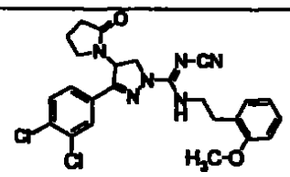
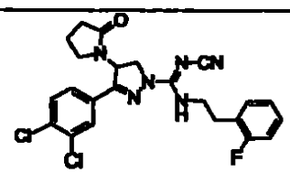
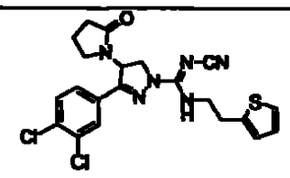
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
274		463	2.93	13
275		402	2.58	13
276		402	2.56	13
277		386	2.28	13
278		402	3.10	13
279		493	1.84	13
280		402	3.05	13

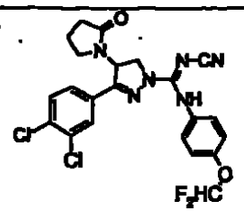
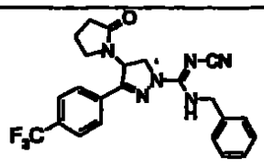
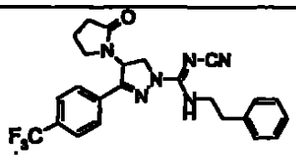
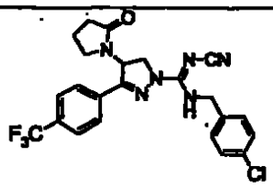
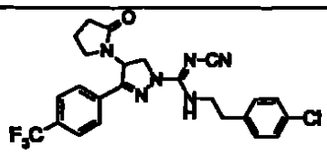
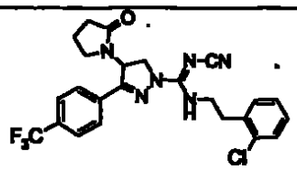
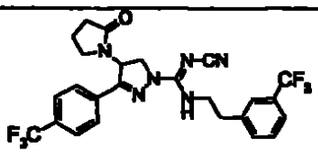
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
281		407	2.38	13
282		346	2.39	13
283		424	2.88	13
284		455	2.65	13
285		424	2.90	13
286		376	2.68	13
287		430	2.60	14

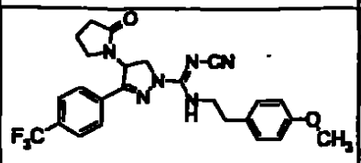
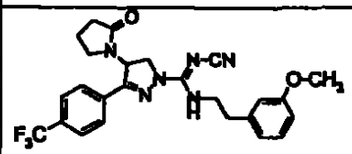
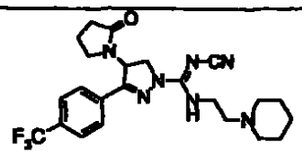
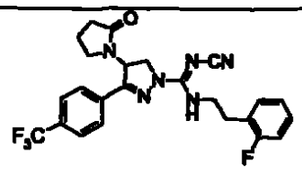
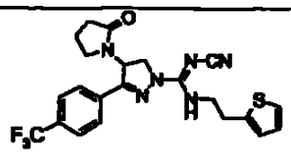
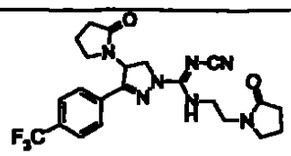
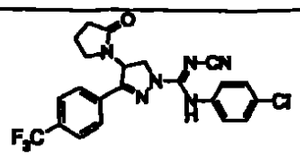
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
288		430	2.69	13
289		430	3.23	14
290		390	2.18	13
291		417	2.70	13
292		398	1.55	13
293		413	2.35	13
294		426	2.29	14

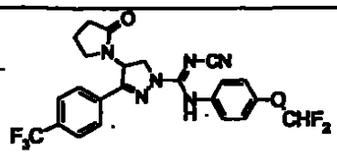
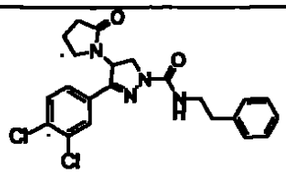
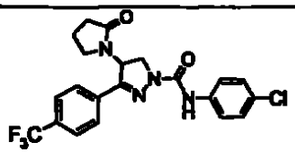
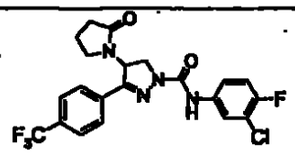
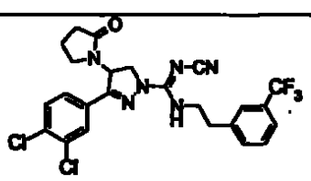
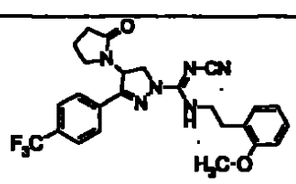
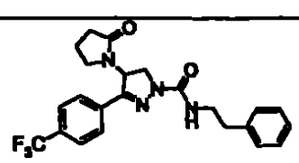
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
295		408	1.63	14
296		455	1.98	13
297		458	2.14	13
298		538	2.24	4
299		588	2.30	14
300		415	1.85	4
301		437	2.07	4

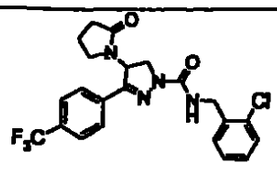
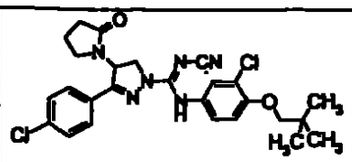
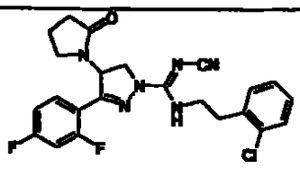
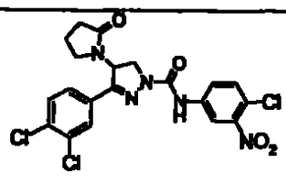
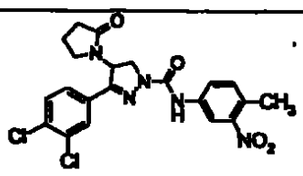
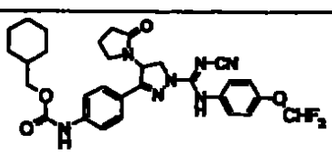
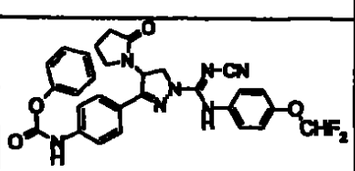
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
302		453	2.16	4
303		433	2.14	4
304		425	2.03	4
305		401	1.91	4
306		488	2.07	14
307		469	2.28	4
308		503	2.36	4

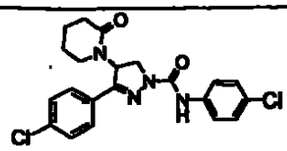
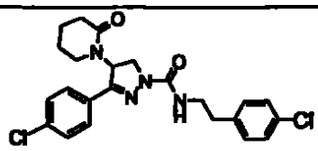
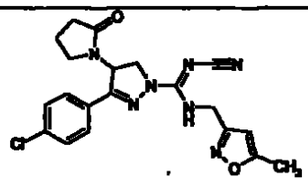
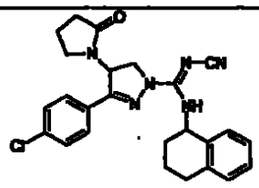
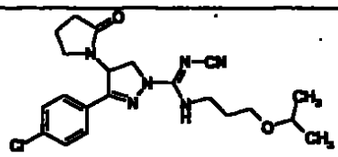
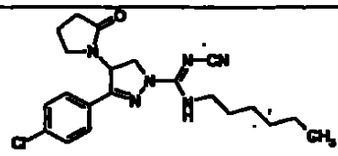
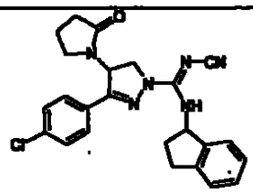
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
309		503	2.35	4
310		503	2.36	4
311		499	2.23	4
312		499	2.27	4
313		499	2.31	4
314		487	2.27	4
315		475	2.24	4

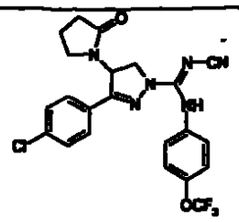
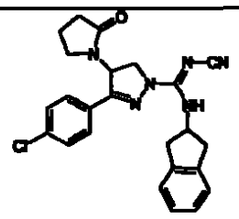
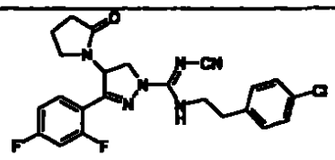
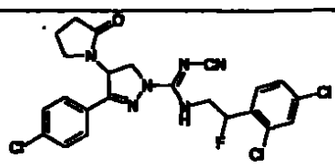
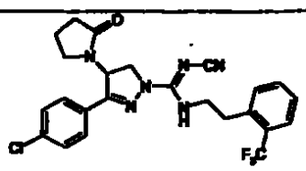
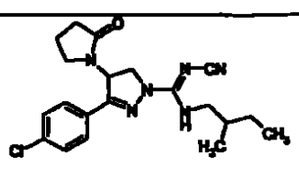
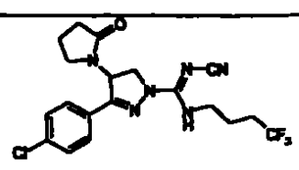
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
316		507	2.18	4
317		455	2.12	4
318		469	2.19	4
319		499	2.23	4
320		503	2.29	4
321		503	2.28	4
322		537	2.29	4

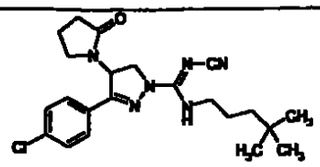
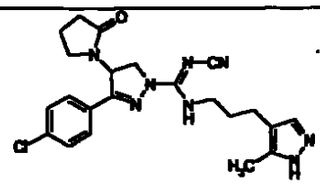
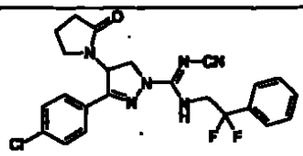
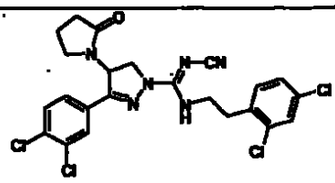
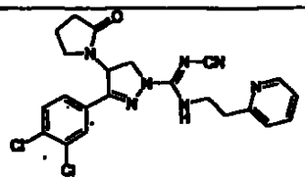
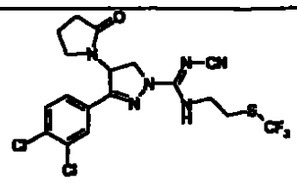
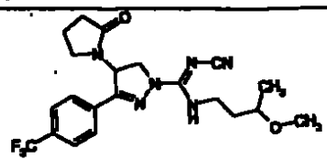
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
323		499	2.18	4
324		499	2.19	4
325		476	1.38	4
326		487	2.19	4
327		475	2.14	4
328		476	1.78	4
329		475	2.18	4

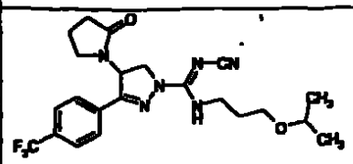
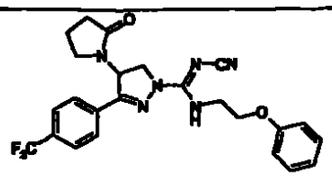
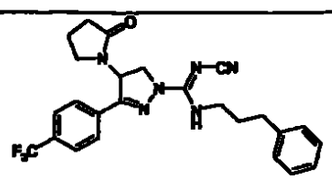
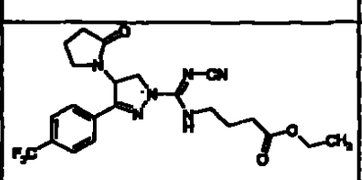
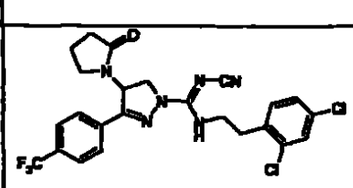
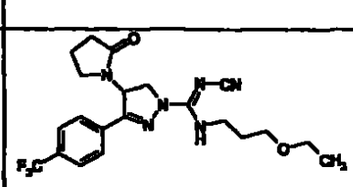
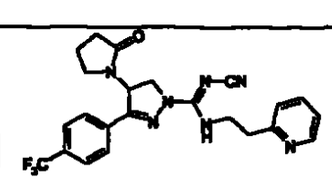
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
330		507	2.13	4
331		445	2.30	4
332		451	2.34	4
333		469	2.57	14
334		537	2.60	14
335		499	2.21	4
336		445	2.38	14

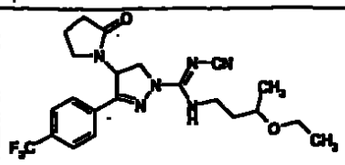
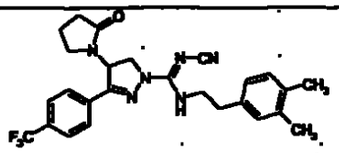
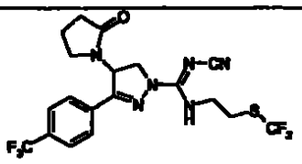
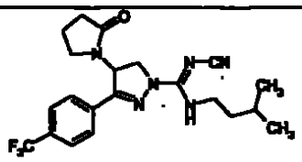
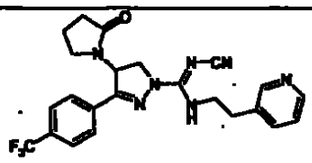
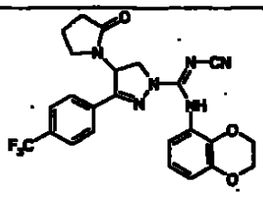
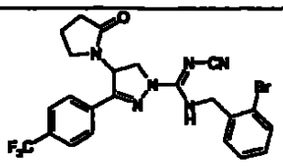
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
337		465	2.45	14
338		527	2.44	4
339		471	2.44	13
340		496	2.42	4
341		476	2.39	4
342		594	2.34	4
343		574	2.09	4

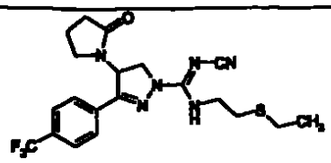
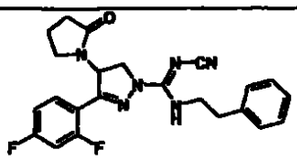
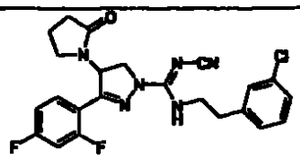
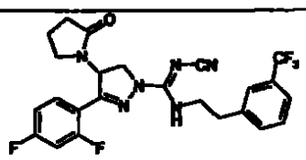
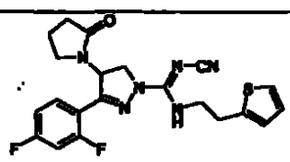
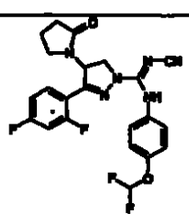
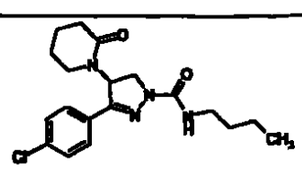
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
344		431	2.79	15
345		459	2.77	15
346		425	2.14	13
347		461	2.67	13
348		431	2.35	13
349		429	2.83	13
350		447	2.62	13

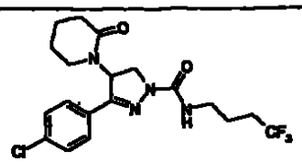
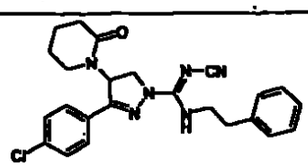
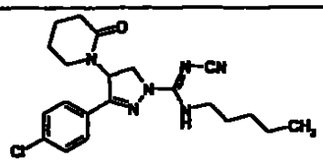
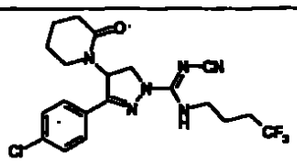
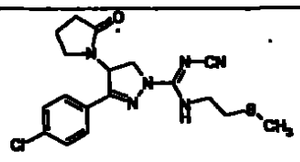
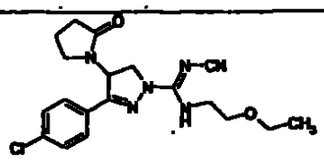
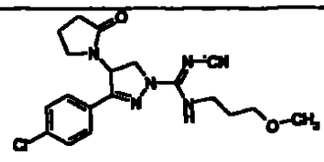
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
351		491	2.58	13
352		447	2.39	14
353		471	2.32	14
354		521	2.53	14
355		503	2.49	14
356		401	2.33	14
357		441	2.20	14

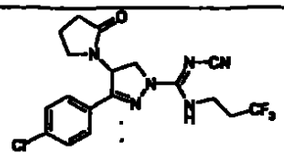
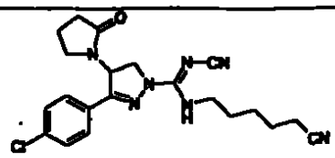
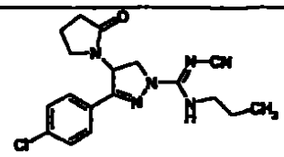
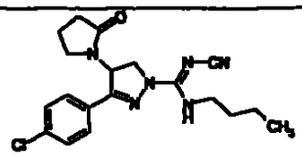
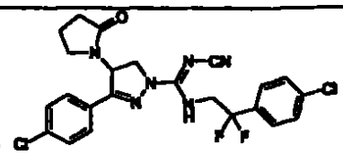
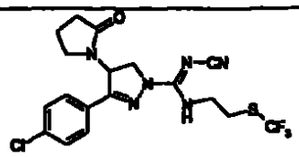
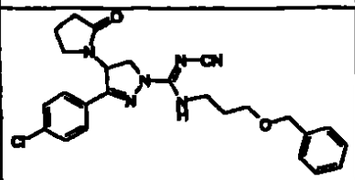
Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
358		429	2.58	14
359		452	1.76	14
360		471	2.47	15
361		539	2.75	14
362		471	1.65	14
363		494	2.4	14
364		451	2.04	4

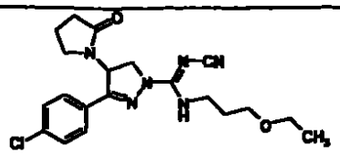
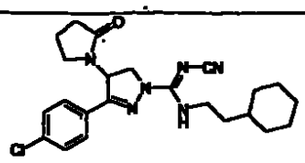
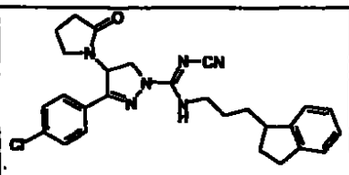
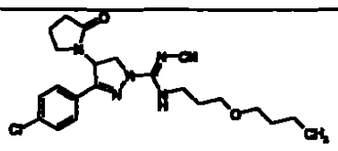
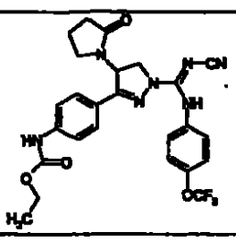
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
365		465	2.11	4
366		485	2.16	4
367		483	2.25	4
368		479	2.02	4
369		538	2.34	4
370		451	2.05	4
371		470	1.5	4

Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
372		465	2.12	4
373		497	2.32	4
374		493	2.13	4
375		435	2.24	4
376		470	1.46	4
377		499	2.05	4
378		534	2.2	4

Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
379		453	2.08	4
380		437	2.04	4
381		471	2.14	4
382		505	2.16	4
383		443	1.99	4
384		475	1.98	4
385		377	2.53	15

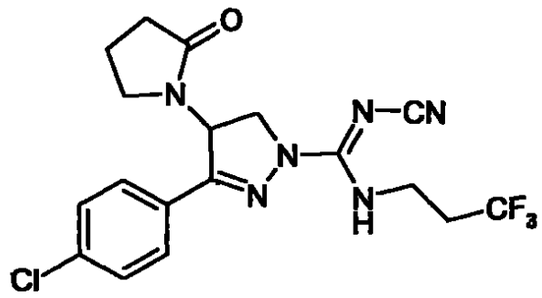
Beispiel	Struktur	m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
386		431	2.29	14
387		449	2.57	15
388		415	2.45	14
389		454	2.28	14
390		405	2.22	13
391		403	2.15	13
392		403	2.12	13

Beispiel	Struktur	m/z [M+H]+	R_t [min]	LC-MS-Methode
393		427	2.30	13
394		426	2.19	13
395		373	2.24	13
396		387	2.39	13
397		505	2.44	14
398		459	2.45	13
399		479	2.55	13

Beispiel	Struktur	m/z [M+H]$^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
400		417	2.05	14
401		441	2.87	14
402		489	2.84	15
403		445	2.55	15
404		526	1.98	4

Herstellungsverfahren zu Beispiel 393

3-(4-Chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(3,3,3-trifluorpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 0.089 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

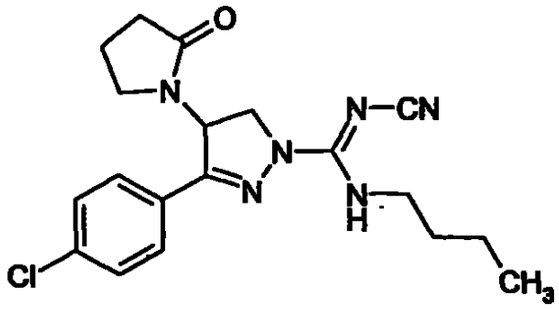
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.30 min,

MS (ESIpos): m/z = 427 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.05 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.04 (t, 1H).

Herstellungsverfahren zu Beispiel 396

N-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.035 g (0.49 mmol) *n*-Butylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das gleiche Volumen Wasser zugesetzt, wobei das Produkt ausfällt. Nach Filtration wird mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 0.072 g (76% d. Th.) des Produktes erhalten.

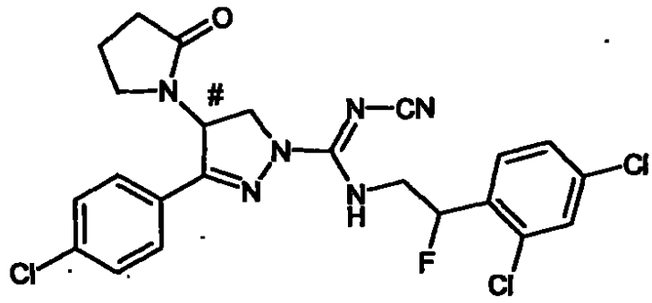
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.44 min,

MS (ESIpos): m/z = 387 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.91 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 405

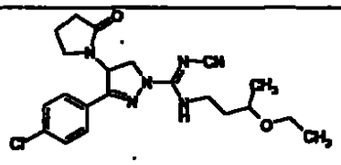
3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-fluorethyl]-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

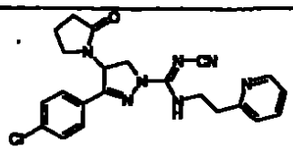
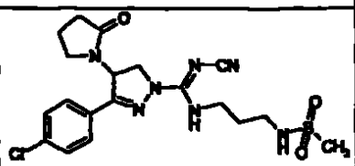
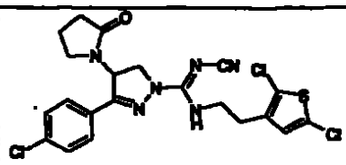
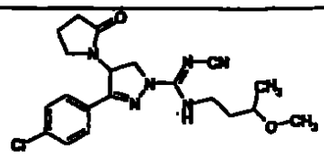
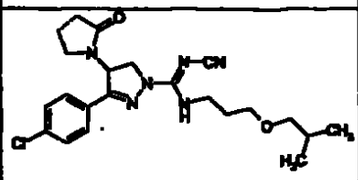
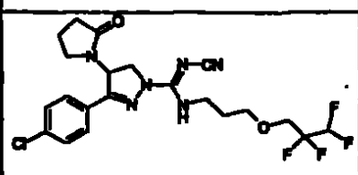
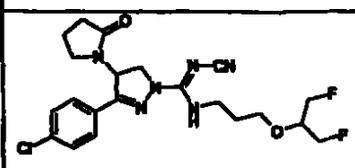


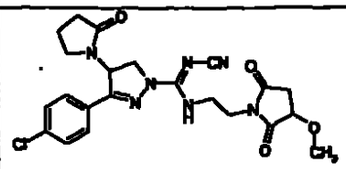
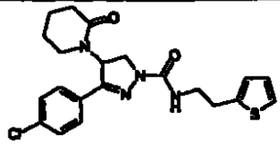
Enantiomerentrennung von Beispiel 354 nach Methode 17 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (>98% ee).

HPLC (Methode 17): R_t = 5.90 min. (zweite Fraktion)

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen werden die Verbindungen der Beispiele 406 bis 415 hergestellt.

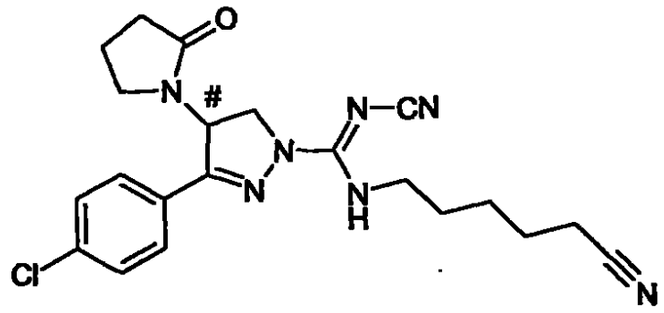
Beispiel	Struktur	m/z, $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
406		431	2.34	15

Beispiel	Struktur	m/z, $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
407		436	1.64	15
408		466	1.68	14
409		509	2.77	15
410		417	2.26	15
411		445	2.61	15
412		503	2.23	14
413		467	2.24	13

Beispiel	Struktur	m/z, $[M+H]^+$	R_t [min]	LC-MS-Methode
414		486	1.96	14
415		431	2.36	14

Beispiel 416

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-(5-cyanopentyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

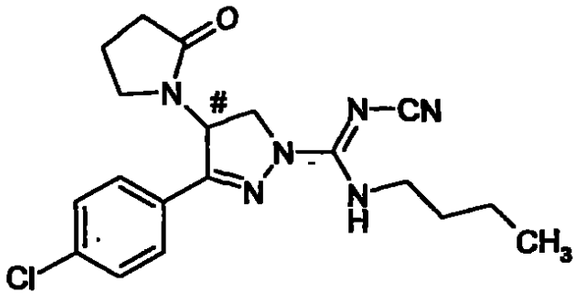


Enantiomerentrennung von Beispiel 394 nach Methode 21 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 21): R_t = 6.37 min

Beispiel 417

N-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

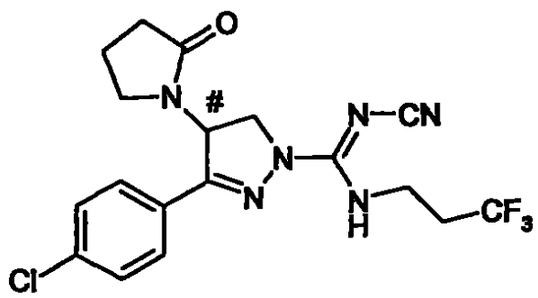


Enantiomerentrennung von Beispiel 396 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): R_t = 5.32 min

Beispiel 418

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-(3,3,3-trifluorpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

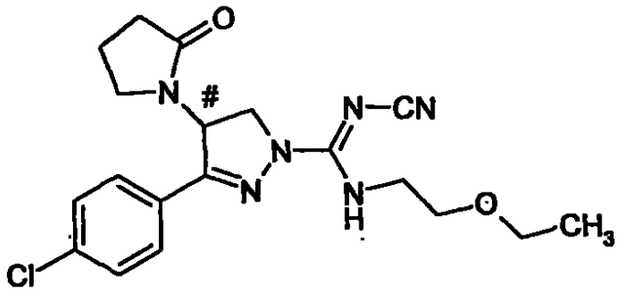


Enantiomerentrennung von Beispiel 393 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99% ee).

HPLC (Methode 22): R_t = 5.14 min

Beispiel 419

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-(2-ethoxyethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

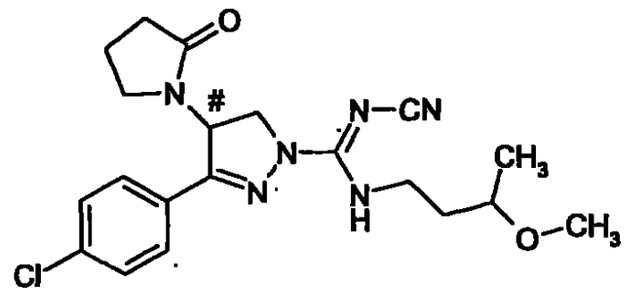


Enantiomerentrennung von Beispiel 391 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): R_t = 11.35 min

Beispiel 420

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-(3-methoxybutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

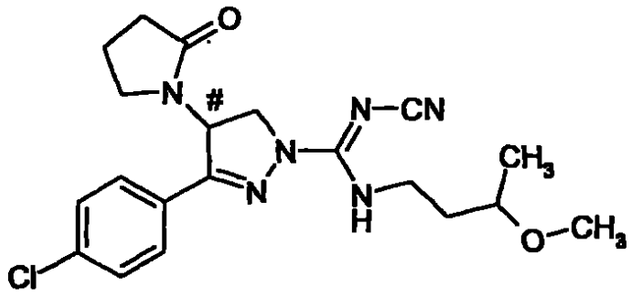


Enantiomerentrennung von Beispiel 410 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1/Diastereomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): R_t = 5.11 min

Beispiel 421

3-(4-Chlorphenyl)-*N'*-cyano-*N*-(3-methoxybutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



Enantiomerentrennung von Beispiel 410 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1/Diastereomer 2 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): R_t = 6.64 min

B) **Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Abkürzungen:

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fetal Calf Serum
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

In vitro Assays

a) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test

Die Identifizierung von Agonisten des humanen Protease Aktivierten Rezeptors 1 (PAR1) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen Substanzen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer embryonalen Nierenzelle des Menschen (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab. Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv eine modifizierte Form des calcium-sensitiven Photoproteins Aequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei Erhöhungen der freien Calcium-Konzentration im inneren mitochondrialen Kompartiment Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 1992, *358*, 325-327). Zusätzlich exprimiert die Zelle stabil den endogenen humanen PAR1-Rezeptor sowie den endogenen purinergen Rezeptor P2Y2. Die resultierende PAR1-Testzelle reagiert auf Stimulation des endogenen PAR1 oder P2Y2-Rezeptors mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszens mit einem geeigneten Luminometer quantifiziert werden kann (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 1996, *17*, 235-237).

Für die Prüfung der Substanz-Spezifität wird deren Wirkung nach Aktivierung des endogenen PAR1-Rezeptors mit der Wirkung nach Aktivierung des endogenen purinergen P2Y2-Rezeptors verglichen, der den gleichen intrazellulären Signalweg nutzt.

Testablauf: Die Zellen werden zwei Tage (48 Std.) vor dem Test in Kulturmedium (DMEM F12, ergänzt mit 10% FCS, 2 mM Glutamine, 20 mM HEPES, 1,4mM Pyruvat, 0,1mg/ml Gentamycin, 0,15% Na-Bicarbonat; BioWhittaker Cat.# BE04-687Q; B-4800 Verviers, Belgien) in 384-Loch-

Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO_2, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 $MgCl_2$, 2 $CaCl_2$, 20 Glucose, 20 HEPES), das zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (25 µM) und Glutathion (4 mM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte anschließend für weitere 3-4 Stunden inkubiert. Dann werden die Testsubstanzen auf die Mikrotiterplatte pipettiert und 5 Minuten nach Übertragung der Testsubstanzen in die Wells der Mikrotiterplatte wird die Platte in das Luminometer transferiert, eine PAR1-Agonist-Konzentration, die EC_{50} entspricht, zugeschossen und sofort das resultierende Lichtsignal im Luminometer gemessen. Zur Unterscheidung einer Antagonist-Substanzwirkung von einer toxischen Wirkung wird unmittelbar anschließend der endogene purinerge Rezeptor mit Agonist aktiviert (ATP, 10 µM Endkonzentration) und das resultierende Lichtsignal gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle A gezeigt:

Tabelle A:

Bsp. Nr.	IC$_{50}$ [µM]
41	2
79	3
102	15
119	220
132	4
230	31
297	140
373	130
417	4
418	32

b) Thrombozytenaggregation

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wird Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, die innerhalb der letzten zehn Tage keine die Thrombozytenaggregation beeinflussende Medikation erhalten hatten, verwendet. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8% (1 Teil Citrat + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Citrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

Für die Aggregationsmessungen werden Aliquots des plättchenreichen Plasmas mit aufsteigenden Konzentrationen an Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird die Aggregation durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, *168*, 178-195) bei 37°C bestimmt. Die SFLLRN-Konzentration, die zur maximalen Aggregation führt, wird jeweils für jeden Spender individuell ermittelt.

Zur Berechnung der inhibitorischen Wirkung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten in Gegenwart und Abwesenheit von Prüfsubstanz ermittelt und die Inhibition berechnet. Aus den Inhibitionskurven wird die Konzentration berechnet, die die Aggregation zu 50% hemmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle B gezeigt:

Tabelle B:

Bsp. Nr.	IC_{50} [µM]
41	40
79	5
102	14
119	200
230	12
417	5
418	8

c) **Stimulation gewaschener Thrombozyten und Analyse im FACS (Fluorescence Associated Cell Sorter)**

Isolierung gewaschener Thrombozyten:

Humanes Vollblut wird mittels Venenpunktion von freiwilligen Spendern gewonnen und in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) überführt, die als Antikoagulans Natriumcitrat enthalten (1 Teil Natriumcitrat 3.8% + 9 Teile Vollblut). Die Monovetten werden bei 900 Umdrehungen pro Minute und 4°C über einen Zeitraum von 20 Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments, Deutschland; Megafuge 1.0RS). Das plättchenreiche Plasma wird vorsichtig abgenommen und in ein 50 ml-Falcon®röhrchen überführt. Nun wird das Plasma mit ACD-Puffer (44 mM Natriumcitrat, 20.9 mM Zitronensäure, 74.1 mM Glucose) versetzt. Das Volumen des ACD-Puffers entspricht einem Viertel des Plasmavolumens. Durch zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C werden die Thrombozyten sedimentiert. Danach wird der Überstand vorsichtig abdekantiert und verworfen. Die präzipitierten Thrombozyten werden zunächst vorsichtig mit einem Milliliter Waschpuffer (113 mM Natriumchlorid, 4 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 24 mM Natriumdihydrogenphosphat, 4 mM Kaliumchlorid, 0.2 mM Ethylenglycol-bis-(2-aminoethyl)-*N,N,N'N'*-tetraessigsäure, 0.1% Glucose) resuspendiert und dann mit Waschpuffer auf ein Volumen aufgefüllt, das dem der Plasmamenge entspricht. Der Waschvorgang wird ein zweites Mal durchgeführt. Nachdem die Thrombozyten durch eine erneute zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C präzipitiert worden sind, werden sie vorsichtig in einem Milliliter Inkubationspuffer (134 mM Natriumchlorid, 12 mM Natriumhydrogencarbonat, 2.9 mM Kaliumchlorid, 0.34 mM Natriumdihydrogencarbonat, 5 mM HEPES, 5 mM Glucose, 2 mM Calciumchlorid und 2 mM Magnesiumchlorid) resuspendiert und mit Inkubationspuffer auf eine Konzentration von 300.000 Thrombozyten pro µl eingestellt.

FACS-Färbung und Stimulierung der humanen Thrombozyten mit humanem α-Thrombin in Gegenwart oder Abwesenheit eines PAR-1-Antagonisten:

Die Thrombozytensuspension wird mit der zu prüfenden Substanz bzw. des entsprechenden Lösungsmittels für 10 Minuten bei 37°C vorinkubiert (Eppendorf, Deutschland; Thermomixer Comfort). Durch Zugabe des Agonisten (0.5 µM bzw. 1 µM α-Thrombin; Kordia, Niederlande, 3281 NIH Units/mg; oder 30µg/ml Thrombin receptor activating peptide (TRAP6); Bachem, Schweiz) bei 37° und unter Schütteln von 500 Umdrehungen pro Minute wird die Thrombozytenaktivierung ausgelöst. Zu den Zeitpunkten 0, 1, 2.5, 5, 10 und 15 Minuten wird jeweils ein Aliquot von 50µl entnommen und in einen Milliliter einfach-konzentrierte CellFix™-Lösung (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) überführt. Zur Fixierung der Zellen werden sie 30 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Durch eine zehnminütige

Zentrifugation bei 600 g und 4°C werden die Thrombozyten präzipitiert. Der Überstand wird verworfen und die Thrombozyten werden in 400 µl CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) resuspendiert. Ein Aliquot von 100 µl wird in ein neues FACS-Röhrchen überführt. 1µl des thrombozyten-identifizierenden Antikörpers und 1 µl des aktivierungszustands-detektierenden Antikörpers werden mit CellWash™ auf ein Volumen von 100 µl aufgefüllt. Diese Antikörperlösung wird dann zur Thrombozytensuspension gegeben und 20 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Im Anschluss an die Färbung wird das Ansatzvolumen durch Zugabe von weiteren 400 µl CellWash™ erhöht.

Zur Identifizierung der Thrombozyten wird ein fluorescein-isothiocyanat-konjugierter Antikörper eingesetzt, der gegen das humane Glykoprotein IIb (CD41) gerichtet ist (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 0649). Mit Hilfe des phycoerythrin-konjugierten Antikörpers, der gegen das humane Glykoprotein P-Selektin (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 1759) gerichtet ist, lässt sich der Aktivierungszustand der Thrombozyten bestimmen. P-Selektin (CD62P) ist in den α-Granula ruhender Thrombozyten lokalisiert. Es wird jedoch nach *in-vitro-* bzw. *in-vivo*-Stimulierung zur äußeren Plasmamembran translokalisiert.

FACS-Messung und Auswertung der FACS-Daten:

Die Proben werden im Gerät FACSCalibur™ *Flow Cytometry System* der Firma Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA, vermessen und mit Hilfe der Software CellQuest, Version 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) ausgewertet und graphisch dargestellt. Das Maß der Thrombozytenaktivierung wird durch den Prozentsatz der CD62P-positiven Thrombozyten (CD41-positive Ereignisse) bestimmt. Es werden von jeder Probe 10.000 CD41-positive Ereignisse gezählt.

Die inhibitorische Wirkung der zu prüfenden Substanzen wird anhand der Reduktion der Thrombozytenaktivierung berechnet, die sich auf die Aktivierung durch den Agonisten bezieht.

Ex vivo Assay

Thrombozytenaggregation (Meerschweinchen)

Meerschweinchen (Stamm: Dunkin Hartley) werden in wachem oder narkotisiertem Zustand oral, intravenös oder intraperitoneal mit Prüfsubstanzen in geeigneter Formulierung behandelt. Als Kontrolle werden andere Meerschweinchen in identischer Weise mit dem entsprechenden Vehikel behandelt. Nach je nach Applikationsart unterschiedlich langer Zeit wird aus den tief narkotisierten Tieren Blut durch Punktion des Herzens oder der Aorta gewonnen. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8% (1

Teil Citratlösung + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Zitrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

Die Aggregation wird durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN, 50 µg/ml) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, *168*, 178-195) bei 37°C bestimmt.

Zur Aggregationsmessung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten ermittelt. Die inhibitorische Wirkung der verabreichten Prüfsubstanzen in den behandelten Tieren wird durch die Reduktion der Aggregation, bezogen auf den Mittelwert der Kontrolltiere, berechnet.

<u>In vivo Assay</u>

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Thrombosemodellen in geeigneten Tierspezies, in denen die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation über den PAR-1-Rezeptor vermittelt wird, untersucht werden. Als Tierspezies eignen sich Meerschweinchen und insbesondere Primaten (vergleiche: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, *Circulation 2003, 108 Suppl.* 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, *304*, 855-861).

C) **Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

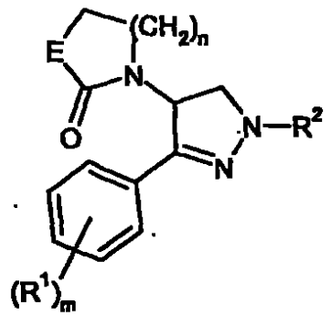
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



(I),

in welcher

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

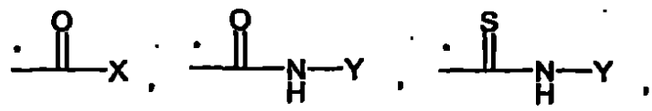
n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR^9 steht,

wobei

R^9 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_3-C_7)-Cycloalkylmethyl oder (C_6-C_{10})-Arylmethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel





steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_4)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für R^3 oder (C_1-C_4)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxy-

carbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^5 für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^6 für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

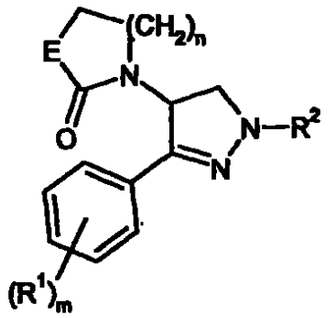
R^7 für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

2. Verbindung der Formel



(I),

in welcher

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

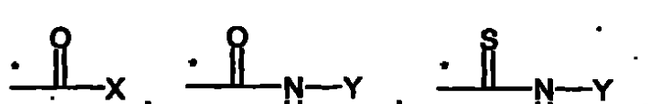
n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR^9 steht,

wobei

R^9 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, (C_3-C_7)-Cycloalkylmethyl oder (C_6-C_{10})-Arylmethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel





steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C_6-C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^5 für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^6 für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C_6-C_{10})-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^7 für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 2,

in welcher

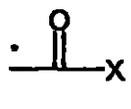
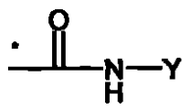
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

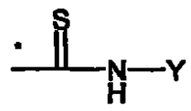
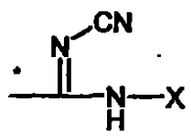
m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel


,

,


oder


steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

Y für (C_1-C_8)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Hetero-

aryl, (C_5-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, -OR^5, -$C(=O)R^6$ oder -NR^7R^8 steht,

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl,

R^5 für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl steht,

R^6 für (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^8 für (C_1-C_4)-Alkyl oder gegebenenfalls mit (C_1-C_4)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3,

in welcher

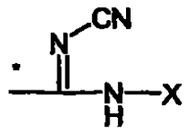
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_3-C_6)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, $-OR^5$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^5 für gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^8 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 2 bis 4,

in welcher

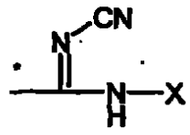
E für Methylen steht,

m für 1 steht,

n für 1 steht,

R^1 für Halogen steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6)-Alkylen-R^4 steht,

R^3 für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_5-C_6)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_5-C_6)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl oder $-OR^5$ steht,

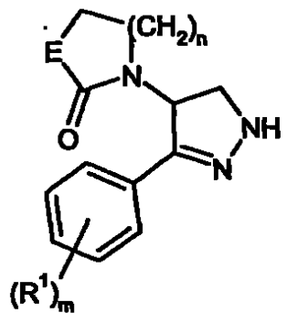
wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy,

R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 2 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel



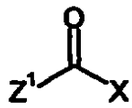
(II),

in welcher

R^1, E, m und n die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweisen,

entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



(III),

in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist und

Z^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

oder

[B] mit Verbindungen der Formel

Y—NCO (IV),

in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[C] mit Verbindungen der Formel



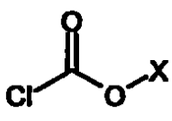
(V),

in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[D] mit Verbindungen der Formel



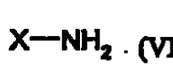
(VI),

in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel



(VII),

in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt werden.

7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 2 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

PIRAZOLINAS COMO ANTAGONISTAS DE PAR-1 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOCIRCULATORIAS

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. La presente invención se refiere especialmente al uso de pirazolinas como fármacos, a nuevas pirazolinas y a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiocirculatorias, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas.

Los trombocitos (plaquetas sanguíneas) son un factor esencial tanto en la hemostasis fisiológica como en las enfermedades tromboembólicas. Especialmente en el sistema arterial, los trombocitos tienen una importancia crucial en la compleja interacción entre componentes sanguíneos y pared de vasos. Una activación indeseada de trombocitos puede conducir, mediante la formación de trombos ricos en plaquetas, a enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombóticas con estados con riesgo de muerte.

Uno de los activadores de plaquetas más potentes es la proteasa de coagulación trombina, que se forma en paredes de vasos sanguíneos dañadas y, junto con la formación de fibrina, conduce a la activación de trombocitos, células endoteliales y células mesenquimáticas (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, Cell 1991, 64, 1057-1068). En trombocitos *in vitro* y en modelos animales, los inhibidores de trombina inhiben la agregación de plaquetas o la formación de trombos ricos en plaquetas. En seres humanos, las trombosis arteriales pueden tratarse exitosamente con inhibidores de la función de trombocitos, así como inhibidores de trombina (Bhatt DL, Topol EJ, Nat.

Rev. Drug Discov. 2003, 2, 15-28). Por tanto, existe una gran probabilidad de que los antagonistas del efecto de la trombina sobre las plaquetas sanguíneas reduzcan la formación de trombos y la aparición de secuelas clínicas como infarto de corazón y apoplejía. Otros efectos celulares de la trombina, por ejemplo, sobre células de endotelio vascular y de músculo liso, leucocitos y fibroblastos, son probablemente responsables de enfermedades inflamatorias y proliferativas.

Los efectos celulares de la trombina están mediados al menos parcialmente por una familia de receptores acoplados a proteína G (receptores activados por proteasa, PAR), cuyo prototipo representa el receptor PAR-1. El PAR-1 se activa mediante la unión de trombina y la escisión proteolítica de su terminación N que se encuentra extracelularmente. Mediante la proteólisis, se deja libre una nueva terminación N con la secuencia aminoacidia SFLLRN... que conduce como agonista ("ligando unido") a la activación intramolecular de receptor y a la transferencia de señales intracelulares. Los péptidos derivados de la secuencia de ligando unido pueden utilizarse como agonistas del receptor y conducen a los trombocitos a activación y agregación.

Los anticuerpos y otros antagonistas selectivos de PAR-1 inhiben la agregación inducida por trombina de trombocitos *in vitro* a concentraciones de trombina bajas a medias (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Isihara H, Coughlin SR, J. Clin. Invest. 1999, 103, 879-887). Se ha identificado otro receptor de trombina con posible importancia para la patofisiología de procesos trombóticos, PAR-4, en trombocitos humanos y animales. En trombosis experimentales en animales con uno de los patrones de expresión de PAR comparables con los humanos, los antagonistas de PAR-1 reducen la

formación de trombos ricos en plaquetas (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861).

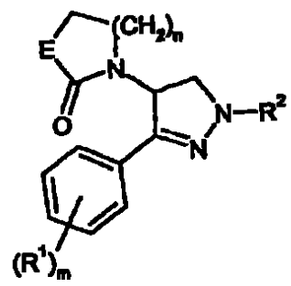
En los últimos años, se ha ensayado en una pluralidad de sustancias su efecto inhibidor de la función de plaquetas. En la práctica, se han acreditado pocos inhibidores de la función de plaquetas. Existe por tanto la necesidad de productos farmacéuticos que inhiban específicamente una reacción de plaquetas aumentada sin aumentar notablemente el riesgo de hemorragia y por tanto que reduzcan el riesgo de complicaciones tromboembólicas. En contraposición con la inhibición de la actividad proteasa de trombina con inhibidores de trombina directos, un bloqueo del PAR-1 debería conducir a la inhibición de la activación de trombocitos sin reducir la capacidad de coagulación de la sangre.

Es por tanto un cometido de la presente invención poner a disposición nuevos antagonistas de PAR-1 para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias como, por ejemplo, enfermedades tromboembólicas, en seres humanos y animales.

Los documentos EP-A 466408, EP-A 438690, EP-A 532918 y WO 93/24463 describen derivados de pirazolina de estructura similar y su uso como pesticidas.

El documento WO 02/00651 describe derivados de pirazolina como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula



(I),

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

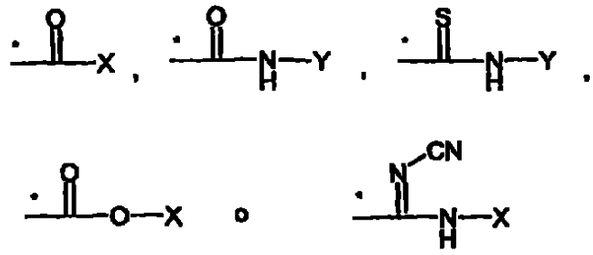
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o $-NH(C=O)OR^9$,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_8-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa R^3 o alquileno C_1-C_8-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio

eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10},

benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiocirculatorias como, por ejemplo, enfermedades tromboembólicas.

Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos abarcados por la fórmula (I) citados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos abarcados por la

fórmula (I) citados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención abarca por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan presentarse en forma tautomérica, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero están abarcadas también sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas por sí mismas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención abarcan sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la

invención abarcan también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

Alquilo *per se* y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo representan un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8, generalmente 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alquileno representa un resto alquileno de cadena lineal o ramificada de generalmente 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, que contiene eventualmente uno o varios dobles o triples enlaces. Se citan como ejemplos y preferiblemente, metileno, etileno, propileno, propano-1,2-diilo, propano-2,2-

diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,4-diilo, pentano-2,4-diilo, 2-metilpentano-2,4-diilo.

Alcoxi representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino. Alquil C_1-C_3-amino representa, por ejemplo, un resto monoalquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo respectivamente.

Alcoxicarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), en el que los sustituyentes alquilo presentan independientemente entre sí generalmente 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-*terc*-

butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilaminocarbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo. Alquil C_1-C_3-aminocarbonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminocarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo respectivamente.

Alquilcarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo y n-hexilcarbonilo.

Alquilcarboniloxi representa, por ejemplo y preferiblemente, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, *terc*-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi y n-hexilcarboniloxi.

Alquilcarbonilamino representa, por ejemplo y preferiblemente, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, *terc*-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino y n-hexilcarbonilamino.

Alquilsulfonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo mono- o bicíclico de generalmente 3 a 8, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente se citan como cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y norbornilo.

Arilo *per se* y "aril" en ariloxi y arilcarbonilamino representan un resto aromático mono- a tricíclico de generalmente 6 a 14, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Ariloxi representa, por ejemplo y preferiblemente, feniloxi y naftiloxi.

Arilcarbonilamino representa, por ejemplo y preferiblemente, fenilcarbonilamino y naftilcarbonilamino.

Heteroarilo representa un resto aromático mono- o bicíclico de generalmente 5 a 10, preferiblemente 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 5, preferiblemente hasta 4 heteroátomos del grupo de S, O y N, por ejemplo y preferiblemente, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heterociclilo representa un resto heterocíclico mono- o bicíclico eventualmente benzocondensado de generalmente 3 a 10, preferiblemente 5 a 10, especialmente 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos del grupo de N, O, S, SO, SO_2. Los restos heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se prefieren restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos del grupo de O, N y S, por ejemplo y preferiblemente, oxetan-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, perhidroazepinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.

Un símbolo # en un átomo de carbono significa que el compuesto se presenta en forma enantioméricamente pura con respecto a la configuración en este átomo de carbono, con lo que en el marco de la presente invención se

entiende un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) de más de 90% (>90% ee).

Si los restos en los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces de forma igual o distinta, a menos que se especifique otra cosa. Se prefiere una sustitución con hasta tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Son otro objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre

m representa 0, 1, 2 ó 3,

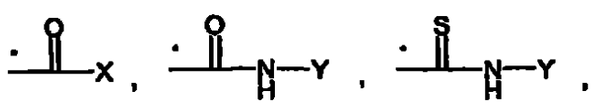
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o $-NH(C=O)OR^9$,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10},

heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi,

alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren compuestos de fórmula (I)

en la que

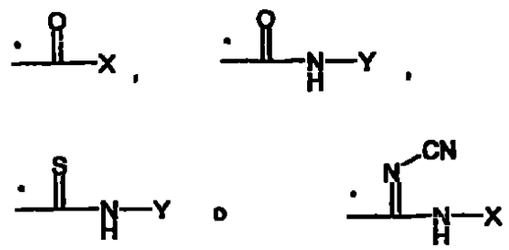
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo o alcoxi,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, naftilo,

heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, -OR^5, -C(=O)R^6 o –NR^7R^8,

en los que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor, fenilo, bencilo o alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^6 representa alcoxi C_1-C_4,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4 o fenilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula (I)

en la que

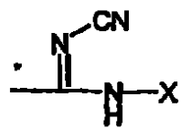
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_3-C_8,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, -OR^5 o –NR^7R^8,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I),

en la que

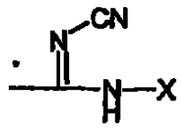
E representa metileno,

m representa 1

m representa 1,

R^1 representa halógeno,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_3-C_8,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

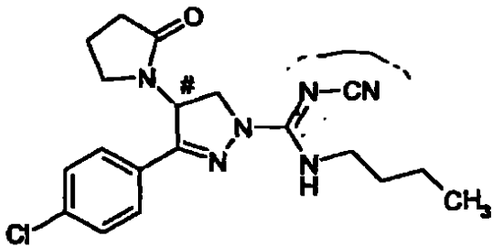
R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_6, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo o -OR^5,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

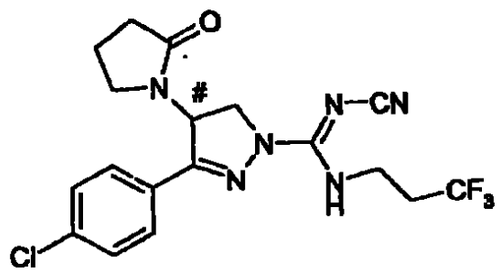
R^5 representa metilo o etilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Es especialmente preferido el compuesto *N*-butil-3-(4-clorofenil)-*N*'-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida.



Igualmente, es especialmente preferido el compuesto 3-(4-clorofenil)-*N*'-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Son objeto adicional de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

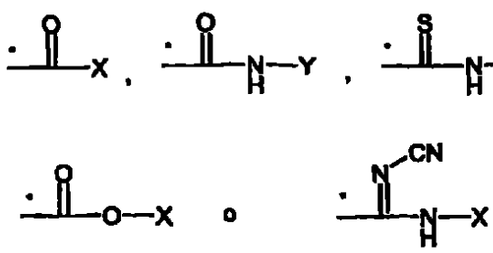
E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

n representa 1, 2, ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o alquilaminocarbonilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o

heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, aril C_6-C_{10}-oxi, benciloxi, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, amino, alcoxi, alquilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino eventualmente sustituido con alquilo o alquilcarboniloxi,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino,

arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiocirculatorias como, por ejemplo, enfermedades tromboembólicas.

Son otro objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

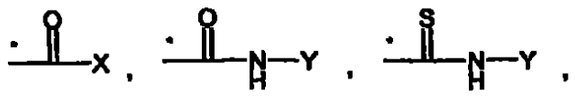
E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o alquilaminocarbonilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-

dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, aril C_6-C_{10}-oxi, benciloxi, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, amino, alcoxi, alquilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino eventualmente sustituido con alquilo o alquilcarboniloxi,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo,

dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

Se prefieren compuestos de fórmula (I)

en la que

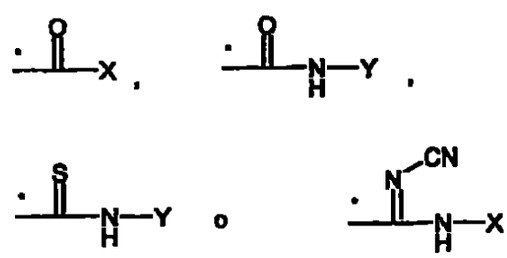
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, ciano, nitro, alquilo o alcoxi,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_6 o

heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, naftilo, feniloxi, benciloxi, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, fenilcarbonilamino eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-carboniloxi,

en los que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula (I)

en la que

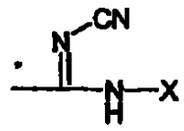
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0 ó 1,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_5-C_8,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden

estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I)

en la que

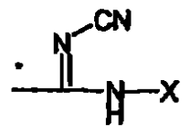
E representa metileno,

m representa 1,

n representa 1,

R^1 representa halógeno,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

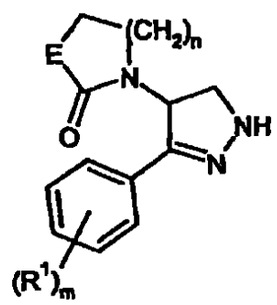
R^3 representa fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_5-C_6,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,
en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de fórmula (I), en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



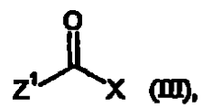
(II),

en la que

R^1, E, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

[A] con compuestos de fórmula



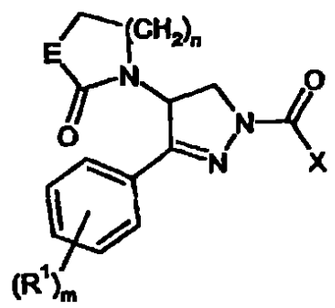
(III),

en la que

X presenta el significado dado anteriormente y

Z^1 representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o hidroxi,

hasta compuestos de fórmula



(Ia),

en la que

R^1, E, X, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

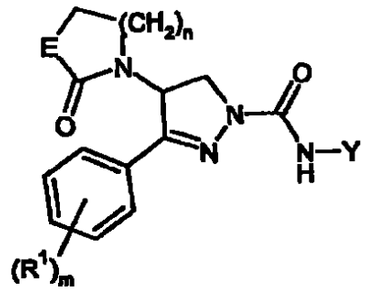
[B] con compuestos de fórmula

Y-NCO (IV),

en la que

Y presenta el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



(Ib),

en la que

R^1, E, Y, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

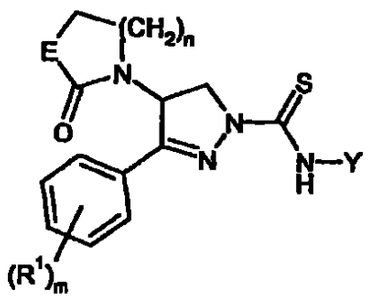
[C] con compuestos de fórmula

Y-NCS (V),

en la que

Y presenta el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



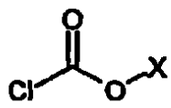
(Ic),

en la que

R^1, E, Y, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

[D] con compuestos de fórmula

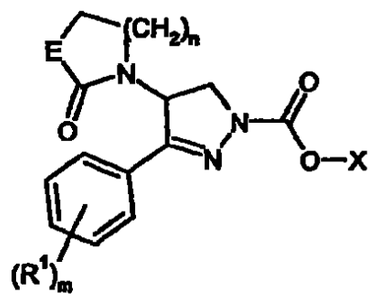


(VI),

en la que

X presenta el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



(Id),

en la que

R^1, E, X, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

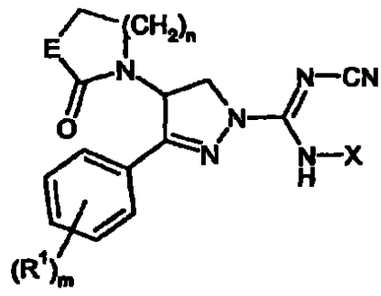
[E] en dos etapas, en primer lugar con cianocarboimidato de difenilo y a continuación con compuestos de fórmula

$$X\text{-}NH_2 \qquad (VII),$$

en la que

X tiene el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



(Ie),

en la que

R^1, E, X, m y n presentan el significado dado anteriormente.

La fórmula general (I) abarca los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie).

La reacción según el procedimiento [A] (Z^1= halógeno), el procedimiento [B], el procedimiento [C] y el procedimiento [D] se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, éteres como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano u otros disolventes como acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo; se prefieren tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o metanolato de sodio o potasio, o etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, o amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio, u otras bases como hidruro de sodio, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina; se prefieren diisopropiletilamina o trietilamina.

La reacción según el procedimiento [A] (Z^1= hidroxi) se realizan en general en disolventes inertes, en presencia de reactivos de deshidratación, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de –70°C a 40°C a presión normal.

Como reactivos de deshidratación son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-

fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri(dimetilamino)-fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o mezclas de estos con bases.

Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, o DBU, DBN, piridina o mezclas de bases; se prefiere una mezcla de 4-dimetilaminopiridina y *N*-metilmorfolina.

Preferiblemente, la condensación se lleva a cabo con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 4-dimetilaminopiridina y *N*-metilmorfolina.

Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido,

acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua; se prefiere dimetilformamida.

La reacción según el procedimiento [E] se realiza preferiblemente en dos etapas:

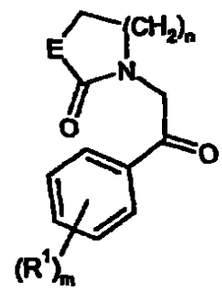
La reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50°C al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere isopropanol.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50°C al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere etanol.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



(VIII),

en la que

R^1, E, m y n presentan el significado dado anteriormente,

en un procedimiento de dos etapas en primer lugar con formaldehído, y

a continuación con hidrato de hidrazina.

La reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente al reflujo del disolvente a presión normal.

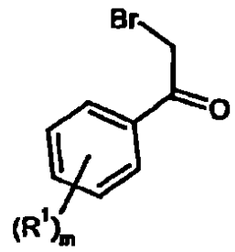
Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere etanol.

Son bases, por ejemplo, bases orgánicas como bases amina, por ejemplo, piperidina, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU; se prefiere la piperidina.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere etanol.

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula

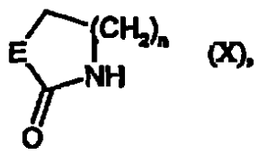


(IX),

en la que

R^1 y m presentan el significado dado anteriormente,

con compuestos de fórmula



(X),

en la que

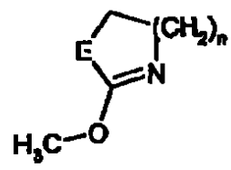
E y n presentan el significado dado anteriormente.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, eventualmente con adición de yoduro de potasio, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, u otros disolventes como acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina; se prefieren dimetilformamida o tetrahidrofurano.

Son bases, por ejemplo, hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, potasio o litio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o metanolato de sodio o potasio, o etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, o amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio, u otras bases como hidruro de sodio, piridina o DBU; se prefiere hidruro de sodio.

En un procedimiento alternativo, pueden hacerse reaccionar también en las mismas condiciones de reacción, en lugar de compuestos de fórmula (X), compuestos de fórmula



(XI),

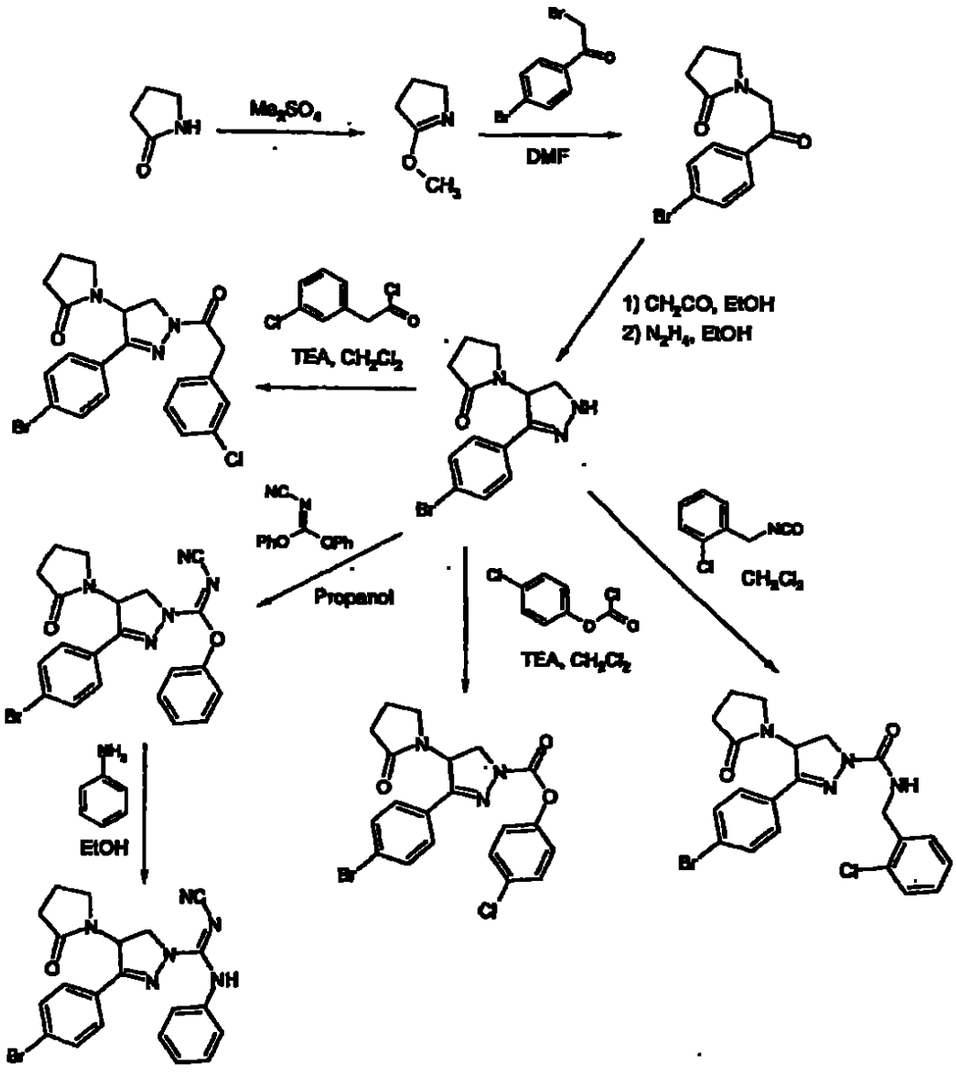
en la que

E y n presentan el significado dado anteriormente.

Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX) y (X) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

La preparación de compuestos de fórmula (I) puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema 1:



Los compuestos según la invención muestran un valioso espectro de actividad farmacológica y farmacocinética no previsible. Se trata a este respecto de antagonistas de PAR-1.

Son adecuados por tanto para uso como fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente enfermedades cardiocirculatorias, por ejemplo enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones trombóticas.

Se cuentan entre ellas en el sentido de la presente invención, especialmente, infarto de corazón, angina de pecho estable, angina de pecho inestable, apoplejía como, por ejemplo, apoplejía cerebral trombótica y apoplejía cerebral tromboembólica, ataques isquémicos transitorios, reoclusiones y reestenosis después de operaciones coronarias (reoclusión y reestenosis después de operaciones coronarias percutáneas, reoclusión y reestenosis después de operaciones de bypass coronario), coagulación intravascular diseminada, trombosis de venas profundas y tromboembolia.

Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para apoyar la terapia trombolítica, para influir sobre la curación de heridas, en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas como, por ejemplo, reestenosis, enfermedades cardiacas coronarias, isquemias cerebrales y enfermedades oclusivas arteriales periféricas, de insuficiencia cardiaca, de hipertensión, de enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, asma, enfermedades pulmonares inflamatorias, glomerulonefritis, enfermedades intestinales inflamatorias y enfermedades reumáticas del aparato locomotor, de enfermedades degenerativas como, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas y osteoporosis y de enfermedades neoplásicas como, por ejemplo, cáncer.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades,

especialmente de las enfermedades citadas anteriormente.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas anteriormente.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente citadas, utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen un compuesto según la invención y uno o varios principios activos.

El principio activo, el compuesto según la invención, puede actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, puede administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, el principio activo puede administrarse en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas formas de administración que liberan compuestos según la invención de manera rápida y/o modificada que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugos gástricos, que retardan la disolución o insolubles, que controlan la liberación de los compuestos según la invención),

comprimidos o películas/obleas que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, cápsulas, grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones,

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuados como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Se prefiere la administración oral.

Para los demás modos de administración son adecuados, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones nasales, pulverizadores; comprimidos o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leches, pastas, polvos finos, prótesis endovasculares o implantes.

Los compuestos según la invención pueden transformarse de modo en sí conocido en las formas de administración citadas. Esto se realiza usando coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre ellos, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina),

estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/u olor.

Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, preferiblemente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para conseguir resultados eficaces. En administración oral, la cantidad asciende aproximadamente a 5 a 100 mg cada 24 horas.

A pesar de ello, puede ser necesario desviarse de las cantidades citadas, y por supuesto dependiendo del peso corporal, el modo de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparado y el momento o intervalo en el que se realiza la administración.

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso, las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen. El dato "p/v" significa "peso/volumen" (weight/volume). Así, por ejemplo, "10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

A) Ejemplos

Abreviaturas:

Boc *terc*-butoxicarbonilo

	$CDCl_3$	deuterocloroformo
	CO_2	dióxido de carbono
	d	día
	DIEA	*N,N*-diisopropiletilamina
5	DMAP	4-*N,N*-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d.t.	del teórico
	EDC	*N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida x HCl
10	eq.	equivalente
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	sat.	saturado
	h	hora
	HOBt	1-hidroxi-1*H*-benzotriazol x H_2O
15	HPLC	cromatografía líquida de alta presión/alto rendimiento
	conc.	concentrado
	LC-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
	min	minutos
	EM	espectroscopía de masas
20	PM	peso molecular [g/mol]
	NMM	*N*-metilmorfolina
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	Rf	índice de retención (en TLC)
	HPLC-FI	HPLC en fase inversa
25	TA	temperatura ambiente

T_R tiempo de retención (en HPLC)

TEA trietilamina

THF tetrahidrofurano

Procedimientos HPLC y LC-EM:

Procedimiento 1 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 6,5 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min, temp.: 30ºC, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (LC-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A→0,2 min 100% de A→ 2,9 min 30% de A→ 3,1 min 10% de A→ 4,5 min 10% de A; estufa: 55ºC, flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 3 (LC-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 500 µl ácido fórmico al 50%/l, eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min 0% B→ 2,9 min 70% B→ 3,1 min 90% de B→ 4,5 min 90% de B; estufa: 50ºC, flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (LC-EM): Instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); instrumento de HPLC: conexión de dos columnas Waters 2690; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min 100% de

A→ 0,2 min 95% de A→ 1,8 min 25% de A→ 1,9 min 10% de A→ 2,0 min 5% de A→ 3,2 min 5% de A; estufa: 40ºC; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (LC-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A→ 0,2 min 100% de A→ 2,9 min 30% de A→ 3,1 min 10% de A→ 4,5 min 10% de A; estufa: 55ºC, flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 15 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min, temp.: 30ºC, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (GC-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60ºC; entrada: 250ºC; gradiente: 60ºC (mantener 0,30 min), 50ºC/min→ 120ºC, 16ºC/min→ 250ºC, 30ºC/min → 300ºC (mantener 1,7 min).

Procedimiento 8 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 6136 (10 µm, 350 x 30 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); eluyente: *terc*-butilmetiléter/acetato de etilo 90/10; temperatura: 24ºC; flujo: 50 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 9 (HPLC): selector de gel de sílice quiral KBD 8361A (250 x 4,6 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); eluyente: *terc*-butilmetiléter/acetato de etilo 40/10; temperatura: 24ºC; flujo: 1 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 10 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 8361A (250 x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); isohexano/acetato de etilo 20/10; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 11 (HPLC): HPLC analítica, selector de gel de sílice quiral KBD 8361A (250 x 4,6 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); isohexano/acetato de etilo 3/7; temperatura: 24ºC; flujo: 1 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 12 (HPLC, separación enantiomérica): columna: Chiralcel OD (250 x 20 mm); metanol/isopropanol 1/1; temperatura: 24ºC; flujo: 20 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 13 (LC-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml /min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm,

Procedimiento 14 (LC-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 15 (LC-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min a 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 16 (LC-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 17 (HPLC, separación diastereoisomérica/enantiomérica): selector quiral Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm); isohexano/etanol 55:45 (vol/vol); temperatura: 25ºC; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 18 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); acetato de etilo; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 19 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucindiciclopropilmetilamida); acetato de etilo; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 20 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucindiciclopropilmetilamida); acetato de etilo; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 280 nm.

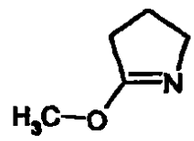
Procedimiento 21 (HPLC, separación enantiomérica): selector quiral Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm), isohexano/etanol 40:60 (vol/vol); temperatura: 40ºC; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 22 (HPLC, separación enantiomérica): selector quiral Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); isohexano/etanol 50:50 (vol/vol); temperatura: 25ºC; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Compuestos de partida

Ejemplo I

5-Metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol



Se añaden 20 g (235 mmol) de pirrolidin-2-ona a 22,2 ml (235 mmol) de sulfato de dimetilo y se agita la mezcla obtenida durante 16 h a 60ºC. Después de enfriar, se añade a 200 ml de solución acuosa sat. de carbonato de potasio y se agita durante 30 min. Se extrae tres veces con dietiléter y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente, se purifica mediante destilación (7 kPa). Se obtienen 10,2 g (44% d.t.) del producto deseado.

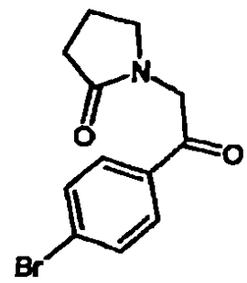
GC-EM (procedimiento 7): T_R= 2,57 min.

EM (ESIpos): m/z= 99 $(M+H)^+$.

RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,95-2,12 (m, 2H), 2,46 (dd, 2H), 3,66 (tt, 2H), 3,81 (s, 3H) ppm.

Ejemplo II

1-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona



Se mezcla una solución de 26,4 g (94,9 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-etanona en 90 ml de DMF con 11,3 g (114 mmol) de 5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol y a continuación se agita durante 24 h a 50°C. Después de enfriar, se agita la solución en agua y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y, después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo). Se obtienen 17,2 g (64% d.t.) del producto deseado.

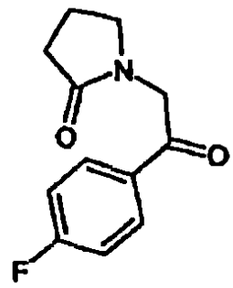
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,93 min.

EM (ESIpos): m/z= 282 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 2,12 (dt, 2H); 2,47 (dd, 2H), 3,48 (dd, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,83 (d, 2H) ppm.

Ejemplo III

1-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona



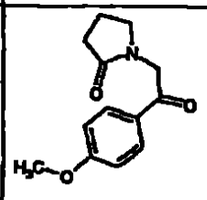
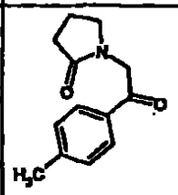
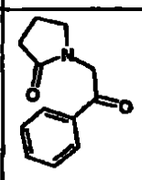
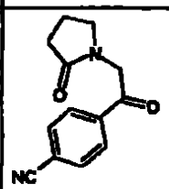
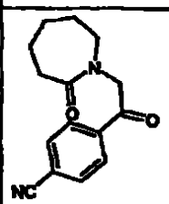
Se mezcla una solución de 4,00 g (18,4 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)-2-etanona en 15 ml de DMF con 2,19 g (22,1 mmol) de 5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol y a continuación se agita durante 24 h a 50°C. Después de enfriar, se agita la solución en agua y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y, después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1→ acetato de etilo). Se obtienen 3,93 g (90% d.t.) del producto deseado.

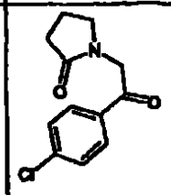
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,56 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 222 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,93-2,07 (m, 2H), 2,30 (dd, 2H), 3,39 (dd, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 8,03-8,11 (d, 2H) ppm.

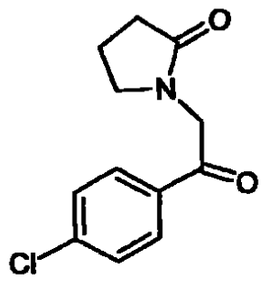
Análogamente al ejemplo II, se preparan los compuestos de los ejemplos IV a IX.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa DCI (NH_3)
IV		37%	3,53 (1)	251 $[M+NH_4]^+$
V		51%	3,77 (1)	235 $[M+NH_4]^+$
VI		74%	3,49 (1)	221 $[M+NH_4]^+$
VII		81%	3,40 (1)	246 $[M+NH_4]^+$
VIII	 Producto de partida: caprolactima-metiléter	63%	4,25 (1)	310 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendi-miento	TR [min] (proced-miento)	Masa DCI (NH_3)
IX		92%	3,81 (1)	255 $[M+NH_4]^+$

Procedimiento de preparación del ejemplo IX

1-[2-(4-Clorofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona



Se calientan durante una noche a 50°C 29,44 g (126,09 mmol) de bromuro de 4-clorofenacilo con 15 g (151,31 mmol) de 5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol en 100 ml de dimetilformamida. A continuación, se vierte la solución en 800 ml de agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de separar el disolvente a vacío, se obtienen 30 g (98% d.t.) del producto.

LC-EM (procedimiento 14): T_R= 1,65 min.

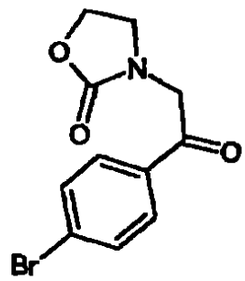
EM (ESIpos): m/z= 238 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 2,00 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 3,38 (t, 2H),

4,75 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,99 (d, 2H).

Ejemplo X

3-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Se mezcla una suspensión de 79 mg (2,0 mmol) de hidruro de sodio en 3,6 ml de THF con 157 mg (1,80 mmol) de 1,3-oxazolidin-2-ona y se agita durante 1 h a TA. Se añaden 60 mg (0,36 mmol) de yoduro de potasio, así como una solución de 500 mg (1,80 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-etanona en 3,6 ml de THF, y a continuación se agita durante 20 h a 70ºC. Después de enfriar, se mezcla cuidadosamente con 15 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 49 mg (8% d.t.) del producto deseado.

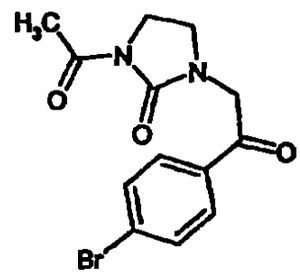
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,94 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 301 $(M+NH_4)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 3,55 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XI

1-Acetil-3-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]imidazolin-2-ona



Se mezcla una suspensión de 79 mg (2,0 mmol) de hidruro de sodio en 4 ml de THF con 230 mg (1,80 mmol) de 1-acetilimidazolin-2-ona y se agita durante 1 h a TA. Se diluye con 4 ml de THF y se añade la suspensión a una mezcla de 60 mg (0,36 mmol) de yoduro de potasio y 500 mg (1,80 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-etanona en 4 ml de THF. A continuación, se agita durante 20 h a 70°C. Después de enfriar, se mezcla cuidadosamente con 15 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/etanol 100:1). Se obtienen 139 mg (24% d.t.) del producto deseado.

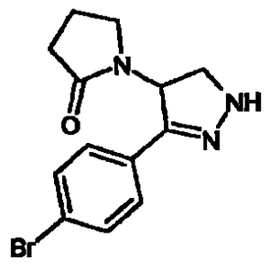
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,05 min.

EM (ESIpos): m/z= 325 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,26 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 4,44 (dd, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XII

1-[3-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



Se añaden gota a gota 2,46 ml (24,8 mmol) de piperidina a una solución de 4,67 g (16,6 mmol) de 1-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona (ejemplo II) y 2,01 g (24,8 mmol) de formaldehído en 25 ml de etanol. Se agita durante 20 h a TA. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con 6 ml de etanol y se seca a vacío. Se suspende el producto bruto en 100 ml de etanol y se mezcla con 2,86 g (57,1 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta a reflujo la suspensión durante 1 h. Después de enfriar, se libera de disolvente y se agita el residuo con una mezcla de 24 ml de dietiléter y 8 ml de agua. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con 3 ml de dietiléter y a continuación se seca a vacío. Se obtienen 3,70 g (73% d.t.) del producto deseado.

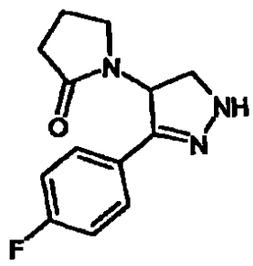
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,69 min.

EM (ESIpos): m/z= 308 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,78-2,05 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,98 (ddd, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 5,87 (dd, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XIII

1-[3-(4-Fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



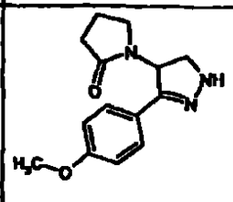
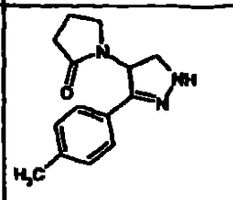
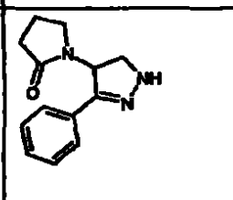
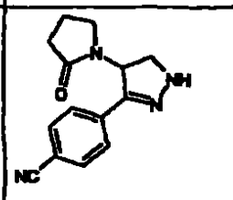
Se añaden gota a gota 2,62 ml (26,4 mmol) de piperidina a una solución de 3,90 g (17,6 *mmol*) de 1-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona (ejemplo III) y 2,15 g (26,4 mmol) de formaldehído en 30 ml de etanol. Se agita durante 18 h a 70°C. Después de liberar de disolvente, se suspende el producto bruto en 30 ml de etanol y se mezcla con 4,49 g (90 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta la suspensión a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, se separa por filtración el sólido y se lava con metanol. Se obtienen 2,19 g (34% d.t.) del producto deseado.

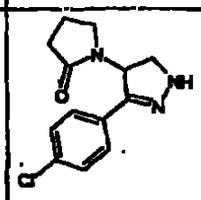
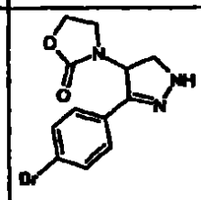
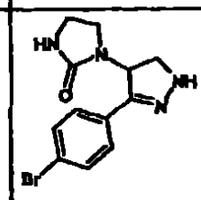
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,28 min.

EM (ESIpos): m/z= 248 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHZ, $CDCl_3$): δ= 1,76-2,05 (m, 2H), 2,23-2,48 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 7,01-7,19 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 2H) ppm.

Análogamente al ejemplo XII, se preparan los compuestos de los ejemplos XIV a XX.

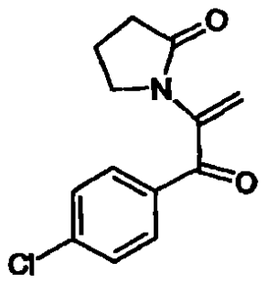
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Temp. real. metilenización)	TR [min] (procedimiento)	Masa
XIV		21% (50°C)	3,27 (1)	260 ESIpos $[M+H]^+$
XV		9% (50°C 20 h, después 70°C 20 h)	3,42 (1)	244 ESIpos $[M+H]^+$
XVI		19% (50°C 20 h, después 70°C 20 h)	3,18 (1)	230 ESIpos $[M+H]^+$
XVII		50% (TA 48 h)	3,35 (1)	255 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Temp. real. metilenización)	TR [min] (procedimiento)	Masa
XVIII		67% (TA 48 h)	3,61 (1)	264 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
XIX		21% (TA 20 h)	3,76 (1)	310 ESIpos $[M+H]^+$
XX		24% (TA 20 h)	2,18 (2)	311 ESIpos $[M+H]^+$

Procedimiento de preparación del ejemplo XVIII

1ª etapa

1-[1-(4-Clorobenzoil)vinil]pirrolidin-2-ona



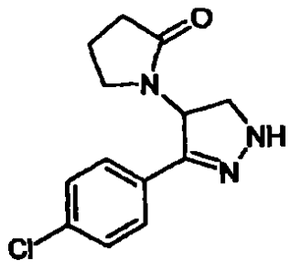
Se disponen 13 g (54,69 mmol) de 1-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona con 6,65 g (82,04 mmol) de formaldehído al 37% en 150 ml de etanol, y se calientan a 70ºC con 6,98 g (82,04 mmol) de piperidina durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se hace reaccionar el producto posteriormente sin purificación adicional.

LC-EM (procedimiento 13): T_R= 1,97 min.

EM (ESIpos): m/z= 249 $(M+H)^+$.

2ª etapa

1-[3-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



Se disuelven 17,58 g (70,40 mmol) de 1-[1-(4-clorobenzoil)vinil]pirrolidin-2-ona en 100 ml de etanol y se calientan en atmósfera de argón a 100ºC con 12,33 g (246,4 mmol) de hidrato de hidrazina durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa por filtración el producto precipitado y se lava dos veces con un poco de etanol. Se obtienen 7,05 g (44% d.t.) de

producto.

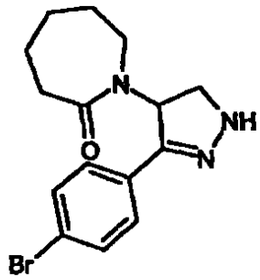
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 1,72 min.

EM (ESIpos): m/z= 264 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_5): δ= 1,74 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 5,66 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,61 (m, 1H).

Ejemplo XXI

1-[3-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]azepan-2-ona



Se añaden gota a gota 0,67 ml (6,74 mmol) de piperidina a una solución de 1,90 g (6,31 mmol) de 1-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]azepan-2-ona (ejemplo VIII) y 0,75 g (9,19 mmol) de formaldehído en 15 ml de etanol. Se agita durante 23 h a TA, después durante 44 h a 50°C. Después de añadir 0,20 g (2,45 mmol) de formaldehído, se agita durante 24 h a 70°C. Después de concentrar a vacío, se obtienen 2,63 g de producto bruto. Se suspenden 0,69 g (2,15 mmol) del producto bruto en 15 ml de etanol y se mezclan con 0,38 g (7,52 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta a reflujo la suspensión durante 24 h. Después de enfriar, se libera de disolvente y se agita el residuo con 7,5 ml de dietiléter. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con 3 ml de dietiléter cada vez y a continuación se seca a vacío. Se obtienen 0,55 g (71% d.t.) del producto deseado.

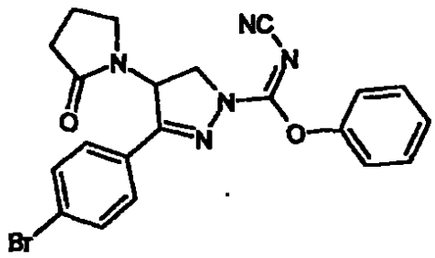
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,89 min.

EM (ESIpos): m/z= 338 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,39-1,76 (m, 6H), 2,54 (dd, 2H), 3,19 (m_c, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 5,85 (s a, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XXII

1-Fenilimidato de 3-(4-bromofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol



Se mezcla una suspensión de 387 mg (1,62 mmol) de cianocarboimidato de difenilo en 7,5 ml de 2-propanol con 500 mg (1,62 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII). Se calienta a reflujo durante 3 d. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava con algo de dietiléter. Se obtienen 409 mg (58% d.t.) del producto deseado.

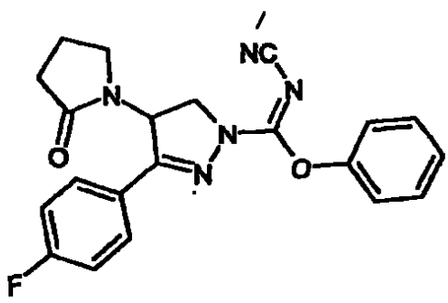
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,43 min.

EM (ESIpos): m/z= 452 $(M+H)^+$.

RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,83-2,20 (m, 2H), 2,25-2,57 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H), 3,36 (ddd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XXIII

1-Fenilimidato de 3-(4-fluorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol



Se mezcla una suspensión de 482 mg (2,02 mmol) de cianocarboimidato de difenilo en 9 ml de 2-propanol con 500 mg (2,02 mmol) de 1-[3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XIII). Se calienta durante 3 d a reflujo. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava con dietiléter. Se obtienen 570 mg (72% d.t.) del producto deseado.

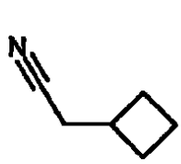
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,30 min.

EM (ESIpos): m/z= 392 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,88-2,15 (m, 2H), 2,30-2,53 (m, 2H), 3,02 (ddd, 1H), 3,36 (ddd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XXIV

Ciclobutilacetonitrilo



Se añaden 181 mg (3,69 mmol) de cianuro de sodio y 50 mg (0,34 mmol) de yoduro de sodio a una solución de 500 mg (3,36 mmol) de bromometilciclobutano en 4 ml de dimetilsulfóxido. Se agita la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente, después se mezcla con una solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen como producto intermedio 100 mg (31% d.t.) de ciclobutilacetonitrilo en forma de un aceite.

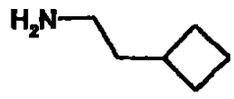
GC-EM (procedimiento 7): T_R= 3,14 min.

EM (ESIpos) m/z= 95 $(M)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,65-1,9 (m, 4H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 3H).

Ejemplo XXV

2-Ciclobutiletilamina



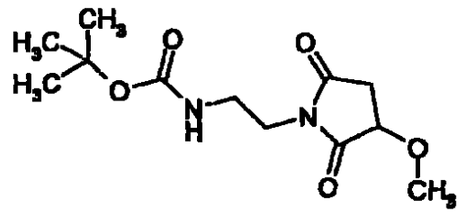
Se añaden 3,15 ml (3,15 mmol) de una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF a una solución de 100 mg (1,05 mmol) de ciclobutilacetonitrilo en 2 ml de THF absoluto en atmósfera de argón, y se agita la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se mezcla cuidadosamente con metanol y después de 1 h se concentra la solución a vacío. Se obtienen como producto 120 mg (cuant.) de 2-ciclobutiletilamina en forma de un aceite, que se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

GC-EM (procedimiento 7): T_R= 2,73 min.

EM (ESIpos): m/z= 100 $(M+H)^+$.

Ejemplo XXVI

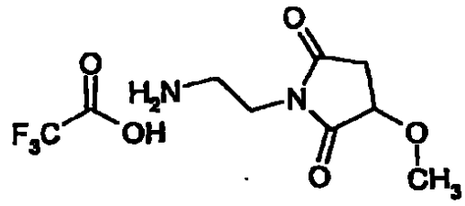
[2-(3-Metoxi-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil]carbamato de *terc*-butilo



Se mezclan 0,123 g (0,769 mmol) de *N*-Boc-etilendiamina con 0,1 g (0,769 mmol) de 3-metoxidihidrofuran-2,5-diona y se calienta lentamente a 160°C. Se mantiene la temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se hace reaccionar el producto sin purificación adicional hasta trifluoroacetato de 1-(2-aminoetil)-3-metoxipirrolidin-2,5-diona.

Ejemplo XXVII

Trifluoroacetato de 1-(2-aminoetil)-3-metoxipirrolidin-2,5-diona

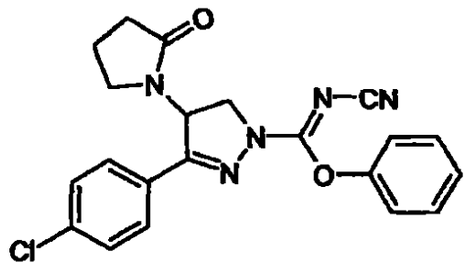


Se mezclan 0,21 g (0,77 mmol) de [2-(3-metoxi-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil]carbamato de *terc*-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 30 min. Se separa el disolvente a vacío y se hace reaccionar el producto sin purificación adicional hasta el ejemplo 414.

Ejemplo XXVIII

3-(4-Clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-

carboximidoato de fenilo



Se calientan a reflujo 10 g (37,91 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona con 9 g (37,91 mmol) de cianocarboimidato de difenilo en atmósfera de argón en 180 ml de 2-propanol durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa por filtración el precipitado obtenido y se lava varias veces con dietiléter. Se obtienen 10,85 g (70% d.t.) del producto.

LC-EM (procedimiento 15): T_R= 2,29 min.

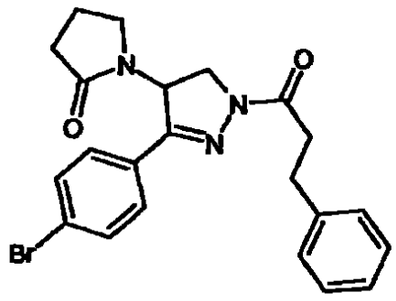
EM (ESIpos): m/z= 408 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,85 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 6,10 (dd, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (m, 2H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

1-[3-(4-Bromofenil)-1-(3-fenilpropionil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



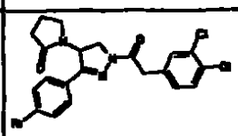
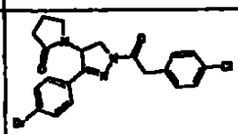
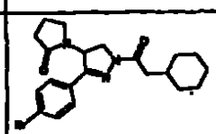
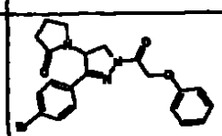
Se añade una mezcla de 77,1 mg (0,25 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) y 0,04 ml (0,30 mmol) de TEA en 2 ml de diclorometano a TA a 50,6 mg (0,30 mmol) de cloruro de 3-fenilpropionilo. Se agita la solución durante 18 h a TA. Después de concentrar, se agita con 1 ml de dimetilsulfóxido y 0,4 ml de etanol en caliente. Se separa por filtración con succión mediante un cartucho de gel de sílice, y se lava el residuo restante con dietiléter. Se obtienen 79,2 mg (72% d.t.) de producto.

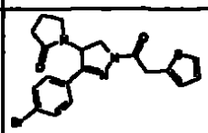
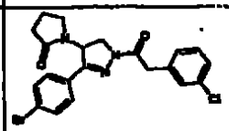
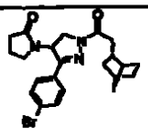
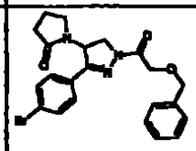
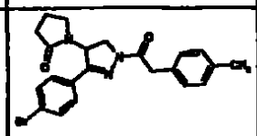
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,90 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 440 $(M+H)^+$.

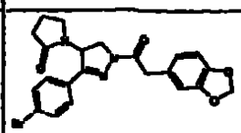
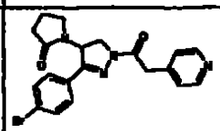
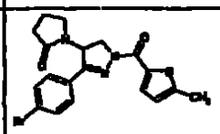
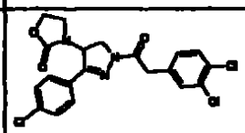
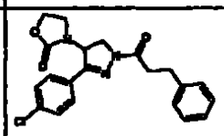
RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,73-2,08 (m, 2H), 2,20-2,47 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,99-3,22 (m, 5H), 3,90-4,09 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,14-7,31 (m, 5H), 7,49-7,65 (m, 4H) ppm.

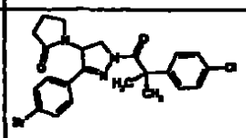
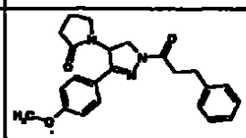
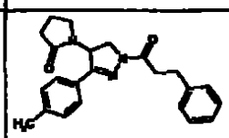
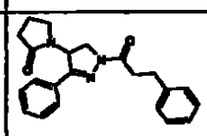
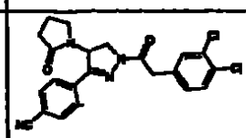
Análogamente al ejemplo 1, se preparan los compuestos de los ejemplos 2 a 25. La purificación del producto bruto de las reacciones se realiza mediante agitación y/o HPLC preparativa.

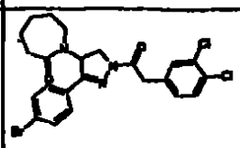
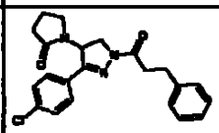
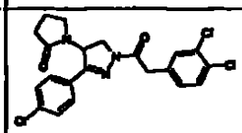
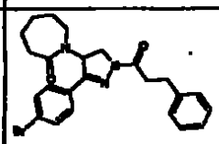
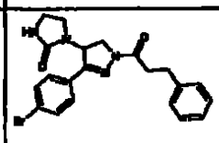
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
2		70% (2h)	5,17 (1)	513 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
3		53% (2h)	4,97 (1)	477 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
4		87% (18h)	5,25 (1)	449 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
5		66% (2h)	4,80 (1)	459 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
6		35% (2h)	4,76 (1)	449 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
7		62% (2h)	5,05 (1)	477 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
8		79% (2h)	5,33 (1)	444 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
9		79% (2h)	4,75 (1)	473 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
10		26% (2h)	4,99 (1)	457 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

~~167~~
169

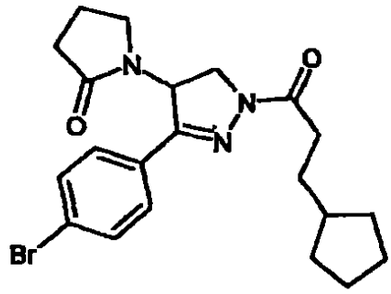
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
11		59% (2h)	4,70 (1)	487 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
12		49% (18h)	3,82 (1)	427 ESIpos $[M+H]^+$
13		62% (18h)	4,86 (1)	432 ESIpos $[M+H]^+$
14		39% (18h)	5,17 (1)	453 ESIpos $[M+H]^+$
15		47% (18h)	4,88 (1)	398 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
16		63% (18h)	5,13 (1)	505 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
17		5% (18h)	3,55 (5)	392 ESIpos $[M+H]^+$
18		7% (2h)	3,70 (5)	376 ESIpos $[M+H]^+$
19		23% (2h)	4,61 (1)	362 ESIpos $[M+H]^+$
20		12% (48h)	4,76 (1)	458 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
21		79% (48h)	5,45 (1)	524 ESIpos $[M+H]^+$
22		56% (48h)	4,84 (1)	396 ESIpos $[M+H]^+$
23		49% (48h)	5,14 (1)	467 ESIpos $[M+NH_4]^+$
24		50% (48h)	5,17 (1)	468 ESIpos $[M+H]^+$
25		7% (4h)	4,63 (1)	441 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo 26

1-[3-(4-Bromofenil)-1-(3-ciclopentilpropionil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



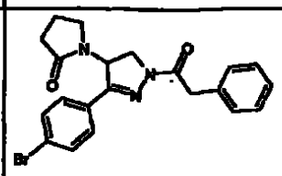
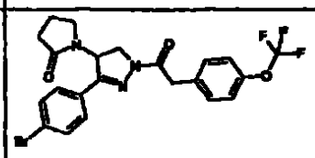
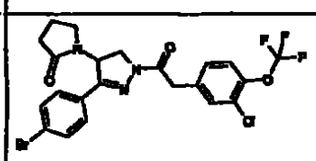
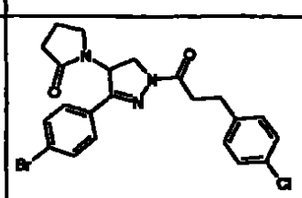
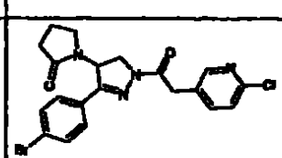
Se añaden 19,6 mg (0,15 mmol) de HOBt, 55,6 mg (0,29 mmol) de EDC y 1 mg (0,01 mmol) de DMAP en forma de suspensión en 0,5 ml de DMF a 24,7 mg (0,17 mmol) de ácido 3-ciclopentilcarboxílico. Después de 5 min, se añade una suspensión de 0,06 ml (0,58 mmol) de *N*-metilmorfolina y 44,7 mg (0,15 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) y se deja la mezcla durante 18 h a TA. La HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente 10:90→ 90:10) proporciona 17,3 mg (28% d.t.) de producto.

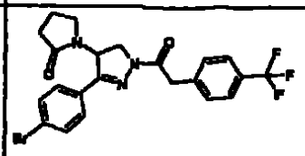
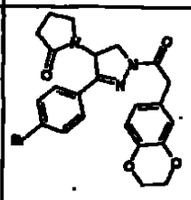
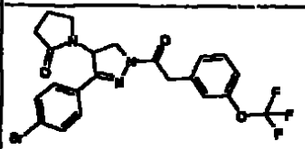
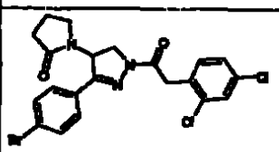
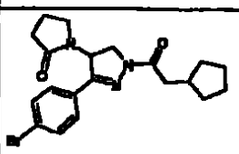
HPLC (procedimiento 1): T_R= 5,19 min.

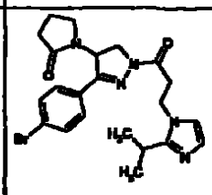
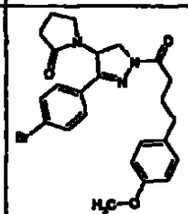
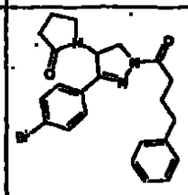
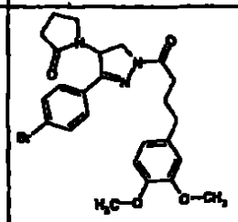
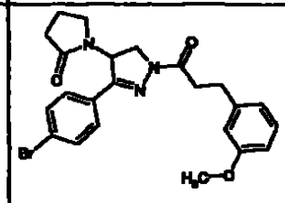
EM [DCI (NH_3)]: m/z= 432 $(M+H)^+$.

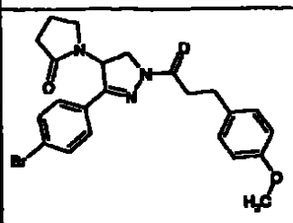
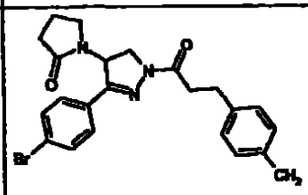
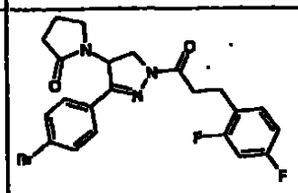
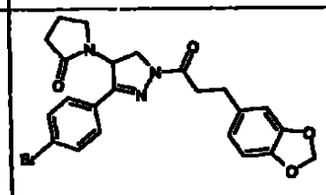
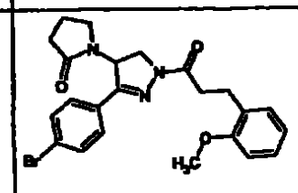
RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,05-1,28 (m, 2H), 1,41-2,07 (m, 11H), 2,38 (ddd, 2H), 2,72-2,94 (m, 3H), 3,22 (ddd, 1H), 3,93-4,09 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 7,49-7,68 (m, 4H) ppm.

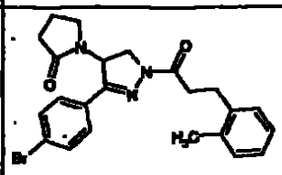
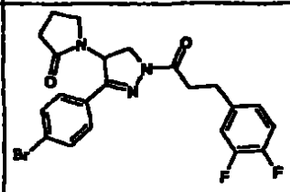
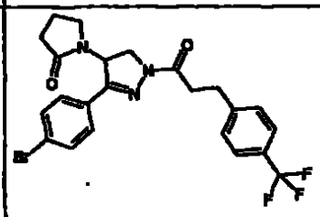
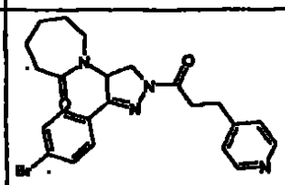
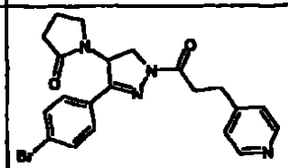
Análogamente al ejemplo 2, se preparan los compuestos de los ejemplos 27 a 60.

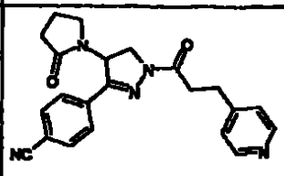
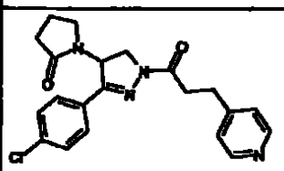
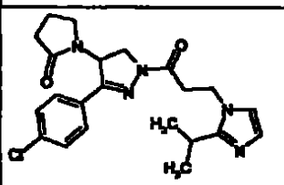
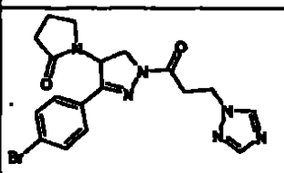
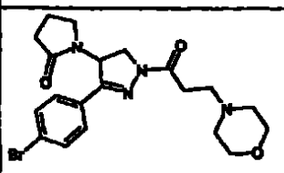
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
27		64% (18h)	4,74 (1)	426 ESIpos $[M+H]^+$
28		62% (18h)	5,10 (1)	527 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
29		45% (18h)	5,28 (1)	561 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
30		42% (18h)	5,16 (1)	474 ESIpos $[M+H]^+$
31		54% (18h)	4,55 (1)	461 DCI (NH_3) $[M+H]^+$

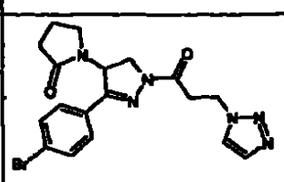
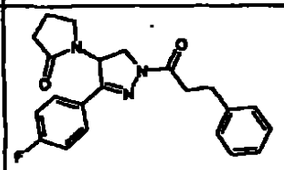
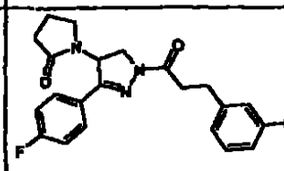
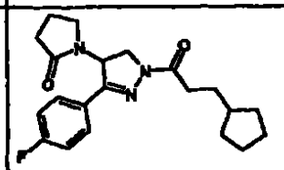
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
32		44% (18h)	5,14 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
33		55% (18h)	4,68 (1)	501 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
34		51% (18h)	5,20 (1)	527 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
35		22% (18h)	5,37 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
36		26% (18h)	3,17 (2)	418 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
37		38% (18h)	1,97 (2)	472 ESIpos $[M+H]^+$
38		49% (18h)	3,15 (2)	486 ESIpos $[M+H]^+$
39		50% (18h)	3,19 (2)	456 ESIpos $[M+H]^+$
40		35% (18h)	3,28 (3)	516 ESIpos $[M+H]^+$
41		19% (18h)	3,34 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
42		30% (18h)	3,32 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$
43		34% (18h)	3,54 (3)	456 ESIpos $[M+H]^+$
44		28% (18h)	3,46 (3)	478 ESIpos $[M+H]^+$
45		30% (18h)	3,28 (3)	486 ESIpos $[M+H]^+$
46		26% (18h)	3,43 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$

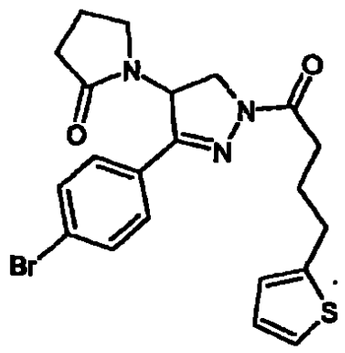
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
47		20% (18h)	3,52 (3)	456 ESIpos $[M+H]^+$
48		9% (18h)	3,44 (3)	478 ESIpos $[M+H]^+$
49		29% (18h)	3,58 (3)	510 ESIpos $[M+H]^+$
50		28% (18h)	4,08 (6)	469 ESIpos $[M]^+$
51		52% (18h)	2,13 (3)	440 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
52		31% (18h)	1,72 (3)	388 ESIpos $[M+H]^+$
53		27% (18h)	1,94 (3)	397 ESIpos $[M+H]^+$
54		62% (18h)	3,91 (1)	428 ESIpos $[M+H]^+$
55		47% (18h)	2,45 (5)	431 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
56		25% (18h)	1,92 (5)	450 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
57		69% (18h)	2,47 (5)	431 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
58		25% (18h)	4,61 (1)	380 ESIpos $[M+H]^+$
59		71% (18h)	4,56 (1)	410 ESIpos $[M+H]^+$
60		24% (18h)	4,95 (1)	372 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo 61

1-{3-(4-Bromofenil)-1-[4-(2-tienil)butanoil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}pirrolidin-2-ona

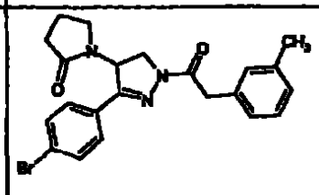


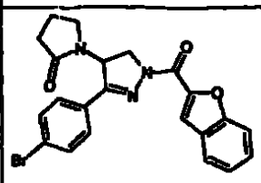
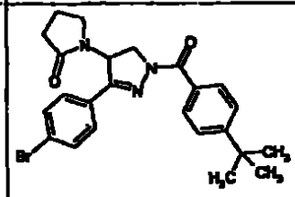
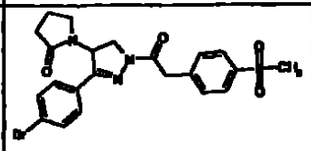
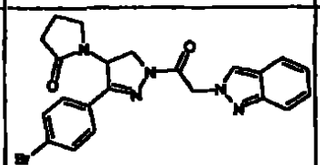
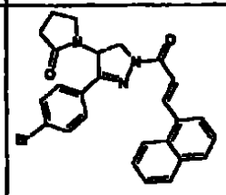
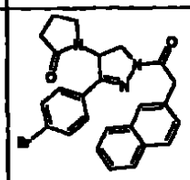
Se añaden 13,5 mg (0,10 mmol) de HOBt, 28,8 mg (0,15 mmol) de EDC, 40,4 mg (0,40 mmol) de 4-metilmorfolina y 17,0 mg (0,10 mmol) de ácido 4-tiofenobutanoico en forma de suspensión en DMF a 30,8 mg (0,10 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII). Se deja la mezcla durante 18 h a TA. La HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,1%, gradiente 30:70→90:10) proporciona 18,9 mg (41% d.t.).

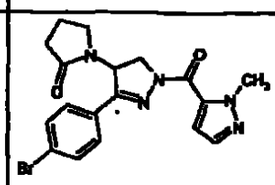
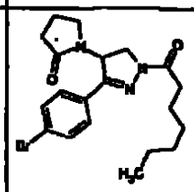
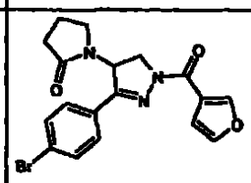
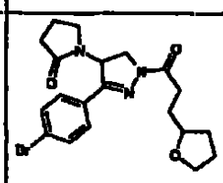
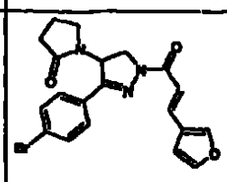
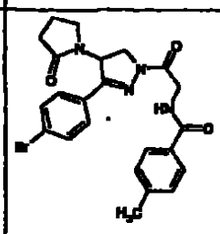
LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,19 min.

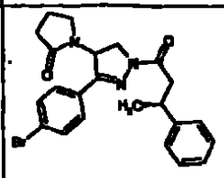
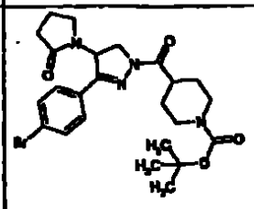
LC-EM (ESIpos): m/z= 460 $(M+H)^+$.

Análogamente al ejemplo 61, se preparan los compuestos de los ejemplos 62 a 76.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
62		59%	2,16 (4)	440 $[M+H]^+$

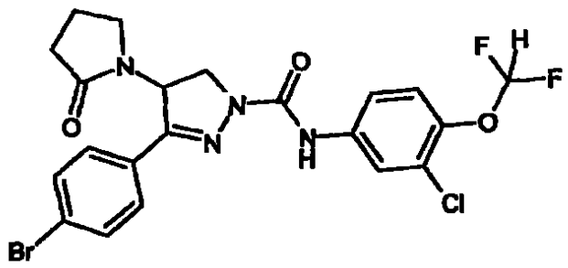
Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
63		8%	2,13 (4)	452 $[M+H]^+$
64		44%	2,34 (4)	468 $[M+H]^+$
65		65%	1,85 (4)	505 $[M+H]^+$
66		44%	1,95 (4)	466 $[M+H]^+$
67		42%	2,37 (4)	488 $[M+H]^+$
68		38%	2,23 (4)	476 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
69		34%	1,82 (4)	416 [M+H]+
70		58%	2,36 (4)	420 [M+H]+
71		57%	1,95 (4)	402 [M+H]+
72		60%	1,92 (4)	434 [M+H]+
73		56%	2,05 (4)	428 [M+H]+
74		74%	1,91 (4)	483 [M+H]+

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
75		31%	2,21 (4)	454 $[M+H]^+$
76		30%	2,16 (4)	519 $[M+H]^+$

Ejemplo 77

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico



Se añaden 3.060 mg (13,95 mmol) de 2-cloro-1-difluorometoxifenil-4-isocianato a una solución de 4.300 mg (13,95 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) en 140 ml de diclorometano. Se agita durante 1 h a TA. Después de concentrar, se agita con dietiléter, se filtra y se lava el precipitado restante con dietiléter. Se purifica el sólido así obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil

diclorometano/metanol, gradiente 95:5). A continuación, se tritura con dietiléter, se separa por filtración el residuo y se lava con dietiléter. Se obtienen 6.500 mg (88% d.t.) de producto.

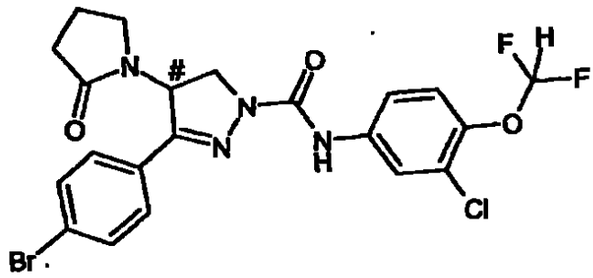
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,94 min.

EM (ESIpos): m/z= 527 $(M+H)_+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,68-1,98 (m, 2H), 2,12-2,34 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,98 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,68-7,82 (m, 5H), 7,99 (s, 1H), 9,42 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 78

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico

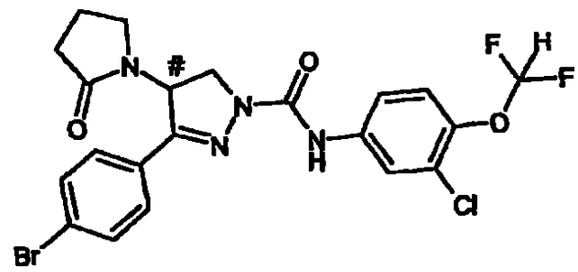


La separación enantiomérica del ejemplo 77 según el procedimiento 8 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (97,9% e.e.).

HPLC (procedimiento 9): T_R= 5,35 min.

Ejemplo 79

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico

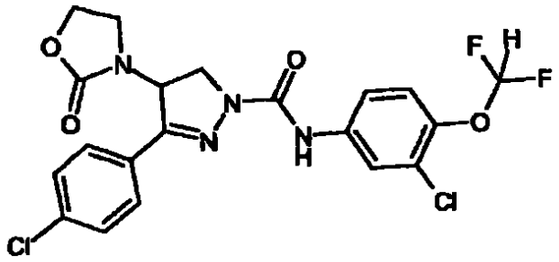


La separación enantiomérica del ejemplo 77 según el procedimiento 8 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (97,9% e.e.).

HPLC (procedimiento 9): T_R= 7,56 min.

Ejemplo 80

Amida del ácido *N*-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



Se añade una solución de 45 mg (0,17 mmol) de 3-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona en 2 ml de diclorometano a 45 mg (0,20 mmol) de 2-cloro-1-difluorometoxifenil-4-isocianato. Se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, se agita con DMSO y metanol, se filtra y se lava el residuo restante dos veces con dietiléter. Se obtienen 48 mg (58% d.t.) de producto.

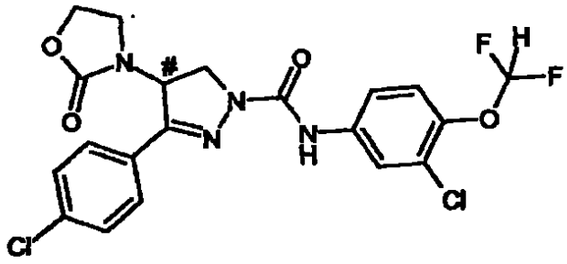
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,97 min.

EM (ESIpos): m/z= 485 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 3,13 (ddd, 1H), 3,52 (ddd, 1H), 4,08-4,38 (m, 4H), 5,88 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 7,17-7,49 (m, 4H), 7,72-7,83 (m, 3H), 8,01 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 81

Amida del ácido *N*-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

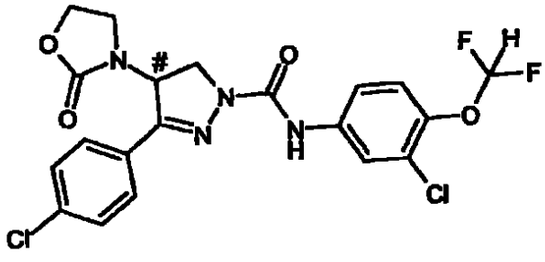


La separación enantiomérica del ejemplo 80 según el procedimiento 10 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (>99% e.e.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 2,74 min.

Ejemplo 82

Amida del ácido *N*-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

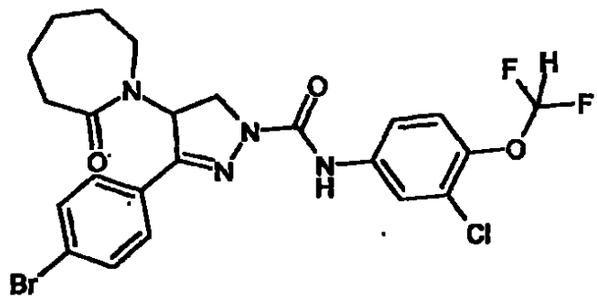


La separación enantiomérica del ejemplo 80 según el procedimiento 10 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (96,8% e.e.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 4,09 min.

Ejemplo 83

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxoazepan-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



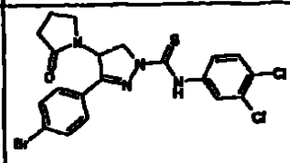
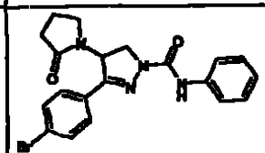
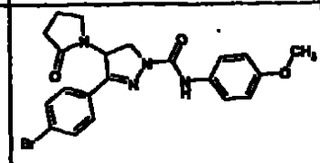
Se añade una solución de 79,4 mg (0,24 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]azepan-2-ona (ejemplo XXI) en 2,0 ml de diclorometano a 62,2 mg (0,28 mmol) de 2-cloro-1-difluorometoxifenil-4-isocianato. Se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, se agita con 1 ml de DMSO y 0,4 ml de metanol en caliente, se separa por filtración con succión mediante un cartucho de gel de sílice y se lava el residuo restante con dietiléter. Se obtienen 119,5 mg (91% d.t.) de producto.

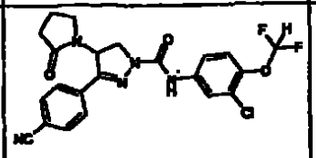
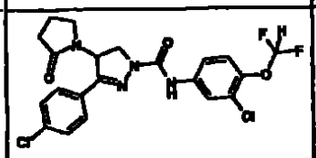
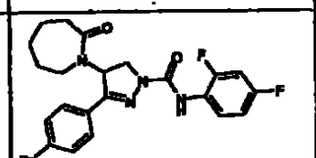
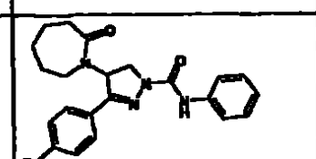
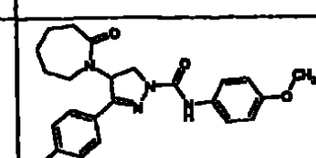
HPLC (procedimiento 1): T_R= 5,21 min.

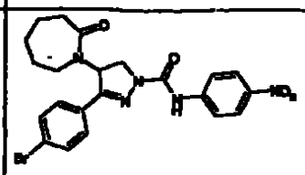
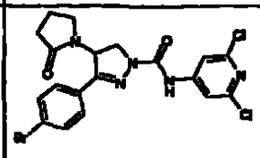
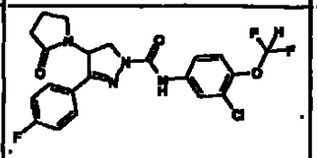
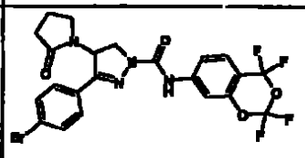
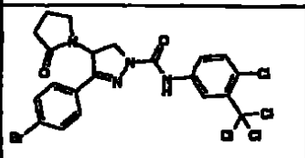
EM [DCI (NH_3)]: m/z= 572 $(M+NH_4)^+$.

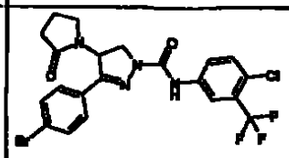
$^{RMN-1H}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 0,98-1,21 (m, 1H), 1,34-1,81 (m, 5H), 2,55 (dd, 2H), 3,11 (dddd, 2H), 4,07 (dddd, 2H), 6,49 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,62 (m_c, 4H), 7,77 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H) ppm.

Análogamente al ejemplo 83, se preparan los compuestos de los ejemplos 84 a 97.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
84		80% 18 h	5,38 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
85		60% 18 h	4,75 (1)	444 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
86		52% 18 h	4,66 (1)	457 DCI (NH_3) $[M+H]^+$

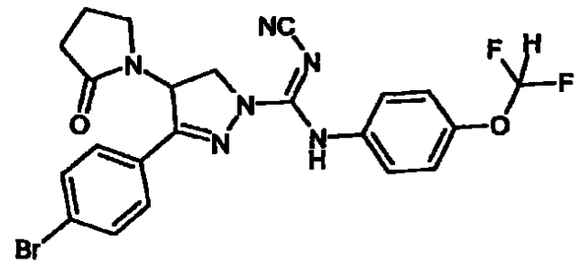
Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
87		87% 18 h	4,66 (1)	472 ESIpos $[M+H]^+$
88		79% 18 h	4,93 (1)	483 ESIpos $[M+H]^+$
89		62% 18 h	5,15 (1)	491 ESIpos $[M+H]^+$
90		83% 18 h	5,01 (1)	455 ESIpos $[M+H]^+$
91		67% 18 h	4,93 (1)	485 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
92		61% 18 h	4,92 (1)	500 EI $[M]^+$
93		45% 18 h	3,46 (3)	498 ESIpos $[M+H]^+$
94		66% 18 h	4,79 (1)	467 ESIpos $[M+H]^+$
95		73% 24 h	5,19 (1)	574 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
96		80% 24 h	4,35 (6)	596 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
97		85% 24 h	5,18 (6)	546 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo 98

3-(4-Bromofenil)-*N*-ciano-*N'*-(4-difluorometoxifenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



Se calienta a reflujo una suspensión de 150 mg (0,33 mmol) de *N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-fenilimidato de 3-(4-bromofenilo) (ejemplo XXII) y 105 mg (0,66 mmol) de 4-difluorometoxifenilamina en 2 ml de etanol durante 3 d. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava con algo de dietiléter. Se prepurifica mediante una HPLC preparativa (columna Grom-Sil RP18; fase móvil: agua/0,3% de ácido fórmico-acetonitrilo, gradiente: 90:10→ 10:90). Se combinan las fracciones de producto y se someten a purificación fina mediante una nueva HPLC preparativa (columna Grom-Sil RP18; fase móvil: agua-acetonitrilo,

gradiente 90:10→10:90). Se obtienen 19 mg (11% d.t.) del producto deseado.

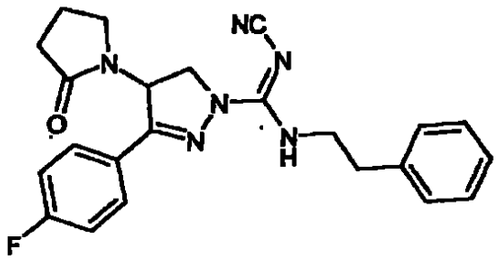
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,61 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 517 $(M+H)^+$.

RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,83-2,20 (m, 2H), 2,24-2,57 (m, 2H), 2,94 (ddd, 1H), 3,40 (ddd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,53 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,53-7,72 (m, 4H), 8,06 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 99

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



Se calienta a reflujo una suspensión de 60 mg (0,15 mmol) de *N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-fenilimidato de 3-(4-fluorofenilo) (ejemplo XXIII) y 37 mg (0,31 mmol) de (2-feniletil)amina en 2 ml de etanol durante 3 d. Después de enfriar, se libera de disolvente y se agita el precipitado obtenido con 2 ml de dietiléter. Se obtienen 61 mg (95% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,46 min.

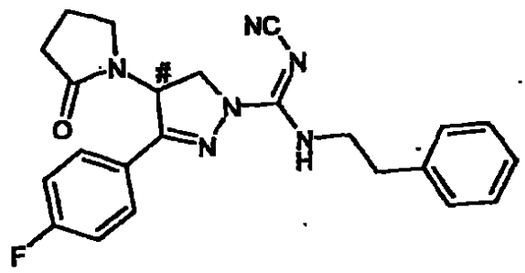
EM (ESIpos): m/z= 419 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,79-2,11 (m, 2H), 2,22-2,49 (m, 2H), 2,85 (ddd, 1H), 2,93-3,02 (m, 2H), 3,32 (ddd, 1H), 3,85 (c, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 5H), 7,63-

7,70 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 100

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina

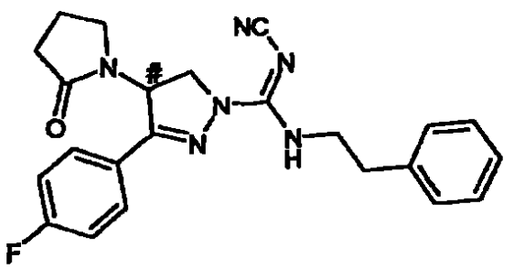


La separación enantiomérica del ejemplo 99 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (99,3% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 7,39 min.

Ejemplo 101

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



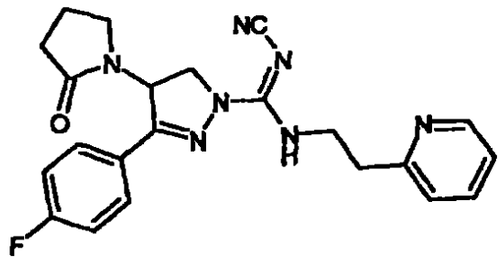
La separación enantiomérica del ejemplo 99 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 10,46 min.

Ejemplo 102

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)-4,5-

dihidropirazol-1-carboxamidina



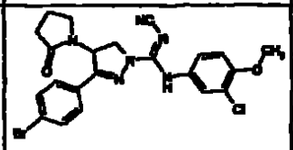
Se calienta a reflujo una suspensión de 40 mg (0,10 mmol) de 4,5-dihidropirazol-1-fenil imidato de 3-(4-fluorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-ilo) (ejemplo XXIII) y 25 mg (0,20 mmol) de (2-piridin-2-iletil)amina en 1,5 ml de etanol durante 1 d. Después de enfriar, se libera de disolvente y se recoge el precipitado obtenido en 1 ml de dietiléter y 0,5 ml de etanol. Después de cromatografía en gel de sílice (fase móvil diclorometano/etanol 40:1), se obtienen 13 mg (31% d.t.) del producto deseado.

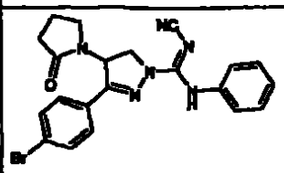
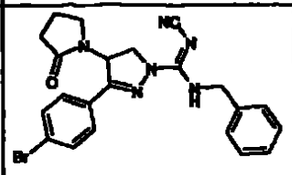
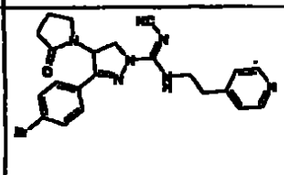
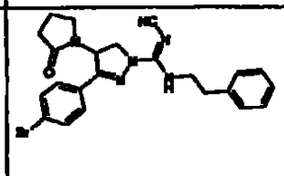
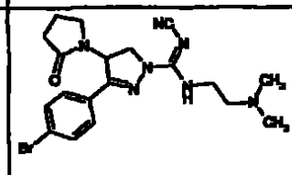
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,62 min.

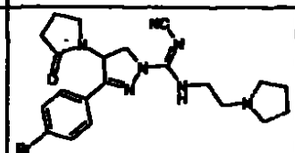
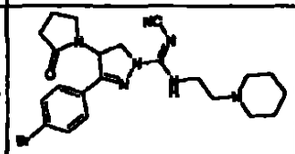
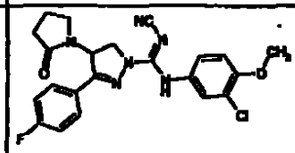
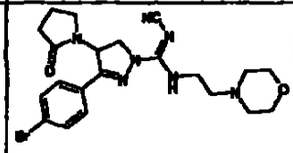
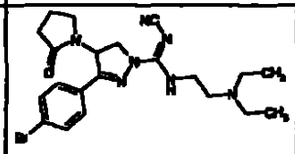
EM (ESIpos): m/z= 420 $(M+H)^+$.

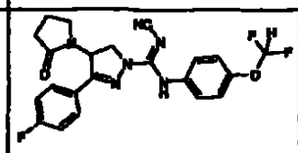
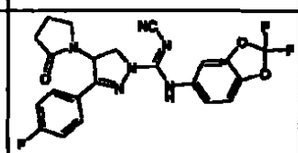
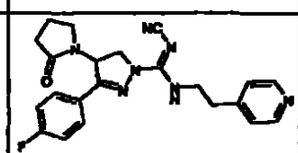
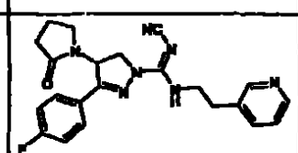
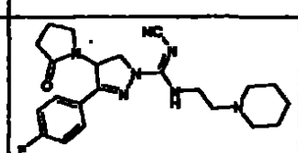
RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,79-2,11 (m, 2H), 2,22-2,49 (m, 2H), 2,85 (ddd, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,31 (ddd, 1H), 3,85 (c, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7.25-7,39 (m, 4H), 7,63-7,70 (m, 2H) ppm.

Análogamente al ejemplo 98, se preparan los compuestos de los ejemplos 103 a 118.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
103		67% 3 d	4,58 (1)	515 DCI (NH_4) $[M+H]^+$

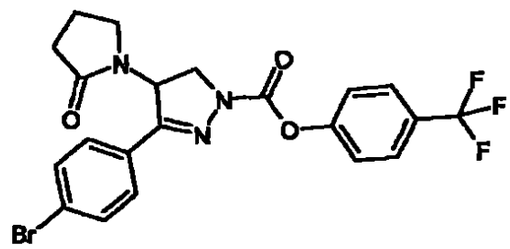
Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
104		63% 3 d	4,43 (1)	451 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
105		83% 3 d	4,56 (1)	465 ESIpos $[M+H]^+$
106		66% 3 d	4,56 (1)	480 ESIpos $[M+H]^+$
107		60% 3 d	4,71 (1)	479 ESIpos $[M+H]^+$
108		38% 1 d	3,72 (1)	446 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
109		85% 1 d	3,81 (1)	472 ESIpos $[M+H]^+$
110		75% 1 d	3,87 (1)	486 ESIpos $[M+H]^+$
111		59% 3 d	4,36 (1)	455 ESIpos $[M+H]^+$
112		73% 1 d	3,74 (1)	488 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
113		54% 1 d	3,84 (1)	476 DCI (NH_4) $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
114		20% 3 d	4,38 (1)	457 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
115		11% 3 d	4,54 (1)	471 ESIpos $[M+H]^+$
116		70% 1 d	3,59 (1)	420 ESIpos $[M+H]^+$
117		31% 1 d	3,65 (1)	420 ESIpos $[M+H]^+$
118		32% 3 d	3,71 (1)	426 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo 119

Éster (4-trifluorometilfenílico) del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico



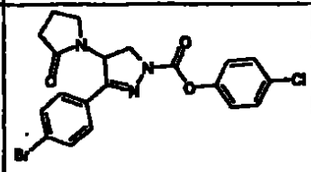
Se mezcla una solución de 77 mg (0,25 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) en diclorometano a TA con 0,04 ml (0,30 mmol) de TEA y 67,4 mg (0,30 mmol) de éster 4-trifluorometilfenílico del ácido clorofórmico. Después de 2 h, se libera de disolvente a vacío y se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna Grom-Sil RP18; fase móvil: agua/0,3% de ácido fórmico-acetonitrilo, gradiente: 70:30→ 10:90). Se obtienen 65,6 mg (53% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,94 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 513 $(M+NH_4)^+$.

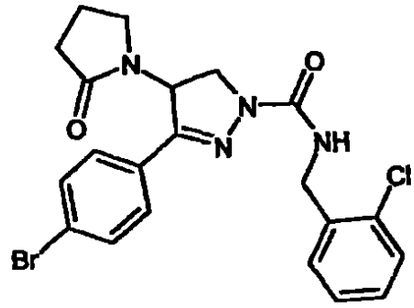
$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,83-2,12 (m, 2H), 2,27-2,51 (m, 2H), 2,98 (ddd, 1H), 3,35 (ddd, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 1H), 6,15 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,64-7,74 (m, 4H) ppm.

Análogamente al ejemplo 119, se prepara el ejemplo 120.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa DCI (NH_3)
120		76%	4,82 (1)	479 $[M+NH_4]^+$

Ejemplo 121

Amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-(2-clorobencil)carboxílico



Se agita una mezcla de 50 mg (0,16 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) y 32,3 mg (0,19 mmol) de 2-clorobencilisocianato en 2 ml de diclorometano durante 18 h a TA. Después de concentrar, la HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente: 10-90→ 90:10) proporciona 29,1 mg (37% d.t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,85 min.

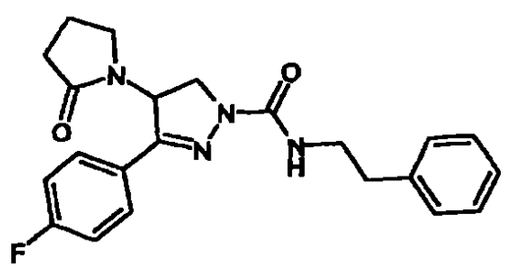
EM (ESIpos): m/z= 475 $(M+H)^+$.

RMN-1H (400 M Hz, $CDCl_3$): δ= 1,80-2,05 (m, 2H), 2,36 (m_c, 2H), 2,89 (dt,

1H), 3,29 (dt, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,62 (d, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,52 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,59 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 122

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



Se añade una solución de 60 mg (0,24 mmol) de 1-[3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XIII) en 2 ml de diclorometano a 43 mg (0,29 mmol) de (2-isocianatoetil)benceno, y se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, la HLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente: 10:90→ 90:10) proporciona 42 mg (44% d.t.) del producto.

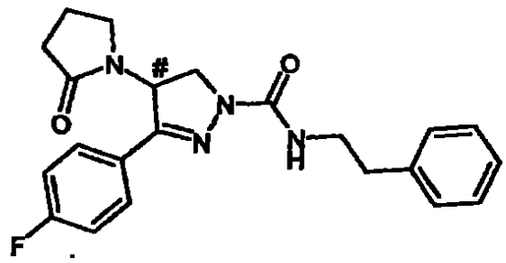
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,48 min.

EM (ESIpos): m/z= 395 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,78-2,08 (m, 2H), 2,34 (m_c, 2H), 2,83-2,95 (m, 3H), 3,28 (ddd, 1H), 3,60 (m_c, 2H), 3,91-4,06 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 6,09 (t, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,63-7,72 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 123

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

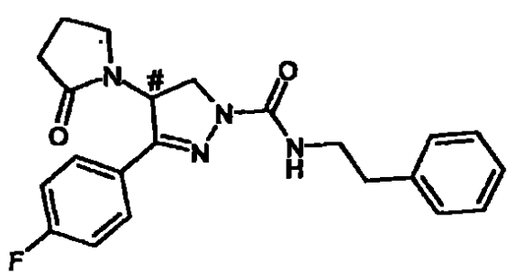


La separación enantiomérica del ejemplo 122 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (99,6% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 6,51 min.

Ejemplo 124

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

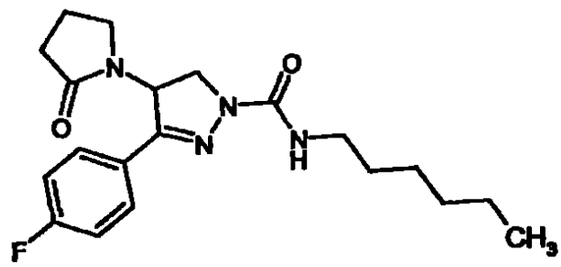


La separación enantiomérica del ejemplo 122 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 12,30 min.

Ejemplo 125

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-*N*-hexil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



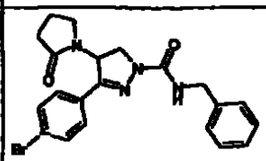
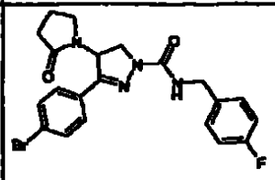
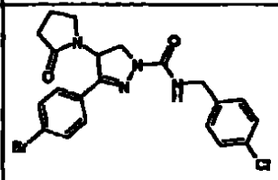
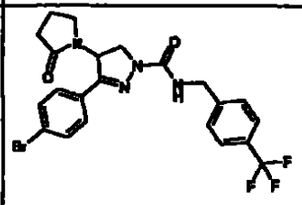
Se añade una solución de 50 mg (0,20 mmol) de 1-[3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XIII) en 2 ml de diclorometano a 31 mg (0,24 mmol) de hexilisocianato y se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, la HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente: 10:90→ 90:10) proporciona 31 mg (39% d.t.) del producto.

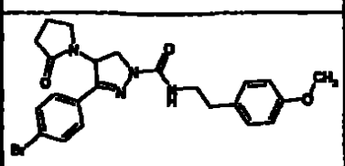
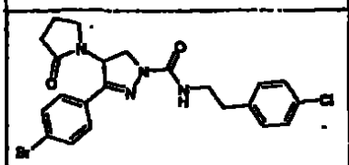
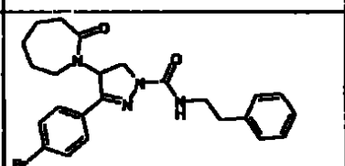
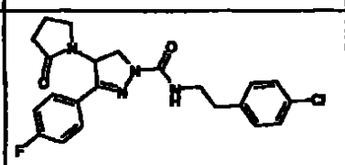
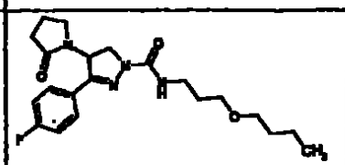
HPLC (procedimiento 3): T_R= 2,55 min.

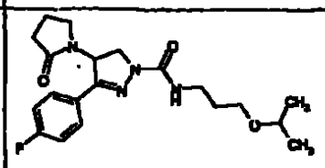
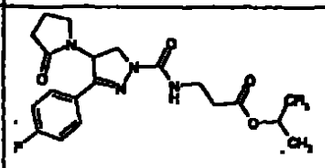
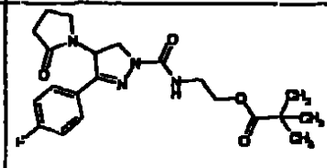
EM (ESIpos): m/z= 375 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 0,91 (t, 3H), 1,20-1,46 (m, 6H), 1,51-1,68 (m, 2H), 1,73-2,08 (m, 2H), 2,37 (m_c, 2H), 2,90 (ddd, 1H), 3,22-3,39 (m, 3H), 3,91-4,06 (m, 2H), 5,93-6,09 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,66-7,78 (m, 2H) ppm.

Análogamente al ejemplo 122, se preparan los compuestos de los ejemplos 126 a 137.

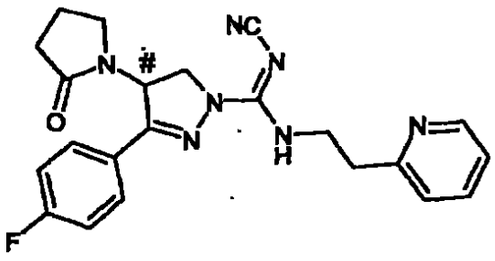
Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa
126		55%	4,63 (1)	458 DCI(NH_3) $[M+NH_4]^+$
127		35%	4,68 (1)	459 ESIpos $[M+H]^+$
128		30%	4,85 (1)	492 DCI(NH_3) $[M+NH_4]^+$
129		24%	4,79 (1)	509 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR[min] (procedimiento)	Masa
130		50%	3,20 (3)	487 ESIpos $[M+H]^+$
131		54%	3,47 (3)	485 ESIpos $[M+H]^+$
132		44%	3,41 (3)	491 ESIpos $[M+H]^+$
133		61%	4,67 (1)	429 ESIpos $[M+H]^+$
134		32%	3,41 (3)	491 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa
135		40%	2,14 (3)	391 ESIpos $[M+H]^+$
136		39%	2,10 (3)	405 ESIpos $[M+H]^+$
137		37%	2,23 (3)	419 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo 138

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



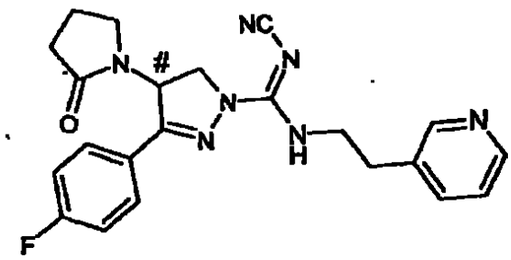
5

La separación enantiomérica del ejemplo 102 según el procedimiento 19 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (99,3% e.e.).

HPLC (procedimiento 19): T_R= 21,97 min (segunda fracción).

Ejemplo 139

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina

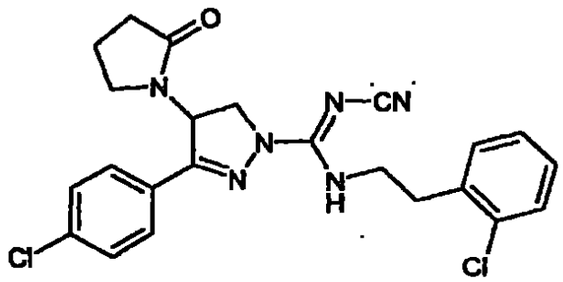


La separación enantiomérica del ejemplo 117 según el procedimiento 20 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (100% e.e.).

HPLC (procedimiento 20): T_R= 21,23 min (segunda fracción).

Ejemplo 140

3-(4-Clorofenil)-*N*-[2-(2-clorofenil)etil]-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,076 g

(0,49 mmol) de 2-(2-clorofenil)etilamina en 3 ml de etanol y se calientan a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,082 g (71% d.t.) del producto.

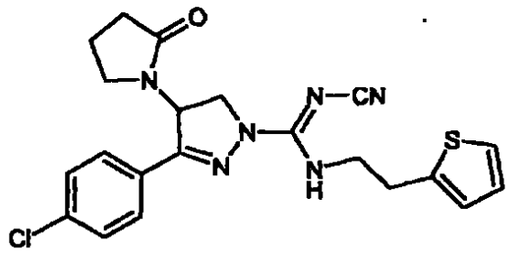
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,6 min.

EM (ESIpos): m/z= 469 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,81 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,03 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,09 (t, 1H).

Ejemplo 141

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(2-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 2-(2-tienil)etanoamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y

se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,081 g (75% d.t.) del producto.

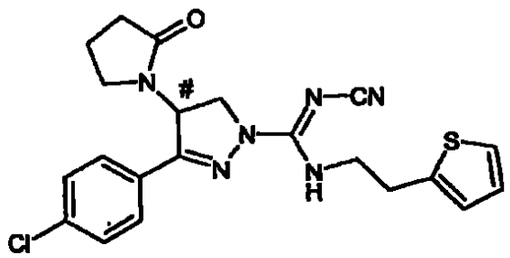
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,43 min.

EM (ESIpos): m/z= 441 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,78 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,10 (t, 1H).

Ejemplo 142

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(2-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

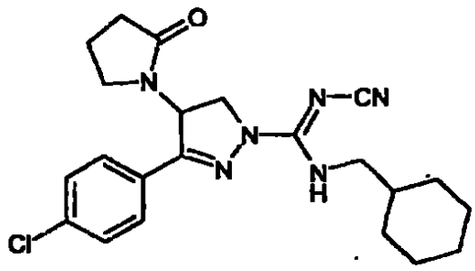


La separación enantiomérica del ejemplo 141 según el procedimiento 18 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (99,2% e.e.).

HPLC (procedimiento 18): T_R= 10,83 min (segunda fracción).

Ejemplo 143

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(ciclohexilmetil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,055 g (0,49 mmol) de 1-ciclohexilmetanoamina en 3 ml de etanol y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto, y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,057 g (60% d.t.) de producto.

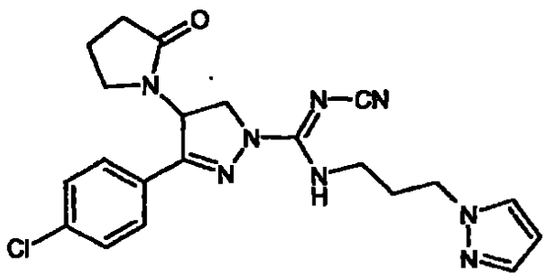
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,68 min.

EM (ESIpos): m/z= 427 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,93 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,68 (m, 7H), 1,91 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,27 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (t, 1H).

Ejemplo 144

3-(4-Clorofenil)-N'-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[3-(1*H*-pirazol-1-il)propil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 3-(1*H*-pirazol-1-il)propano-1-amina en 3 ml de etanol y se calienta durante una noche a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,071 g (66% d.t.) de producto.

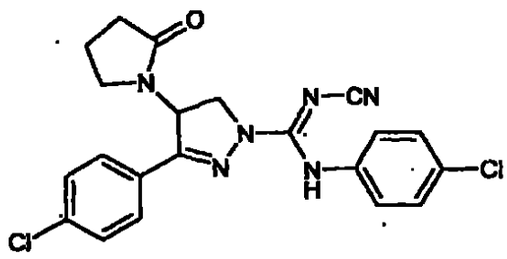
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,01 min.

EM (ESIpos): m/z= 439 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,3 (m, 3H), 4,22 (m, 4H), 6,03 (m, 1H), 6,23 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,99 (t, 1H).

Ejemplo 145

N,3-Bis-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 4-cloroanilina en 3 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 6 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reación con el mismo volumen de agua, con lo que el producto precipita en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,039 g (36% d.t.) del producto.

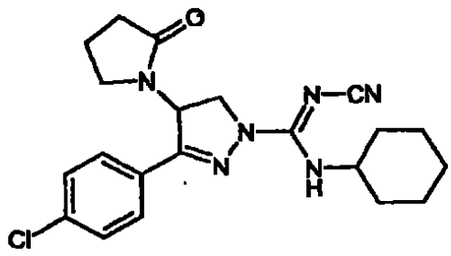
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,27 min.

EM (ESIpos): m/z= 441 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 6,08 (dd, 1H), 7,42 (dd, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 9,82 (s, 1H).

Ejemplo 146

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-ciclohexil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,048 g (0,49 mmol) de ciclohexilamina en 3 ml de etanol y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa el producto por filtración con succión y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,080 g (79% d.t.) del producto.

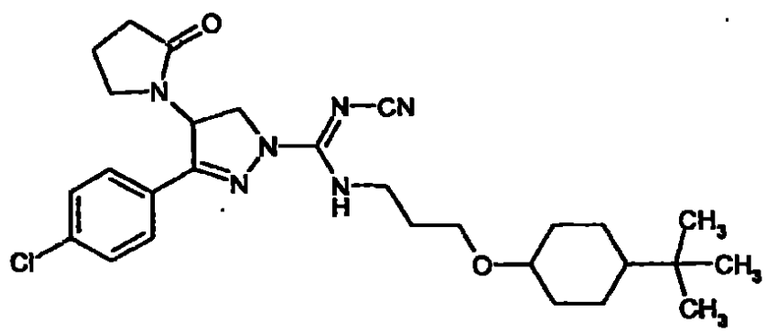
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,49 min.

EM (ESIpos): m/z= 413 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,12 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,15 (d, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Ejemplo 147

N-{3-[(4-*terc*-Butilciclohexil)oxi]propil}-3-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidato de fenilo y 0,261 g (1,22 mmol) de 3-[(4-*terc*-butilciclohexil)oxi]propan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calientan a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,12 g (93% d.t.) del producto.

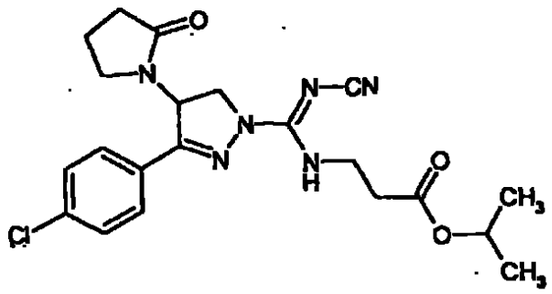
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 3,16 min.

EM (ESIpos): m/z= 527 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,80 (s, 9H), 1,00 (m, 4H), 1,75 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,87 (t, 1H).

Ejemplo 148

N-[(*E*)-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il](cianomino)metil]beta-alaninato de isopropilo



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,064 g (0,49 mmol) de beta-alaninato de isopropilo en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,1 g (92% d.t.) de producto.

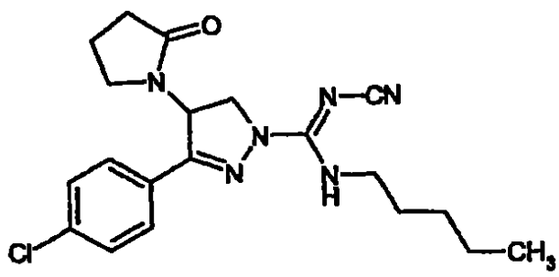
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,08 min.

EM (ESIpos): m/z= 445 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,19 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 6,04 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,92 (t, 1H).

Ejemplo 149

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-pentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,042 g (0,49 mmol) de n-pentilamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,086 g (87% d.t.) de producto.

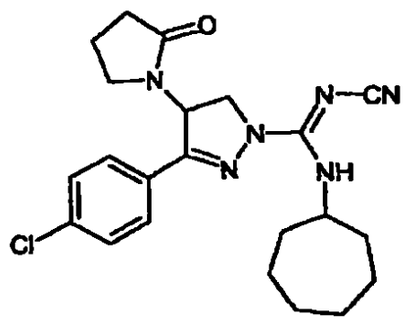
LC-EM (procedimento 14): T_R= 2,4 min.

EM (ESIpos): m/z= 401 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,88 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (t, 1H).

Ejemplo 150

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-cicloheptil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,055 g (0,49 mmol) de heptilamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en

forma de sólido. Se separa el producto por filtración con succión y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,09 g (85% d.t.) del producto.

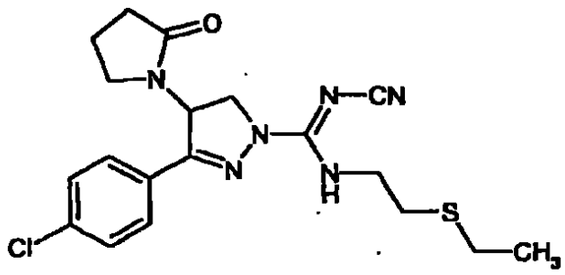
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,55 min.

EM (ESIpos): m/z= 427 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,51-1,66 (m, 11H), 1,89 (m, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Ejemplo 151

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-[2-(etiltio)etil]-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,069 g (0,49 mmol) de clorhidrato de 2-(etilmercapto)etilamina, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa el producto por filtración con succión y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,077 g (74% d.t.) del producto.

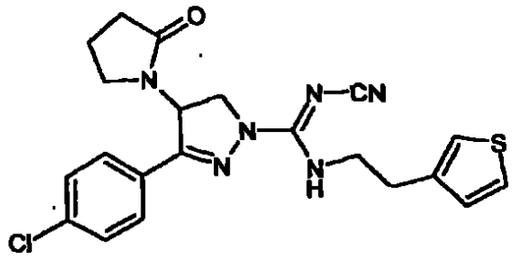
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,18 min.

EM (ESIpos): m/z= 419 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,20 (t, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,56 (c, 2H), 2,71 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,08 (t, 1H).

Ejemplo 152

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(3-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 2-(3-tienil)etanoamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,069 g (64% d.t.) del producto.

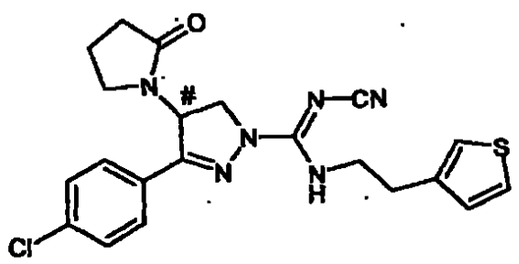
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,44 min.

EM (ESIpos): m/z= 441 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,06 (t, 1H).

Ejemplo 153

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(3-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

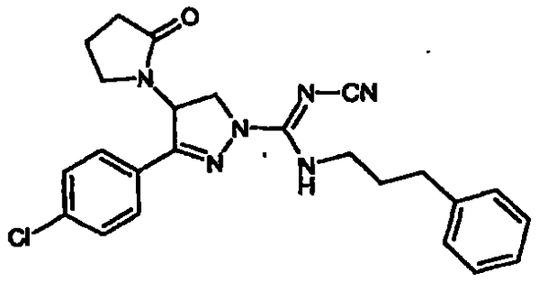


La separación enantiomérica del ejemplo 152 según el procedimiento 18 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (>98,9% e.e.).

HPLC (procedimiento 18): T_R= 10,87 min (segunda fracción).

Ejemplo 154

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(3-fenilpropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,066 g (0,49 mmol) de 3-fenilpropan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto

cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,094 g (85% d.t.) del producto.

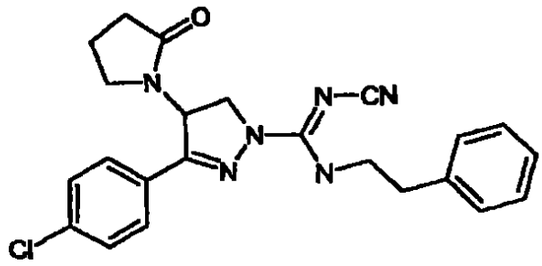
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,59 min.

EM (ESIpos): m/z= 449 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,90 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 6,30 (t, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,41 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).

Ejemplo 155

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,059 g (0,49 mmol) de 2-feniletanoamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,080 g (75% d.t.) del producto.

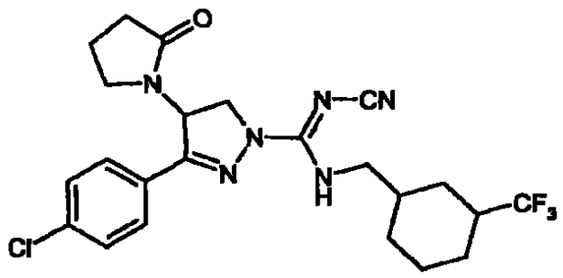
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,33 min.

EM (ESIpos): m/z= 435 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,76 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,03 (t, 1H).

Ejemplo 156

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[[3-(trifluorometil)ciclohexil]-metil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,053 g (0,29 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)ciclohexil]metanoamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,103 g (85% d.t.) del producto.

LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,7 min.

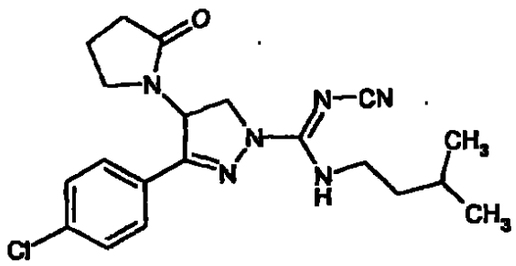
EM (ESIpos): m/z= 495 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,90 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,77 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 3,27 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,08 (t, 1H).

Ejemplo 157

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(3-metilbutil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-

pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,042 g (0,49 mmol) de 3-metilbutan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,087 g (88% d.t.) del producto.

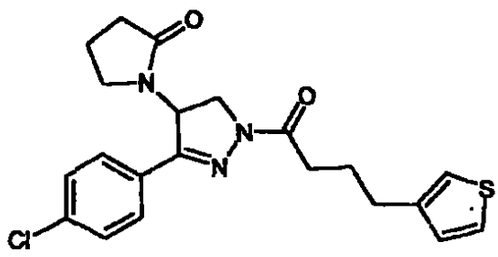
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,38 min.

EM (ESIpos): *m/z*= 401 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,92 (d, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (t, 1H).

Ejemplo 158

1-{3-(4-Clorofenil)-1-[4-(3-tienil)butanoil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}pirrolidin-2-ona



Se agitan 0,1 g (0,379 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona con 0,064 g (0,379 mmol) de ácido 4-(3-tienil)butanoico, 5 mg (0,038 mmol) de dimetilaminopiridina, 0,145 g (0,758 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 0,05 g (0,379 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,16 ml (1,138 mmol) de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro durante una noche. Después de filtrar la sal, se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo restante mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,1 g (65% d.t.) del producto.

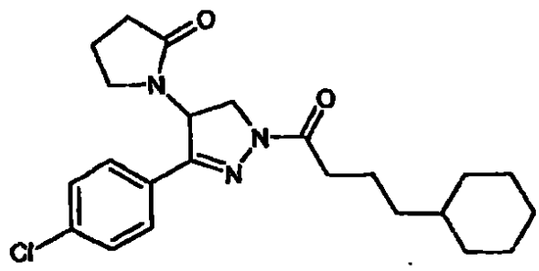
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,50 min.

EM (ESIpos): m/z= 416 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,91 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,66 (m, 7H), 3,96 (m, 2H), 5,94 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,63 (d, 2H).

Ejemplo 159

1-[3-(4-Clorofenil)-1-(4-ciclohexilbutanoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



Se agitan 0,1 g (0,379 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona con 0,064 g (0,379 mmol) de ácido 4-ciclohexilbutírico, 5 mg (0,038 mmol) de dimetilaminopiridina, 0,145 g (0,758 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 0,05 g (0,379 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,16 ml (1,138 mmol) de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro durante una noche. Después de filtrar las sales, se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo restante mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,077 g (49% d.t.) del producto.

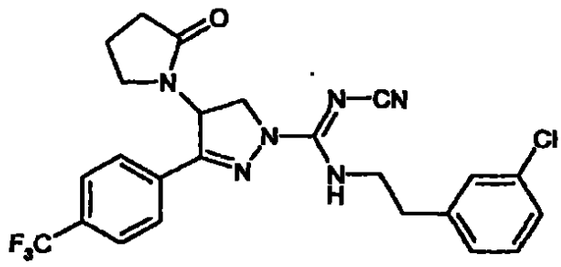
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 3,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 416 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,86 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,63 (m, 8H), 1,89 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 5,94 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,66 (d, 2H).

Ejemplo 160

3-(4-Trifluorometil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(3-clorofenil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



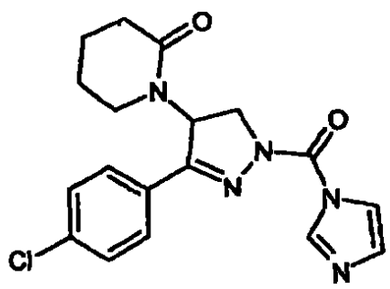
Se disuelven 50 mg (0,113 mmol) de 3-(4-trifluorometilfenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 35 mg (0,227 mmol) de 2-(3-clorofenil)etanoamina en 2 ml de DMF, y se calienta a 100ºC durante una noche. Se purifica el producto mediante HPLC-FI. Se obtienen 44 mg (77% d.t.) del producto.

LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,29 min.

EM (ESIpos): m/z= 503 $(M+H)^+$.

Ejemplo 161

1-[3-(4-Clorofenil)-1-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-2-ona



Se añaden a 0-5ºC durante 30 min en 4 porciones 200 mg (0,72 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-2-ona (preparación análoga al ejemplo XII) a una solución de 140 mg (0,86 mmol) de carbonildiimidazol en 1 ml de THF anhidro, y se agita durante 45 min a esta

temperatura. Se separa por filtración el precipitado obtenido, se lava con metil-*terc*-butiléter y se seca a vacío.

Rendimiento: 138 mg (52% d.t.) de sólido.

Mediante concentración de las aguas madre y cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1), se obtienen otros 114 mg (43% d.t.) de producto.

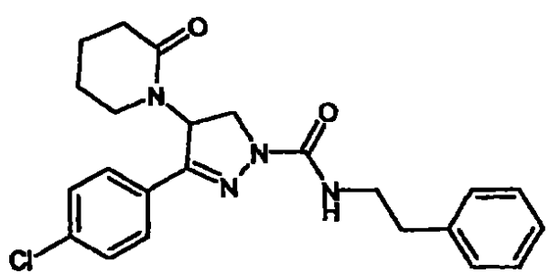
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 1,80 min.

EM (ESIpos): m/z= 372 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

Ejemplo 162

3-(4-Clorofenil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida



Se añaden a temperatura ambiente 13 mg (0,11 mmol) de fenetilamina a una solución de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 161 en 0,5 ml de THF, y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se reparte entre 50 ml cada uno de acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio que contiene 1 ml de ácido acético 1 M, se lava la fase orgánica de nuevo con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de

sodio y se concentra a vacío.

Rendimiento: 46 mg (89% d.t.)

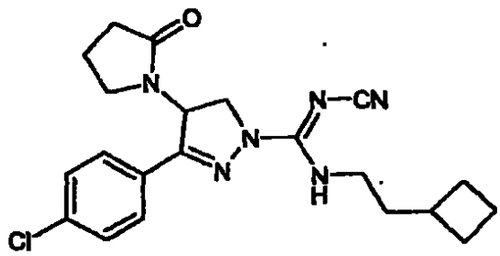
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,52 min.

EM (ESIpos): m/z= 425 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 4,0 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,52.

Ejemplo 163

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(2-ciclobutiletil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se añaden 0,28 ml (2,02 mmol) de trietilamina a una solución de 274 mg (0,67 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 100 mg (1,01 mmol) de 2-ciclobutiletilamina en 3 ml de DMF, y se agita la mezcla a 70ºC durante 24 h. A continuación, se concentra la solución a vacío, se mezcla con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 79 mg (28% d.t.) del producto.

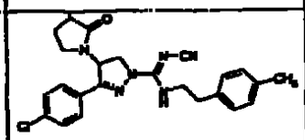
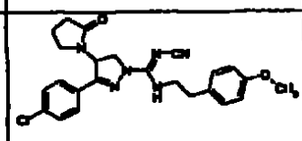
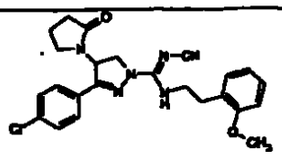
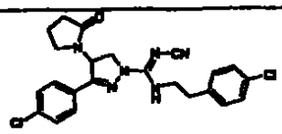
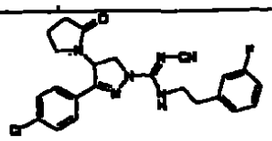
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,43 min.

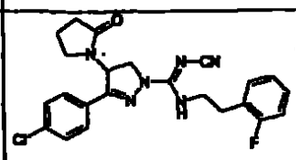
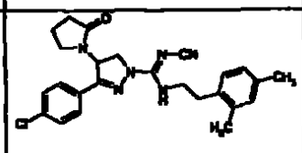
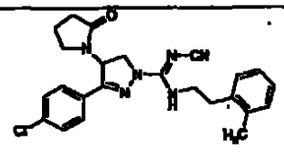
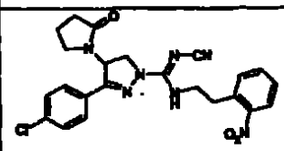
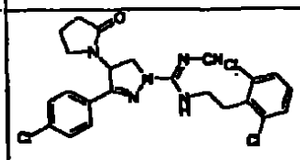
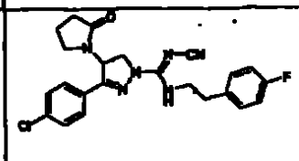
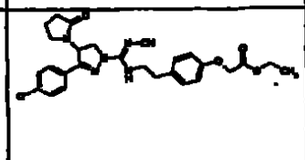
EM (ESIpos): m/z= 413 $(M+H)^+$.

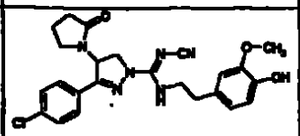
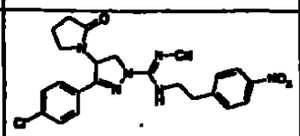
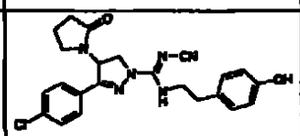
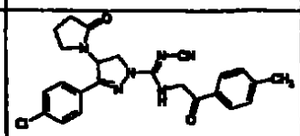
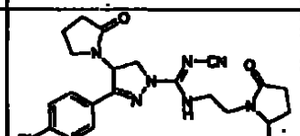
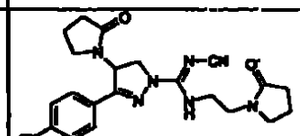
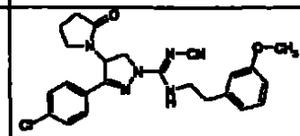
EM (ESIneg): m/z= 411 $(M+H)^+$.

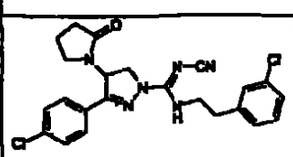
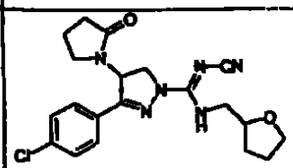
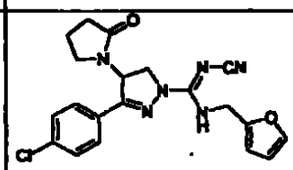
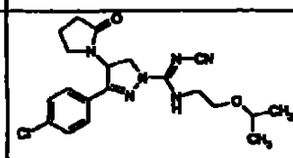
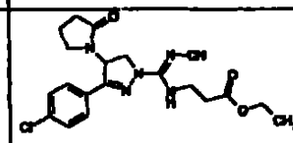
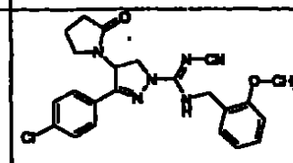
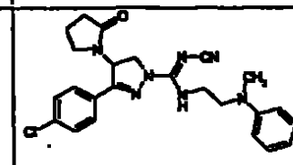
RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,55-1,98 (m, 9H), 1,98-2,1 (m, 2H), 2,12-2,38 (m, 3H), 2,75 (dt, 1H), 3,25-3,4 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 2H), 6,0 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,9 (t, 1H).

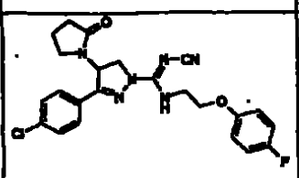
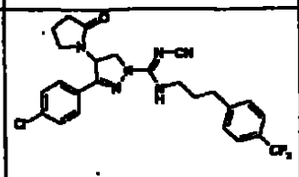
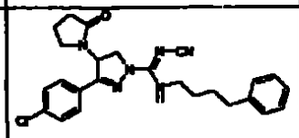
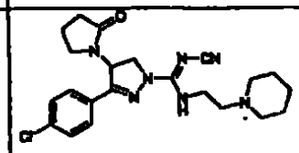
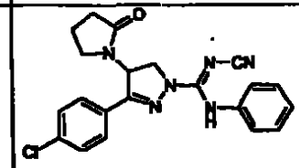
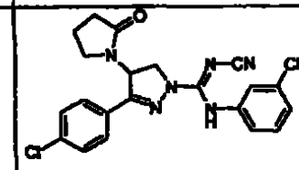
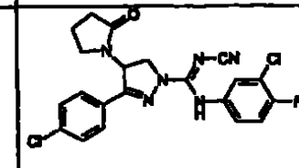
Análogamente a los ejemplos descritos a continuación, se preparan los compuestos de los ejemplos 164 a 404.

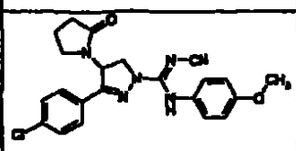
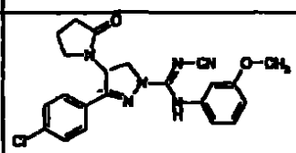
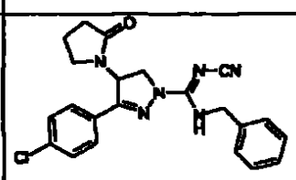
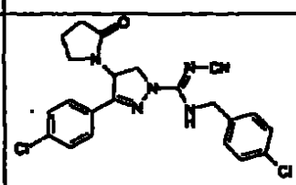
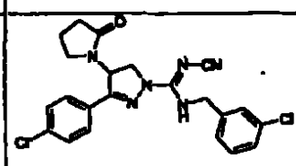
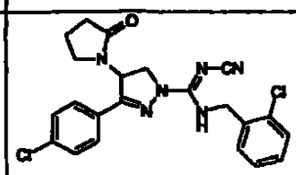
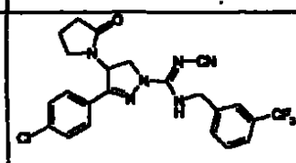
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
164		449	2,43	14
165		465	2,29	14
166		465	2,54	14
167		469	2,45	14
168		453	2,48	15

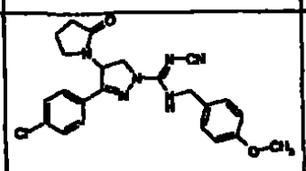
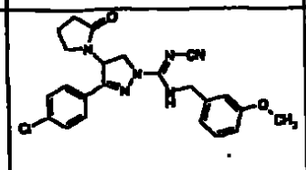
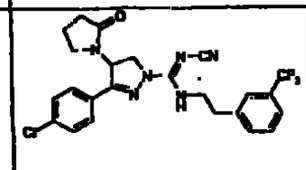
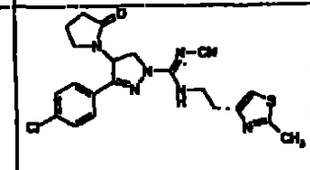
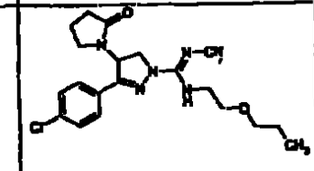
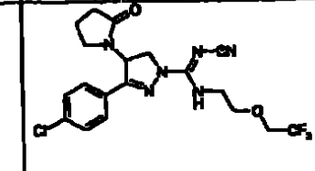
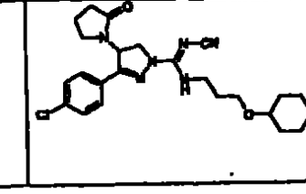
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
169		453	2,32	14
170		463	2,7	15
171		449	2,59	13
172		480	2,43	13
173		503	2,69	13
174		453	2,5	13
175		537	2,42	13

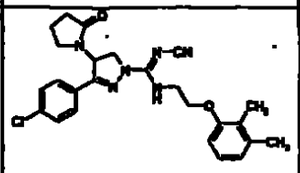
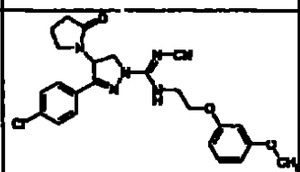
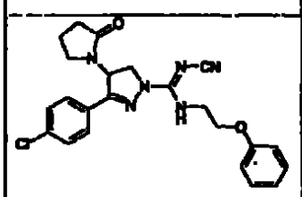
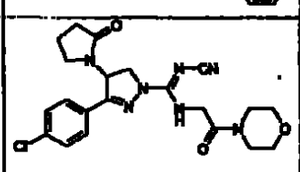
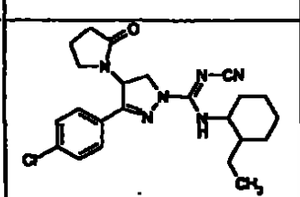
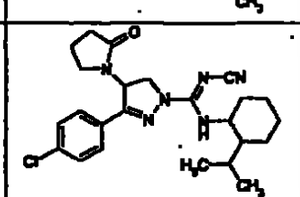
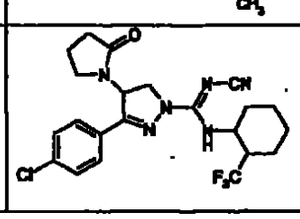
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
176		481	2,17	13
177		480	2,44	13
178		451	2,15	13
179		463	2,3	13
180		456	1,97	13
181		442	1,84	13
182		465	2,3	14

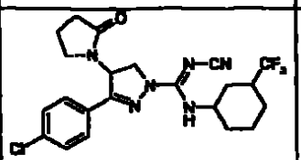
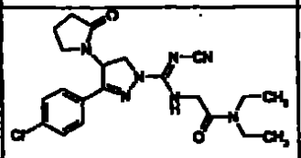
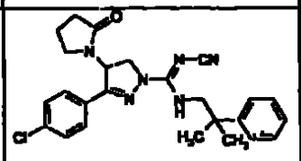
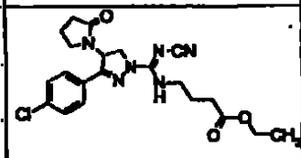
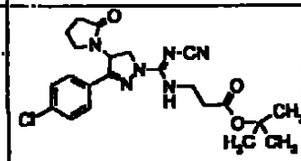
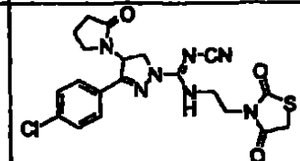
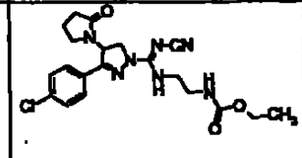
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
183		469	2,43	13
184		415	2,06	13
185		411	2,18	13
186		417	2,29	13
187		431	2,0	14
188		451	2,46	13
189		464	2,5	13

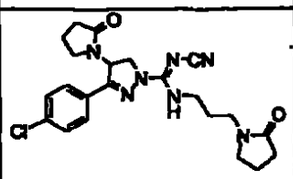
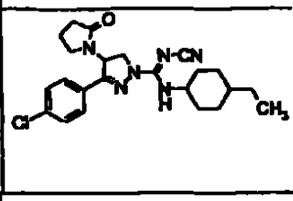
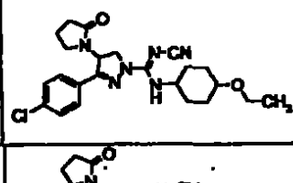
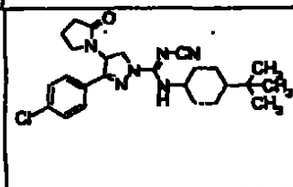
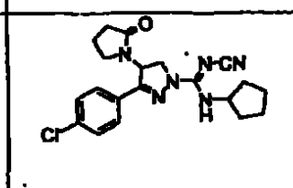
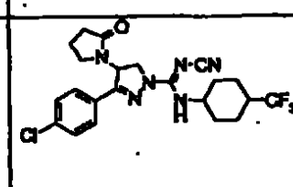
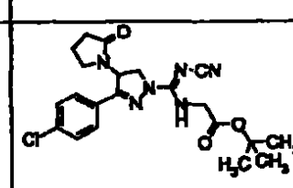
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
190		469	2,42	13
191		517	2,7	13
192		463	2,63	13
193		442	1,67	13
194		407	2,09	14
195		441	2,41	13
196		459	2,42	13

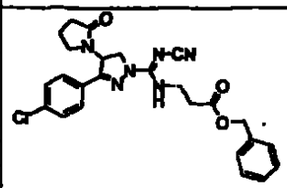
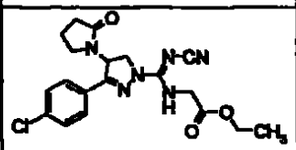
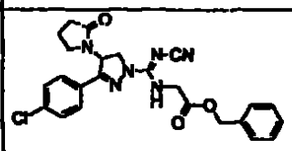
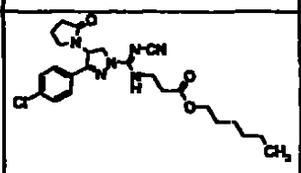
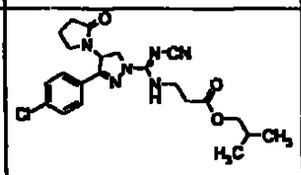
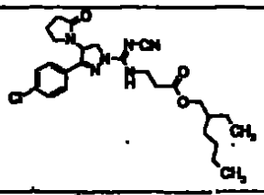
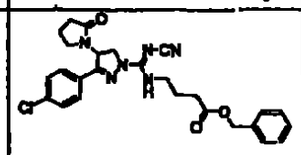
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
197		437	2,22	13
198		437	2,13	14
199		421	2,22	14
200		455	2,47	14
201		455	2,46	13
202		455	2,45	13
203		489	2,52	13

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]$^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
204		451	2,32	13
205		451	2,33	13
206		503	2,48	14
207		456	2,12	13
208		417	2,17	14
209		457	2,3	13
210		471	2,66	13

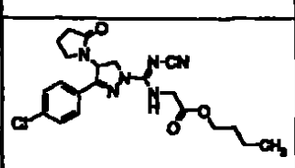
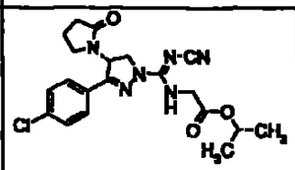
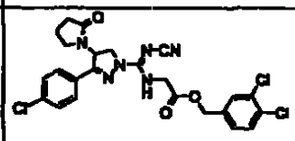
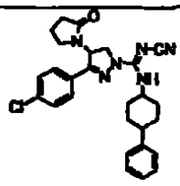
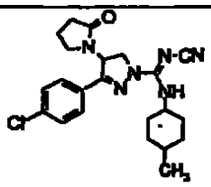
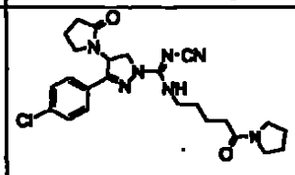
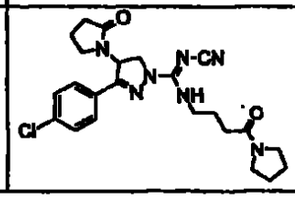
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
211		479	2,67	13
212		481	2,3	13
213		451	2,44	13
214		458	1,87	13
215		441	3,16	13
216		455	2,71	14
217		481	3,06	13

Ejemplo	Estructura	m/z $(M+H)^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
218		481	2,65	13
219		444	2,15	15
220		463	2,48	14
221		445	2,02	14
222		459	2,45	15
223		474	1,79	14
224		446	2,06	15

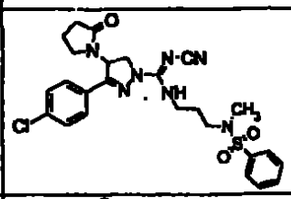
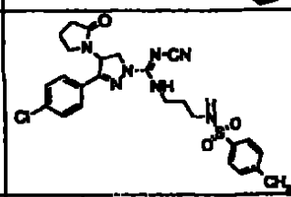
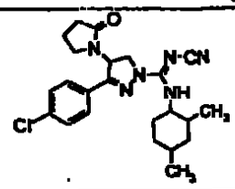
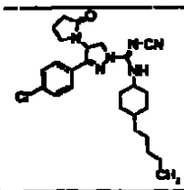
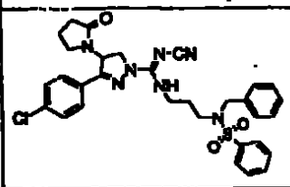
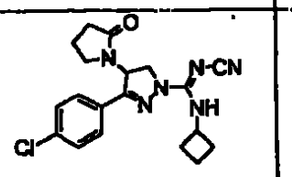
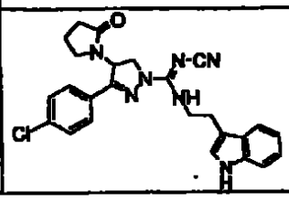
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
225		456	1,69	14
226		441	2,81	13
227		457	2,33	13
228		469	2,85	14
229		399	2,2	14
230		481	2,38	14
231		445	2,38	15

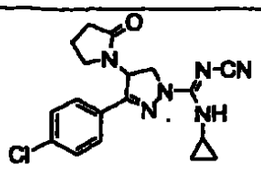
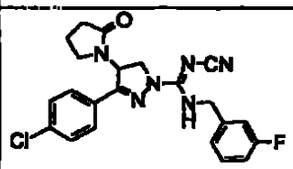
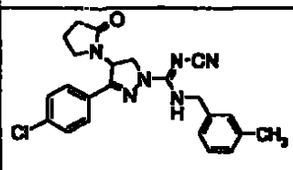
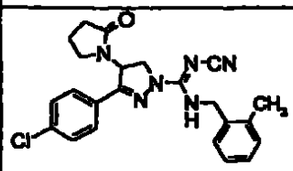
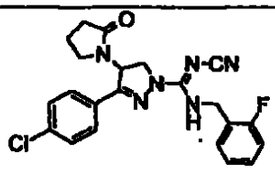
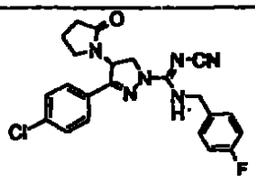
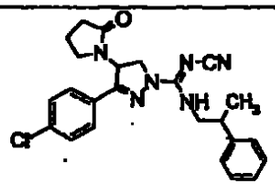
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
232		493	2,23	14
233		417	1,88	14
234		479	2,17	14
235		487	2,53	14
236		459	2,23	14
237		515	2,77	14
238		507	2,29	14

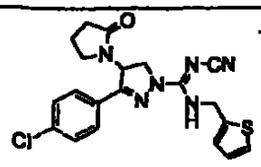
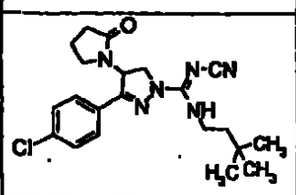
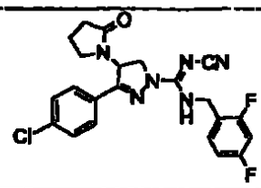
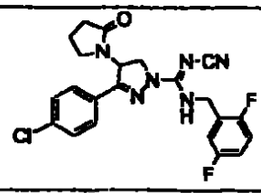
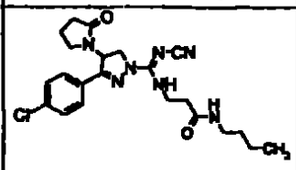
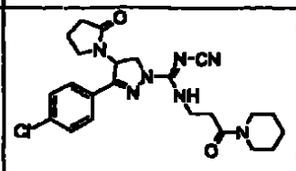
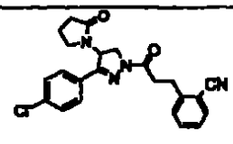
~~237~~
239

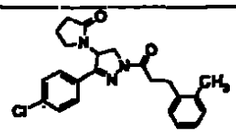
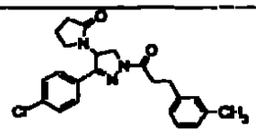
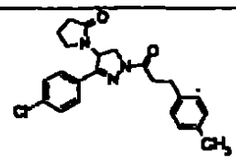
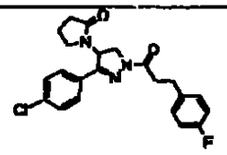
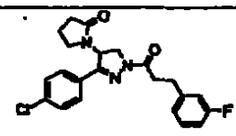
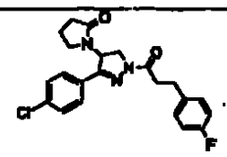
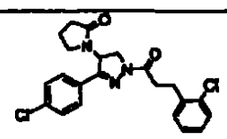
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
239		445	2,37	13
240		431	2,01	14
241		547	2,43	14
242		489	2,69	14
243		427	2,69	13
244		484	2,10	15
245		470	2,04	15

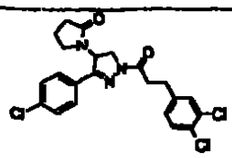
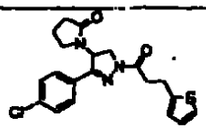
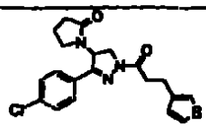
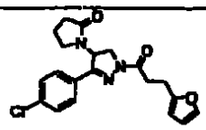
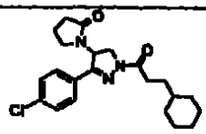
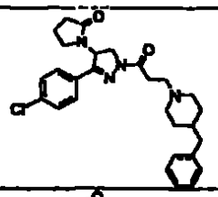
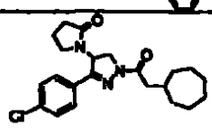
~~238~~
240

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
246		542	2,39	13
247		542	2,32	13
248		441	2,94	16
249		483	3,12	14
250		618	2,58	14
251		385	2,17	14
252		474	2,51	13

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
253		371	2,18	13
254		439	2,26	14
255		435	2,35	14
256		435	2,58	13
257		439	2,25	14
258		439	2,26	14
259		449	2,43	14

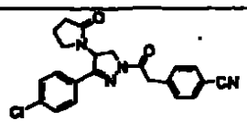
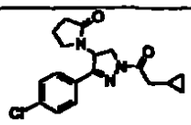
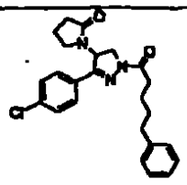
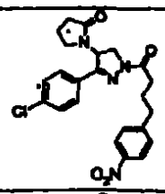
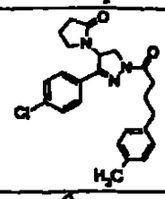
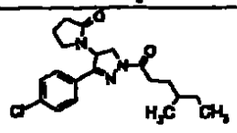
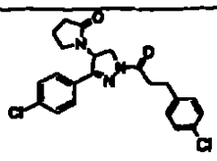
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
260		427	2,18	14
261		415	2,48	14
262		457	2,30	14
263		457	2,27	14
264		459	1,89	4
265		471	1,92	4
266		421	2,48	13

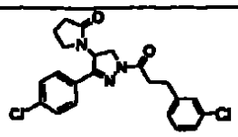
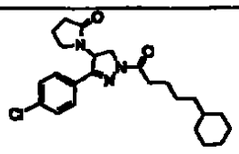
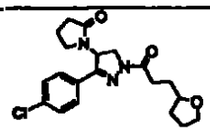
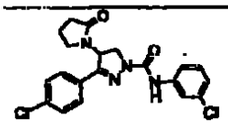
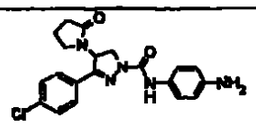
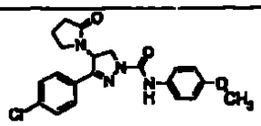
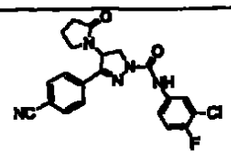
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
267		410	2,74	13
268		410	2,76	13
269		410	2,77	13
270		414	2,65	13
271		414	2,64	13
272		414	2,63	13
273		430	2,80	13

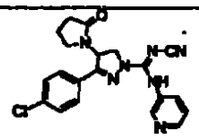
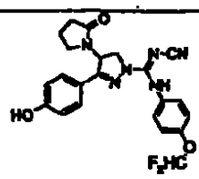
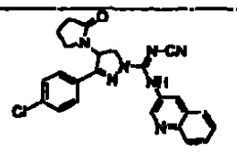
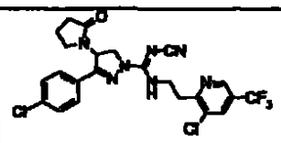
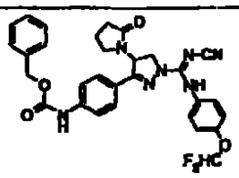
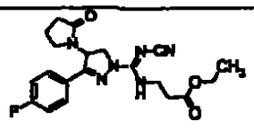
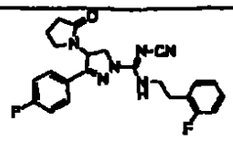
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
274		463	2,93	13
275		402	2,58	13
276		402	2,56	13
277		386	2,28	13
278		402	3,10	13
279		493	1,84	13
280		402	3,05	13

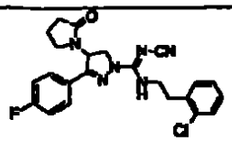
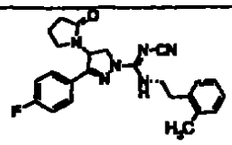
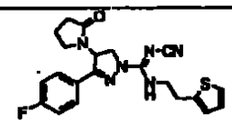
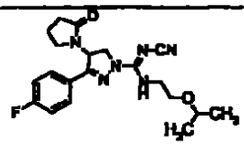
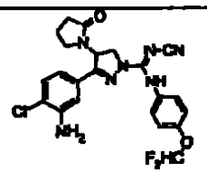
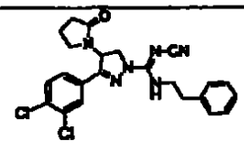
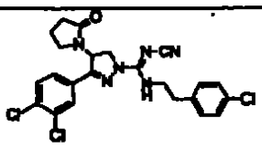
~~243~~

245

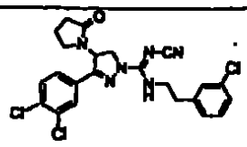
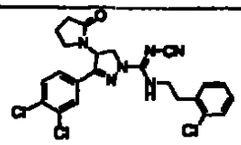
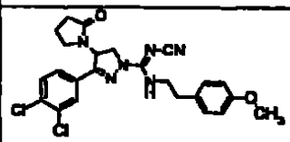
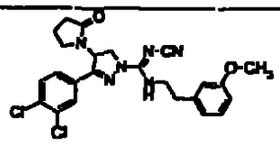
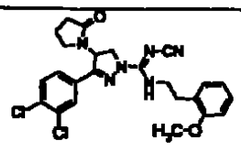
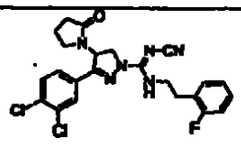
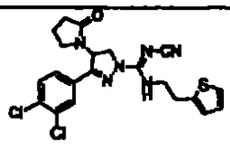
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
281		407	2,38	13
282		346	2,39	13
283		424	2,88	13
284		455	2,65	13
285		424	2,90	13
286		376	2,68	13
287		430	2,60	14

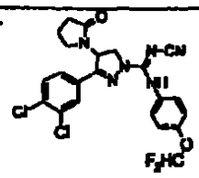
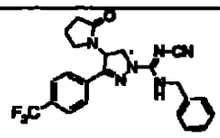
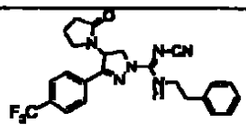
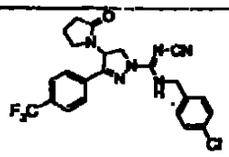
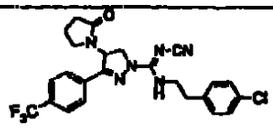
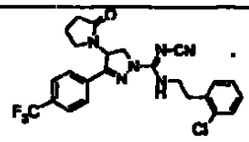
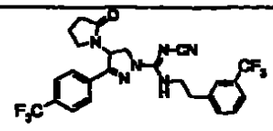
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
288		430	2.69	13.
289		430	3.23	14
290		390	2.18	13
291		417	2.70	13
292		398	1.55	13
293		413	2.35	13
294		426	2.29	14

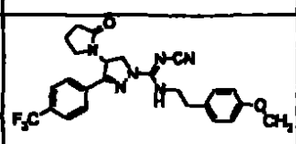
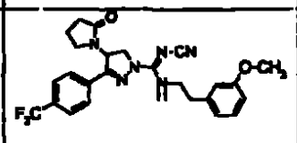
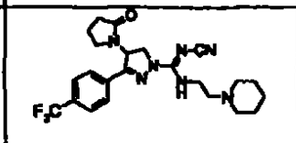
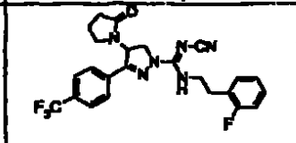
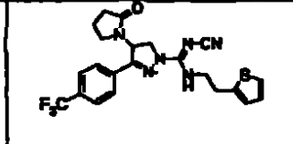
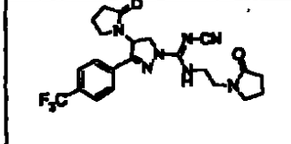
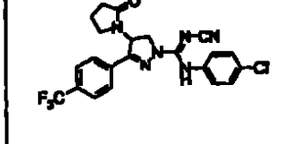
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
295		408	1,63	14
296		455	1,98	13
297		458	2,14	13
298		538	2,24	4
299		588	2,30	14
300		415	1,85	4
301		437	2,07	4

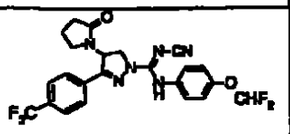
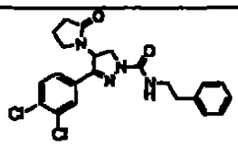
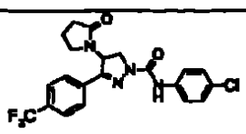
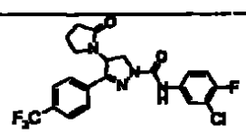
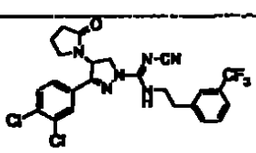
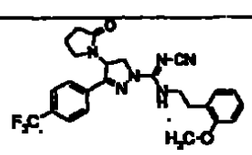
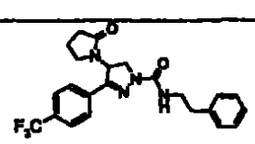
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
302		453	2,16	4
303		433	2,14	4
304		425	2,03	4
305		401	1,91	4
306		488	2,07	14
307		469	2,28	4
308		503	2,36	4

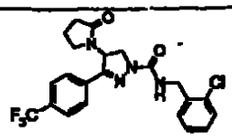
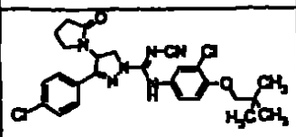
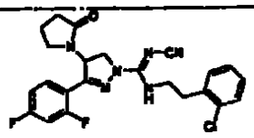
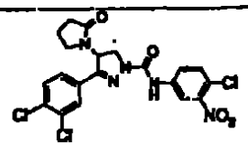
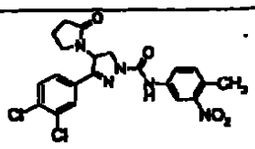
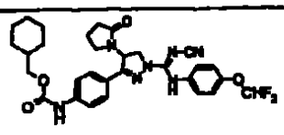
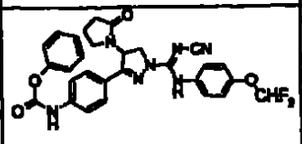
~~247~~
249

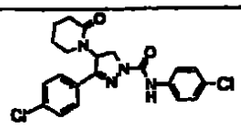
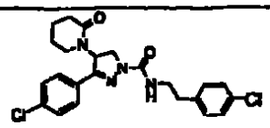
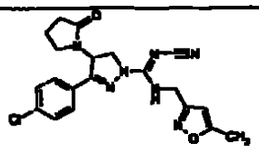
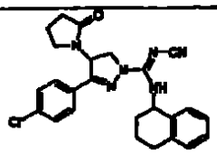
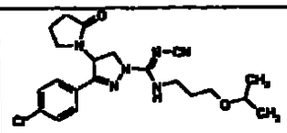
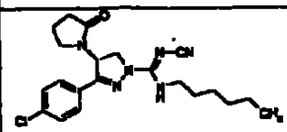
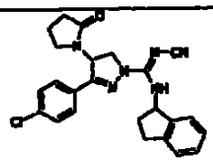
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
309		503	2,35	4
310		503	2,36	4
311		499	2,23	4
312		499	2,27	4
313		499	2,31	4
314		487	2,27	4
315		475	2,24	4

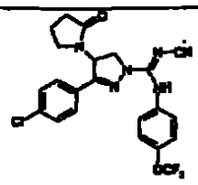
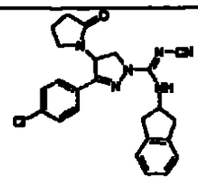
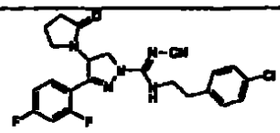
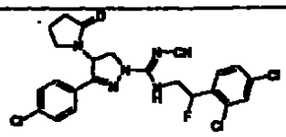
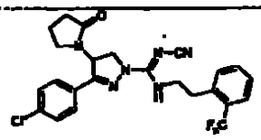
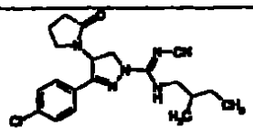
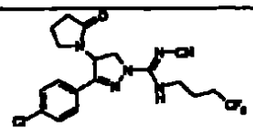
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]$^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
316		507	2,18	4
317		455	2,12	4
318		469	2,19	4
319		499	2,23	4
320		503	2,29	4
321		503	2,28	4
322		537	2,29	4

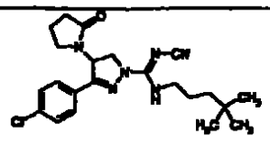
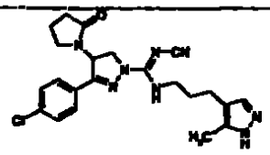
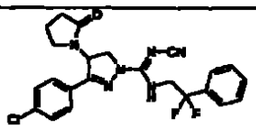
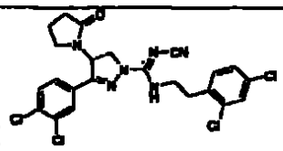
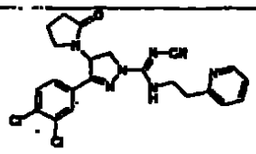
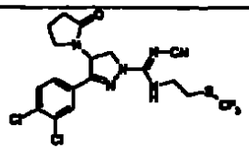
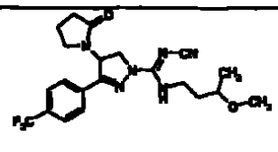
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
323		499	2,18	4
324		499	2,19	4
325		476	1,38	4
326		487	2,19	4
327		475	2,14	4
328		476	1,78	4
329		475	2,18	4

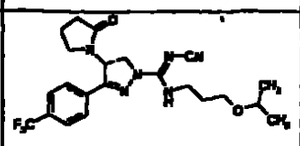
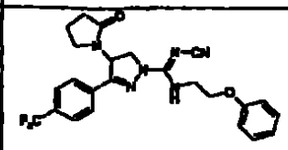
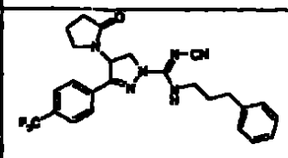
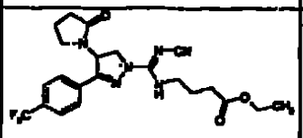
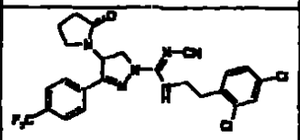
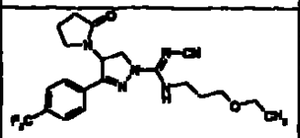
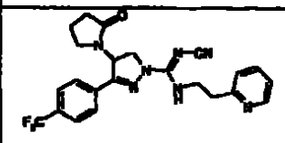
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
330		507	2,13	4
331		445	2,30	4
332		451	2,34	4
333		469	2,57	14
334		537	2,60	14
335		499	2,21	4
336		445	2,38	14

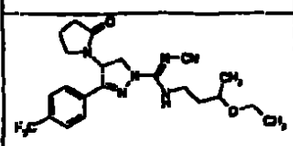
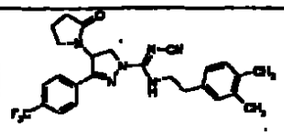
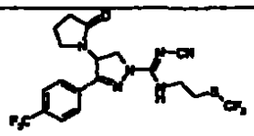
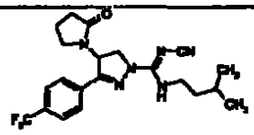
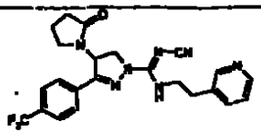
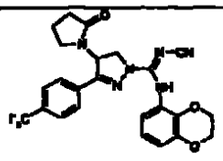
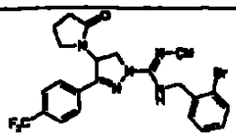
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
337		465	2,45	14
338		527	2,44	4
339		471	2,44	13
340		496	2,42	4
341		476	2,39	4
342		594	2,34	4
343		574	2,09	4

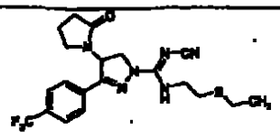
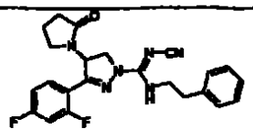
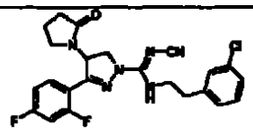
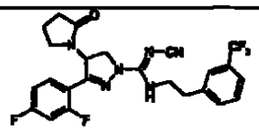
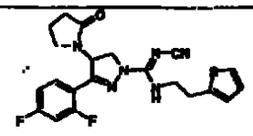
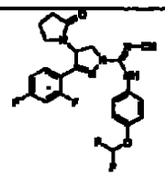
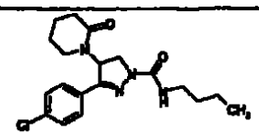
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
344		431	2,79	15
345		459	2,77	15
346		425	2,14	13
347		461	2,67	13
348		431	2,35	13
349		429	2,83	13
350		447	2,62	13

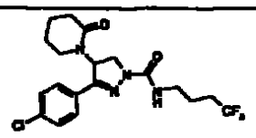
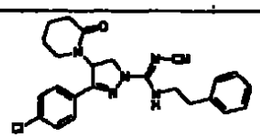
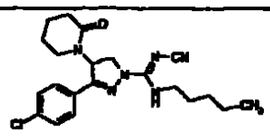
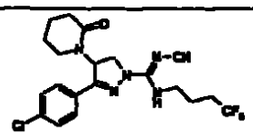
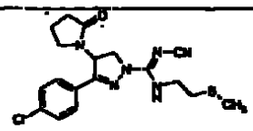
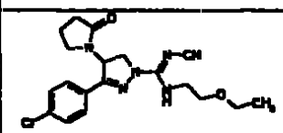
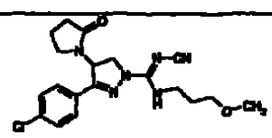
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
351		491	2,58	13
352		447	2,39	14
353		471	2,32	14
354		521	2,53	14
355		503	2,49	14
356		401	2,33	14
357		441	2,20	14

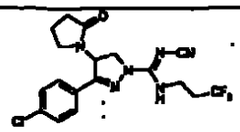
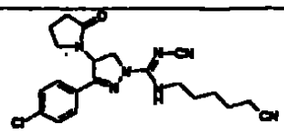
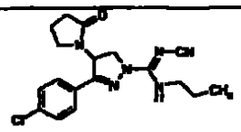
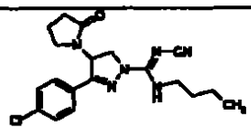
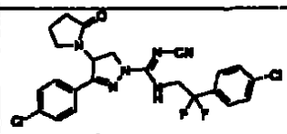
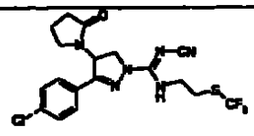
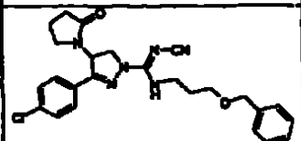
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
358		429	2,58	14
359		452	1,76	14
360		471	2,47	15
361		539	2,75	14
362		471	1,65	14
363		494	2,4	14
364		451	2,04	4

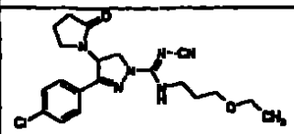
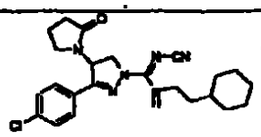
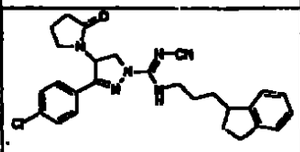
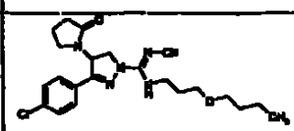
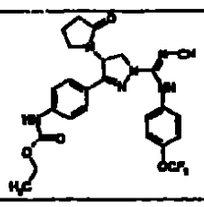
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
365		465	2,11	4
366		485	2,16	4
367		483	2,25	4
368		479	2,02	4
369		538	2,34	4
370		451	2,05	4
371		470	1,5	4

Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
372		465	2,12	4
373		497	2,32	4
374		493	2,13	4
375		435	2,24	4
376		470	1,46	4
377		499	2,05	4
378		534	2,2	4

Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
379		453	2,08	4
380		437	2,04	4
381		471	2,14	4
382		505	2,16	4
383		443	1,99	4
384		475	1,98	4
385		377	2,53	15

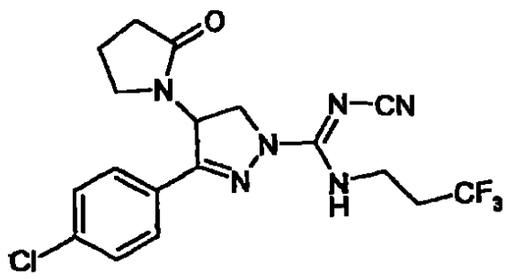
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
386		431	2,29	14
387		449	2,57	15
388		415	2,45	14
389		454	2,28	14
390		405	2,22	13
391		403	2,15	13
392		403	2,12	13

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
393		427	2,30	13
394		426	2,19	13
395		373	2,24	13
396		387	2,39	13
397		505	2,44	14
398		459	2,45	13
399		479	2,55	13

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
400		417	2,05	14
401		441	2,87	14
402		489	2,84	15
403		445	2,55	15
404		526	1,98	4

Procedimiento de preparación del ejemplo 393

3-(4-Clorofenil)-*N*'-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,055 g (0,49 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa por filtración el precipitado y se lava varias veces con dietiléter. Se obtienen 0,089 g (85% d.t.) del producto.

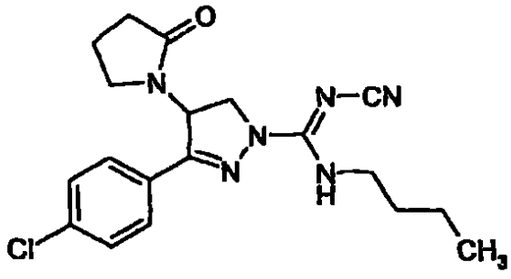
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,30 min.

EM (ESIpos): m/z= 427 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,77 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 6,05 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,04 (t, 1H).

Procedimiento de preparación del ejemplo 396

N-Butil-3-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,035 g (0,49 mmol) de n-butilamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade el mismo volumen de agua, con lo que precipita el producto. Después de filtrar, se lava varias veces con dietiléter. Se obtienen 0,072 g (76% d.t.) del producto

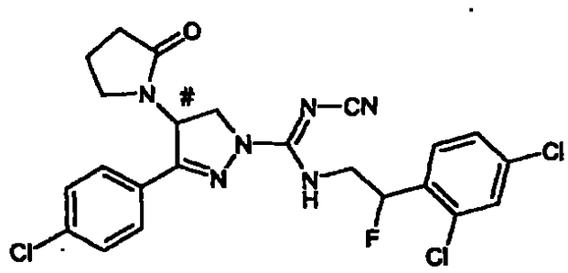
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,44 min.

EM (ESIpos): m/z= 387 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,91 (t, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (t, 1H).

Ejemplo 405

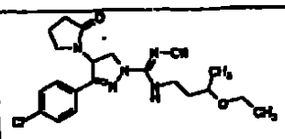
3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-[2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetil]-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

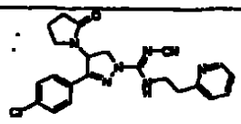
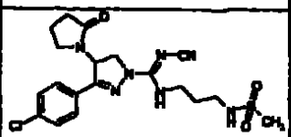
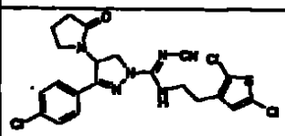
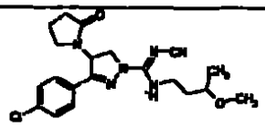
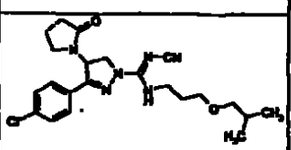
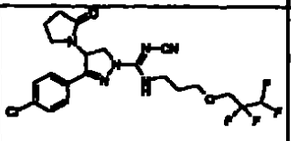
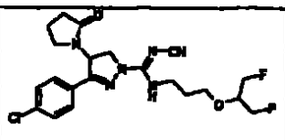


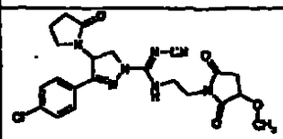
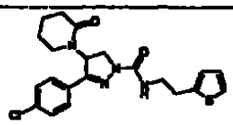
La separación enantiomérica del ejemplo 354 según el procedimiento 17 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (>98% e.e.).

HPLC (procedimiento 17): T_R= 5,90 min (segunda fracción).

Análogamente a los ejemplos anteriormente descritos, se preparan los compuestos de los ejemplos 406 a 415.

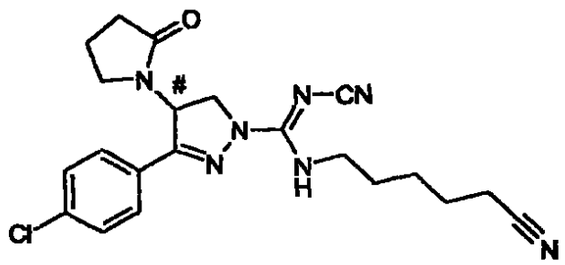
Ejemplo	Estructura	m/z, $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
406		431	2.34	15

Ejemplo	Estructura	m/z, $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
407		436	1,64	15
408		466	1,68	14
409		509	2,77	15
410		417	2,26	15
411		445	2,61	15
412		503	2,23	14
413		467	2,24	13

Ejemplo	Estructura	m/z, $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
414		486	1,96	14
415		431	2,36	14

Ejemplo 416

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(5-cianopentil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

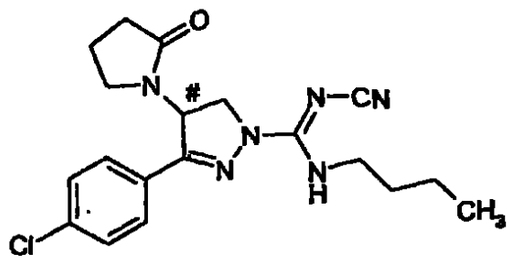


La separación enantiomérica del ejemplo 394 según el procedimiento 21 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 1 (>99,5% e.e.)

HPLC (procedimiento 21): T_R= 6,37 min.

Ejemplo 417

N-Butil-3-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboximidamida

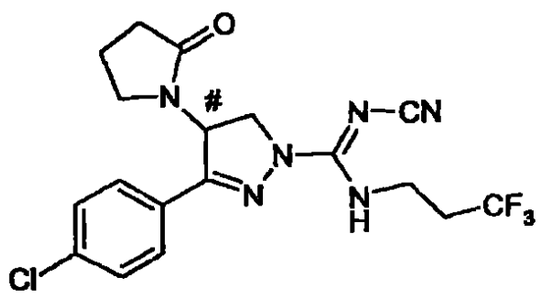


La separación enantiomérica del ejemplo 396 según el procedimiento 22 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 1 (>99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 22): T_R= 5,32 min.

Ejemplo 418

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

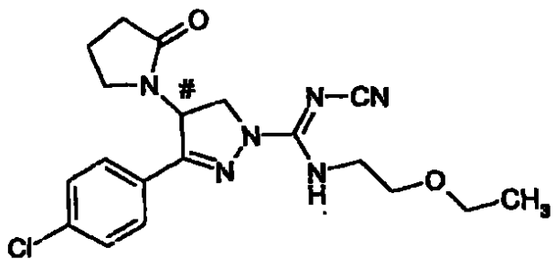


La separación enantiomérica del ejemplo 393 según el procedimiento 22 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 1 (>99% e.e.).

HPLC (procedimiento 22): T_R= 5,14 min.

Ejemplo 419

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(2-etoxietil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

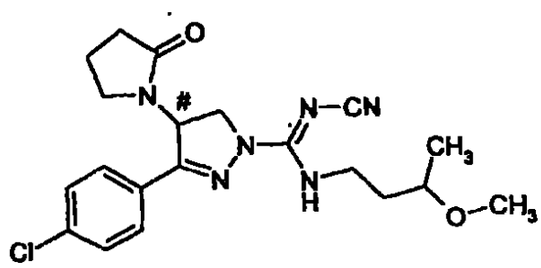


La separación enantiomérica del ejemplo 391 según el procedimiento 22 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (>99,5% e.e.)

HPLC (procedimiento 22): T_R= 11,35 min.

Ejemplo 420

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(3-metoxibutil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

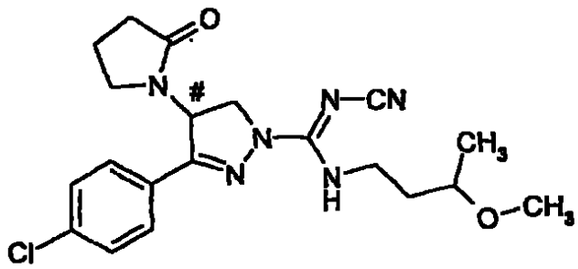


La separación enantiomérica del ejemplo 410 según el procedimiento 22 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 1/diastereómero 1 (>99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 22): T_R= 5,11 min.

Ejemplo 421

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(3-metoxibutil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



La separación enantiomérica del ejemplo 410 según el procedimiento 22 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 1/diastereómero 2 (>99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 22): T_R= 6,64 min.

B) Evaluación de la eficacia fisiológica

Abreviaturas:

DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
SFB	suero fetal bovino
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico

La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede mostrars en los siguientes sistemas de ensayo:

Ensayos *in vitro*

a) Ensayo *in vitro* funcional celular

La identificación de agonistas del receptor activado de proteasa 1 humano (PAR 1), así como la cuantificación de la eficacia de las sustancias aquí descritas, se realiza con ayuda de una línea celular recombinante. La célula deriva originalmente de una célula renal embrionaria humana (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE.UU.). La línea celular de ensayo expresa constitutivamente una forma modificada de la

fotoproteína sensible al calcio acuorina, que después de reconstitución con el cofactor coelenterazina con elevaciones de la concentración de calcio libre en el compartimento mitocondrial interno, emite luz (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T; Nature 1992, 358, 325-327). Adicionalmente, la célula expresa establemente el receptor PAR-1 humano endógeno así como el receptor P2Y2 purinérgico endógeno. Las células de ensayo de PAR1 resultantes reaccionan a la estimulación del receptor endógeno PAR1 o P2Y2 con una liberación intracelular de iones calcio, que puede cuantificarse mediante la luminiscencia de acuorina resultante con un luminómetro adecuado (Milligan G, Marshall F, Rees S., Trends in Pharmacological Sciences 1996, 17, 235-237).

Para el ensayo de la especificidad de sustancia, se compara su actividad después de la activación del receptor PAR1 endógeno con la actividad después de la activación del receptor P2Y2 purinérgico endógeno, que usa la misma ruta de señal intracelular.

Desarrollo del ensayo: Se siembran las células 2 días (48 horas) antes del ensayo en medio de cultivo (DMEM F12, completado con 10% de FCS, glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, gentamicina 0,1 mg/ml, bicarbonato de sodio al 0,15%; nº de cat. BioWhittaker BE04-687Q; B-4800 Verviers, Bélgica) en placas de microvaloración de 384 pocillos, y se mantienen en un incubador celular (96% de humedad del aire, 5% v/v de CO_2, 37ºC). El día del ensayo, se cambia el medio de cultivo por una solución de Tyrode (en mM: NaCl 140, KCl 5, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 2, glucosa 20, HEPES 20) que contiene adicionalmente el cofactor coelenterazina (25 µM) y glutation (4 mM), y a continuación se incuba la microplaca durante otras 3-4 horas. Después, se pipetean las sustancias de ensayo a la placa de microvaloración y, 5 minutos

después de la transferencia de las sustancias de ensayo a los pocillos de la placa de microvaloración, se transfiere la placa al luminómetro, se añade una concentración de agonista de PAR-1 que corresponde a la CE_{50}, y se mide inmediatamente la señal luminosa resultante en el luminómetro. Para diferenciar el efecto de sustancia antagonista de un efecto tóxico, se activa inmediatamente a continuación el receptor purinérgico endógeno con agonista (ATP, concentración final 10 µM) y se mide la señal luminosa resultante. Los resultados se muestran en la Tabla A:

Tabla A:

Nº Ej.	CI_{50} [nM]
41	2
79	3
102	15
119	220
132	4
230	31
297	140
373	130
417	4
418	32

b) Agregación de trombocitos

Para la determinación de la agregación de trombocitos, se usa sangre de sujetos sanos de ambos sexos que no hayan recibido durante los últimos diez días ninguna medicación que influya sobre la agregación de trombocitos. La sangre se recoge en tubos Monovet (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que

contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, se centrifuga la sangre completa con citrato a 2.500 rpm durante 20 min a 4ºC.

Para las medidas de agregación, se incuban alícuotas del plasma rico en plaquetas con concentraciones crecientes de sustancia de ensayo durante 10 min a 37ºC. A continuación, se desencadena la agregación mediante la adición de un agonista de receptor de trombina (SFLLRN) en un agregómetro y se determina mediante el procedimiento turbidimétrico de Born (Born, GVR, Cross MJ, "The Aggregation of Blood Platelets", J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37ºC. Se determinan individualmente para cada donante las concentraciones de SFLLRN que conducen a la máxima agregación.

Para el cálculo del efecto inhibidor, se determina el aumento de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) 5 minutos tras la adición del agonista en presencia y ausencia de sustancia de ensayo, y se calcula la inhibición. A partir de las curvas de inhibición, se calculan las concentraciones que inhiben la agregación un 50%. Los resultados se muestran en la Tabla B:

Tabla B:

Nº ejemplo	CI_{50} [µM]
41	40
79	5
102	14
119	200
230	12
417	5
418	8

c) Estimulación de trombocitos lavados y análisis en FACS (clasificador celular asociado a fluorescencia)

Aislamiento de trombocitos lavados:

Se obtiene sangre completa humana mediante punción venosa de donantes voluntarios y se transfiere a tubos Monovet (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que contienen como anticoagulante citrato de sodio (1 parte de citrato de sodio al 3,8% + 9 partes de sangre completa). Los tubos Monovet se centrifugan a 900 rpm y a 4ºC durante un intervalo de 20 minutos (Heraeus Instruments, Alemania; Megafuge 1.0RS). Se extrae cuidadosamente el plasma rico en plaquetas y se transfiere a un tubito Falcon de 50 ml. Se mezcla entonces el plasma con tampón ACD (citrato de sodio 44 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM). El volumen de tampón ACD corresponde a un cuarto del volumen de plasma. Mediante una centrifugación de 10 minutos a 2.500 rpm y a 4ºC, sedimentan los trombocitos. Después, se separa por decantación cuidadosamente el sobrenadante y se desecha. Se resuspenden cuidadosamente en primer lugar los trombocitos sedimentados en un mililitro de

tampón de lavado (cloruro de sodio 113 mM, hidrogenofosfato de disodio 4 mM, dihidrogenofosfato de sodio 24 mM, cloruro de potasio 4 mM, ácido etilenglicolbis-(2-aminoetil)-*N,N,N',N'*-tetraacético 0,2 mM, 0,1% de glucosa), y después se rellena con tampón de lavado a un volumen que corresponde a la cantidad de plasma. Se lleva a cabo el proceso de lavado una segunda vez. Después de que los trombocitos precipiten mediante una nueva centrifugación de 10 minutos a 2.500 rpm y a 4°C, se resuspenden cuidadosamente en 1 mililitro de tampón de incubación (cloruro de sodio 134 mM, hidrogenocarbonato de sodio 12 mM, cloruro de potasio 2,9 mM, dihidrogenocarbonato de sodio 0,34 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM, cloruro de calcio 2 mM y cloruro de magnesio 2 mM), y se ajusta con tampón de incubación a una concentración de 300.000 trombocitos por µl.

Coloración FACS y estimulación de los trombocitos humanos con α-trombina humana en presencia o ausencia de un antagonista de PAR-1:

Se preincuba la suspensión de trombocitos con la sustancia a ensayar o bien el correspondiente disolvente durante 10 minutos a 37°C (Eppendorf, Alemania; Thermomixer Comfort). Se desencadena la activación de trombocitos mediante la adición del agonista (0,5 µM o bien 1 µM de α-trombina; Kordia, Holanda, 3281 unidades NIH/mg; o 30 µg/ml de péptido activador de receptor de trombina (TRAP6); Bachem, Suiza) a 37°C y con agitación de 500 rpm. En los momentos a 0, 1, 2,5, 5, 10 y 15 minutos, se recoge respectivamente una alícuota de 50 µl y se transfiere a un mililitro de solución CellFix™ concentrada una vez (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Para la fijación de las células, se incuban durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad. Mediante una centrifugación de 10 minutos a

600 g y a 4°C, precipitan los trombocitos. Se desecha el sobrenadante y se resuspenden los trombocitos en 400 µl de CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Se transfiere una alícuota de 100 µl a un nuevo tubito de FACS. Se completan 1 µl del anticuerpo identificador de trombocitos y 1 µl del anticuerpo detector del estado de activación con CellWash™ hasta un volumen de 100 µl. Esta solución de anticuerpo se añade después a la suspensión de trombocitos y se incuba durante 20 minutos a 4°C en la oscuridad. A continuación de la coloración, se aumenta el volumen de preparación mediante la adición de otros 400 µl de CellWash™.

Para la identificación de los trombocitos, se utiliza un anticuerpo conjugado con fluoresceína-isotiocianato que está dirigido contra la glicoproteína IIb humana (CD41) (Immunotech Coulter, Francia; nº de cat: 0649). Con ayuda del anticuerpo conjugado con ficoeritrina que está dirigido contra la glicoproteína humana P-selectina (Immunotech Coulter, Francia; nº de cat.: 1759), puede determinarse el estado de activación de los trombocitos. La P-selectina (CD62P) está localizada en los trombocitos contenidos en los gránulos α. Sin embargo, después de estimulación *in vitro* o *in vivo* se translocalizan a la membrana plasmática externa.

<u>Medida de FACS y valoración de los datos de FACS</u>

Se miden las muestras en el aparato FACSCalibur™ Flow Cytometry System de la compañía Becton Dickinson Immunocytometry, EE.UU, y se valoran y representan gráficamente con ayuda del software CellQuest versión 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Se determina la medida de la activación de trombocitos mediante el porcentaje de trombocitos positivos de CD62P (eventos positivos de CD41). Se cuentan en cada muestra

10.000 eventos positivos de CD41.

Se calcula el efecto inhibidor de las sustancias a ensayar mediante la reducción de la activación de trombocitos, que se refiere a la activación por los agonistas.

Ensayo *ex vivo*

Agregación de trombocitos (conejillos de Indias)

Se tratan conejillos de Indias (cepa: Dunkin Hartley) en estado despierto o anestesiado por vía oral, intravenosa o intraperitoneal con sustancias de ensayo en la formulación adecuada. Como controles, se tratan otros conejillos de Indias de modo idéntico con el correspondiente vehículo. Después de tiempos de distinta longitud según el tipo de administración, se obtiene sangre de animales profundamente anestesiados mediante punción del corazón o de la aorta. La sangre se recoge en tubos Monovet (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que contiene como anticoagulante citrato de sodio al 3,8% (1 parte de solución de citrato + 9 partes de sangre completa). Para la obtención de plasma rico en plaquetas, se centrifuga la sangre completa con citrato a 2.500 rpm durante 20 min a 4ºC.

Se desencadena la agregación mediante la adición de un agonista de receptor de trombina (SFLLRN, 50 µg/ml) en un agregómetro, y se determina mediante el procedimiento turbidimétrico según Born (Born GVR, Cross MJ, "The Aggregation of Blood Platelets", J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37ºC.

Para la medida de la agregación, se determina el aumento de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) 5 minutos después de añadir el agonista. Se calcula el efecto inhibidor de las sustancias de ensayo administradas a los animales tratados mediante la reducción de la

agregación, referida al valor medio de los animales control.

Ensayo *in vivo*

Los compuestos según la invención pueden analizarse en modelos de trombosis en especies animales adecuadas, en las que la agregación de plaquetas inducida por trombina está mediada por el receptor PAR-1. Como especies animales, son adecuadas conejillos de Indias y especialmente primates (véase: Kogushi M, Kobayashi H. Matsuoka T., Suzuki S. Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, Circulation 2003, supl. 108, 17, IV-280, Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861).

C) Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Las sustancias según la invención pueden transformarse del siguiente modo en preparados farmacéuticos:

Comprimidos:

Composición:

100 mg de compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido: 212 mg, diámetro: 8 mm, radio de curvatura: 12 mm.

Preparación:

Se granula en agua la mezcla del compuesto del ejemplo 1, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP. Se mezcla el granulado después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Se comprime

esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato del comprimido véase anteriormente).

Suspensión oral:

Composición:

1.000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1.000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (compañía FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto del ejemplo 1 a la suspensión. Se realiza la adición del agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel aproximadamente 6 horas.

Solución administrable por vía intravenosa:

Composición:

1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyecciones.

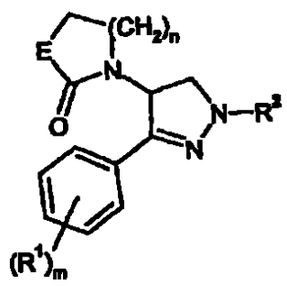
Preparación:

Se disuelven el compuesto del ejemplo 1 junto con el polietilenglicol 400 en el agua con agitación. Se esteriliza por filtración la solución (diámetro de poro 0,22 µm) y se envasa en condiciones asépticas en botellas de infusión termoesterilizadas. Se cierran estas con tapones de infusión y cápsulas con reborde.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



(I),

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

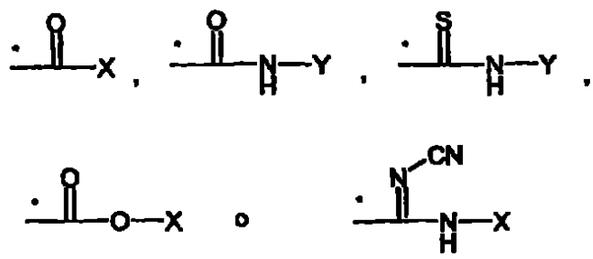
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o –NH(C=O)OR^9,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_8-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa R^3 o alquileno C_1-C_8-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi,

trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo,

alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

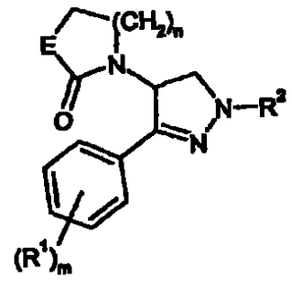
R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

2. Compuesto de fórmula



(I),

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre

m representa 0, 1, 2 ó 3,

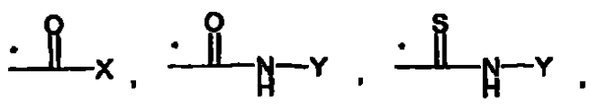
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o $-NH(C=O)OR^9$,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino,

halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo,

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi,

alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según la reivindicación 2

en el que

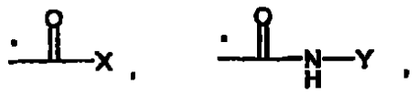
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo o alcoxi,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, -OR^5, -$C(=O)R^6$ o -NR^7R^8,

en los que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo o

heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor, fenilo, bencilo o alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^6 representa alcoxi C_1-C_4,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4 o fenilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según la reivindicación 2 ó 3,

en el que

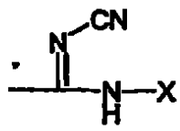
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_3-C_8,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, -OR^5 o -NR^7R^8,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi

C_1-C_4,

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

5. Compuestos según una de las reivindicaciones 2 a 4,

en los que

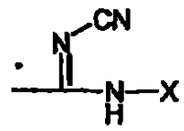
E representa metileno,

m representa 1

m representa 1,

R^1 representa halógeno,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_5-C_6,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo,

monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

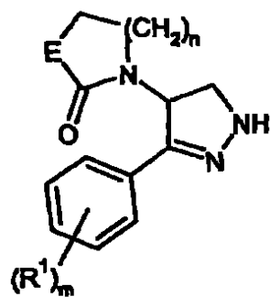
R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo o -OR^5,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^5 representa metilo o etilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula



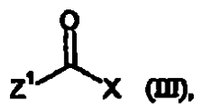
(II),

en la que

R^1, E, m y n presentan el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[A] con compuestos de fórmula



(III),

en la que

X presenta el significado dado en la reivindicación 2 y

Z^1 representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o hidroxi,

o bien

[B] con compuestos de fórmula

Y-NCO (IV),

en la que

Y presenta el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[C] con compuestos de fórmula

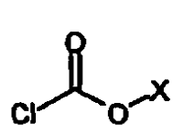
Y-NCS (V),

en la que

Y presenta el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[D] con compuestos de fórmula



(VI),

en la que

X presenta el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[E] en dos etapas, en primer lugar con cianocarboimidato de difenilo y a continuación con compuestos de fórmula

$$X\text{-}NH_2 \qquad (VII),$$

en la que

X tiene el significado dado en la reivindicación 2.

7. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 2 a 4, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

8. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias.

9. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

10. Procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), como se

define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con otro principio activo.

12. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

PIRAZOLINAS

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. La presente invención se refiere especialmente al uso de pirazolinas como fármacos, a nuevas pirazolinas y a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiocirculatorias, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas.

Los trombocitos (plaquetas sanguíneas) son un factor esencial tanto en la hemostasis fisiológica como en las enfermedades tromboembólicas. Especialmente en el sistema arterial, los trombocitos tienen una importancia crucial en la compleja interacción entre componentes sanguíneos y pared de vasos. Una activación indeseada de trombocitos puede conducir, mediante la formación de trombos ricos en plaquetas, a enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombóticas con estados con riesgo de muerte.

Uno de los activadores de plaquetas más potentes es la proteasa de coagulación trombina, que se forma en paredes de vasos sanguíneos dañadas y, junto con la formación de fibrina, conduce a la activación de trombocitos, células endoteliales y células mesenquimáticas (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, Cell 1991, 64, 1057-1068). En trombocitos *in vitro* y en modelos animales, los inhibidores de trombina inhiben la agregación de plaquetas o la formación de trombos ricos en plaquetas. En seres humanos, las trombosis arteriales pueden tratarse exitosamente con inhibidores de la función de trombocitos, así como inhibidores de trombina (Bhatt DL, Topol EJ, Nat. Rev. Drug Discov. 2003, 2, 15-28). Por tanto, existe una gran probabilidad de

que los antagonistas del efecto de la trombina sobre las plaquetas sanguíneas reduzcan la formación de trombos y la aparición de secuelas clínicas como infarto de corazón y apoplejía. Otros efectos celulares de la trombina, por ejemplo, sobre células de endotelio vascular y de músculo liso, leucocitos y fibroblastos, son probablemente responsables de enfermedades inflamatorias y proliferativas.

Los efectos celulares de la trombina están mediados al menos parcialmente por una familia de receptores acoplados a proteína G (receptores activados por proteasa, PAR), cuyo prototipo representa el receptor PAR-1. El PAR-1 se activa mediante la unión de trombina y la escisión proteolítica de su terminación N que se encuentra extracelularmente. Mediante la proteólisis, se deja libre una nueva terminación N con la secuencia aminoacidia SFLLRN... que conduce como agonista ("ligando unido") a la activación intramolecular de receptor y a la transferencia de señales intracelulares. Los péptidos derivados de la secuencia de ligando unido pueden utilizarse como agonistas del receptor y conducen a los trombocitos a activación y agregación.

Los anticuerpos y otros antagonistas selectivos de PAR-1 inhiben la agregación inducida por trombina de trombocitos *in vitro* a concentraciones de trombina bajas a medias (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Isihara H, Coughlin SR, J. Clin. Invest. 1999, 103, 879-887). Se ha identificado otro receptor de trombina con posible importancia para la patofisiología de procesos trombóticos, PAR-4, en trombocitos humanos y animales. En trombosis experimentales en animales con uno de los patrones de expresión de PAR comparables con los humanos, los antagonistas de PAR-1 reducen la formación de trombos ricos en plaquetas (Derian CK, Damiano BP, Addo MF,

Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861).

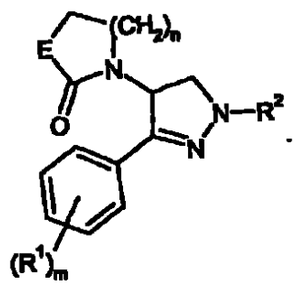
En los últimos años, se ha ensayado con una pluralidad de sustancias su efecto inhibidor de la función de plaquetas. En la práctica, se han acreditado pocos inhibidores de la función de plaquetas. Existe por tanto la necesidad de productos farmacéuticos que inhiban específicamente una reacción de plaquetas aumentada sin aumentar notablemente el riesgo de hemorragia y por tanto que reduzcan el riesgo de complicaciones tromboembólicas. En contraposición con la inhibición de la actividad proteasa de trombina con inhibidores de trombina directos, un bloqueo del PAR-1 debería conducir a la inhibición de la activación de trombocitos sin reducir la capacidad de coagulación de la sangre.

Es por tanto un cometido de la presente invención poner a disposición nuevos antagonistas de PAR-1 para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias como, por ejemplo, enfermedades tromboembólicas, en seres humanos y animales.

Los documentos EP-A 466408, EP-A 438690, EP-A 532918 y WO 93/24463 describen derivados de pirazolina de estructura similar y su uso como pesticidas.

El documento WO 02/00651 describe derivados de pirazolina como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula



(I),

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

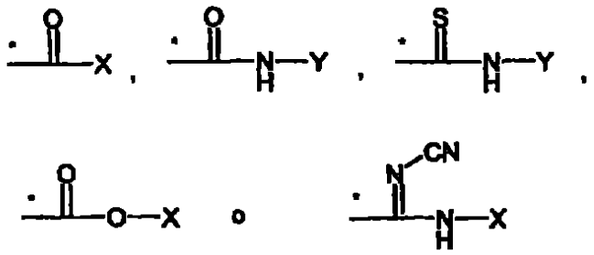
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o $-NH(C=O)OR^9$,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_8-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio

eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

en los que

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,
en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiocirculatorias como, por ejemplo, enfermedades tromboembólicas.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere por tanto a los enantiómeros o diastereómeros y a sus mezclas respectivas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse

los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

La invención se refiere también, dependiendo de la estructura de los compuesos, a tautómeros de los compuestos.

Como sales, se prefieren en el marco de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) abarcan sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) abarcan también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante

coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

Alquilo *per se* y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo representan un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8, generalmente 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alquileno representa un resto alquileno de cadena lineal o ramificada de generalmente 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, que contiene eventualmente uno o varios dobles o triples enlaces. Se citan como ejemplos y preferiblemente, metileno, etileno, propileno, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,4-diilo, pentano-2,4-diilo, 2-metilpentano-2,4-diilo.

Alcoxi representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino. Alquil C_1-C_3-amino representa, por ejemplo, un resto monoalquilamino de 1 a 3 átomos

de carbono o un resto dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo respectivamente.

Alcoxicarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), en el que los sustituyentes alquilo presentan independientemente entre sí generalmente 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-*terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilaminocarbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo. Alquil C_1-C_3-aminocarbonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminocarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo respectivamente.

Alquilcarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo y n-hexilcarbonilo.

Alquilcarboniloxi representa, por ejemplo y preferiblemente, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, *terc*-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi y n-hexilcarboniloxi.

Alquilcarbonilamino representa, por ejemplo y preferiblemente, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, *terc*-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino y n-hexilcarbonilamino.

Alquilsulfonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo mono- o bicíclico de generalmente 3 a 8, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente se citan como cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y norbornilo.

Arilo *per se* y "aril" en ariloxi y arilcarbonilamino representan un resto aromático mono- a tricíclico de generalmente 6 a 14, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Ariloxi representa, por ejemplo y preferiblemente, feniloxi y naftiloxi.

Arilcarbonilamino representa, por ejemplo y preferiblemente, fenilcarbonilamino y naftilcarbonilamino.

Heteroarilo representa un resto aromático mono- o bicíclico de generalmente 5 a 10, preferiblemente 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 5, preferiblemente hasta 4 heteroátomos del grupo de S, O y N, por ejemplo y preferiblemente, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heterociclilo representa un resto heterocíclico mono- o bicíclico eventualmente benzocondensado de generalmente 3 a 10, preferiblemente 5 a

10, especialmente 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos del grupo de N, O, S, SO, SO_2. Los restos heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se prefieren restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos del grupo de O, N y S, por ejemplo y preferiblemente, oxetan-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, perhidroazepinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.

Un símbolo # en un átomo de carbono significa que el compuesto se presenta en forma enantioméricamente pura con respecto a la configuración en este átomo de carbono, con lo que en el marco de la presente invención se entiende un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) de más de 90% (>90% ee).

Si los restos en los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces de forma igual o distinta, a menos que se especifique otra cosa. Se prefiere una sustitución con hasta tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Son otro objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre

m representa 0, 1, 2 ó 3,

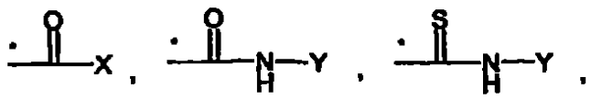
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o $-NH(C=O)OR^9$,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10

miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo,

hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

en los que

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,
en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,
en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren compuestos de fórmula (I)

en la que

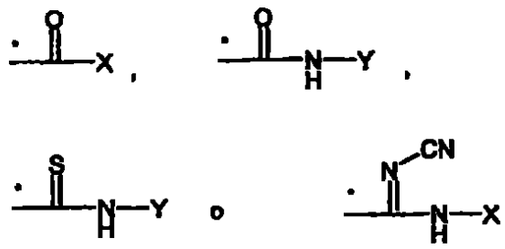
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo o alcoxi,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-

dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y

alquil C_1-C_4-carbonilo,

en los que

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor, fenilo, bencilo o alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^6 representa alcoxi C_1-C_4,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4 o fenilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula (I)

en la que

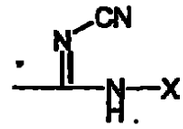
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_3-C_8,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_6, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, $-OR^5$ o $-NR^7R^8$,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

en los que

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son objeto adicional de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

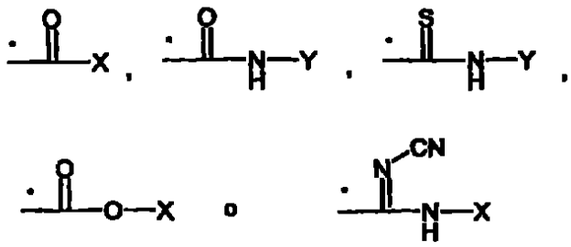
E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

n representa 1, 2, ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o alquilaminocarbonilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi,

alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, aril C_6-C_{10}-oxi, benciloxi, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, amino, alcoxi, alquilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino eventualmente sustituido con alquilo o alquilcarboniloxi,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiocirculatorias como, por ejemplo, enfermedades tromboembólicas.

Son otro objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

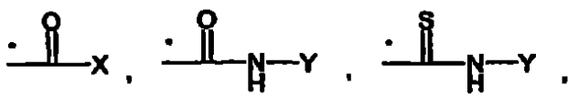
E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o alquilaminocarbonilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino,

arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, arilo C_6-C_{10}, aril C_6-C_{10}-oxi, benciloxi, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, amino, alcoxi, alquilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino eventualmente sustituido con alquilo o alquilcarboniloxi,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

Se prefieren compuestos de fórmula (I)

en la que

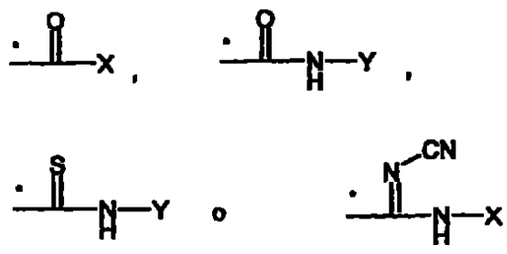
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, ciano, nitro, alquilo o alcoxi,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, naftilo, feniloxi, benciloxi, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, fenilcarbonilamino eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-carboniloxi,

en los que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula (I)

en la que

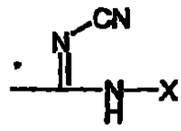
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0 ó 1,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_5-C_6,
en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_6, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino,
en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I)

en la que

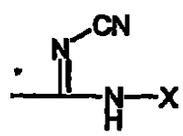
E representa metileno,

m representa 1,

n representa 1,

R^1 representa halógeno,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_5-C_8,

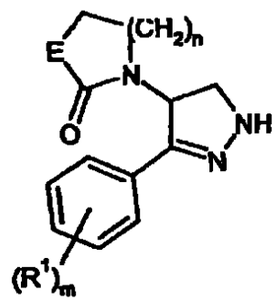
en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_6 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de fórmula (I), en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



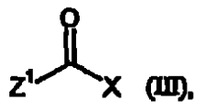
(II),

en la que

R^1, E, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

[A] con compuestos de fórmula



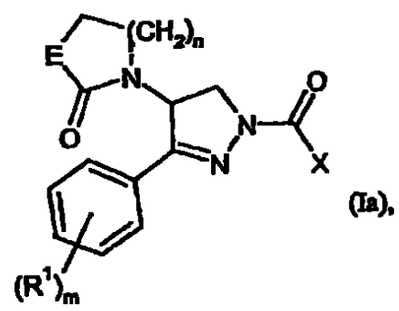
(III),

en la que

X presenta el significado dado anteriormente y

Z^1 representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o hidroxi,

hasta compuestos de fórmula



(Ia),

en la que

R^1, E, X, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

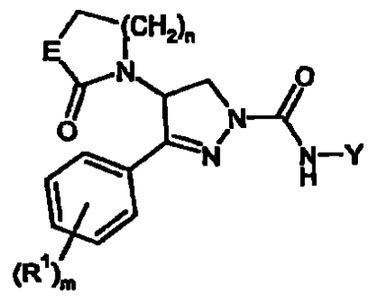
[B] con compuestos de fórmula

Y-NCO (IV),

en la que

Y presenta el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



(Ib),

en la que

R^1, E, Y, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

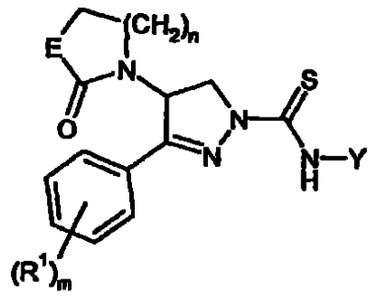
[C] con compuestos de fórmula

Y-NCS (V),

en la que

Y presenta el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



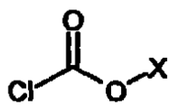
(Ic),

en la que

R^1, E, Y, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

[D] con compuestos de fórmula

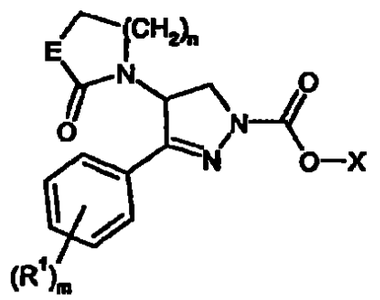


(VI),

en la que

X presenta el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



(Id),

en la que

R^1, E, X, m y n presentan el significado dado anteriormente,

o bien

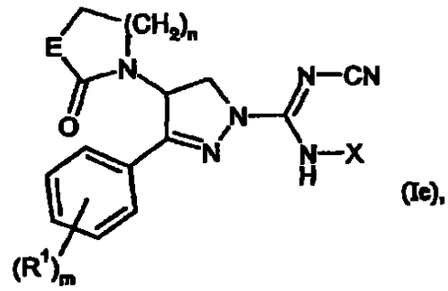
[E] en dos etapas, en primer lugar con cianocarboimidato de difenilo y a continuación con compuestos de fórmula

$$X\text{-}NH_2 \qquad (VII),$$

en la que

X tiene el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula



(Ie),

en la que

R^1, E, X, m y n presentan el significado dado anteriormente.

La fórmula general (I) abarca los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie).

La reacción según el procedimiento [A] (Z^1= halógeno), el procedimiento [B], el procedimiento [C] y el procedimiento [D] se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, éteres como

dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano u otros disolventes como acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo; se prefieren tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o metanolato de sodio o potasio, o etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, o amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio, u otras bases como hidruro de sodio, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina; se prefieren diisopropiletilamina o trietilamina.

La reacción según el procedimiento [A] (Z^1= hidroxi) se realizan en general en disolventes inertes, en presencia de reactivos de deshidratación, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de –70°C a 40°C a presión normal.

Como reactivos de deshidratación son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri(dimetilamino)-fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio

(TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o mezclas de estos con bases.

Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, o DBU, DBN, piridina o mezclas de bases; se prefiere una mezcla de 4-dimetilaminopiridina y *N*-metilmorfolina.

Preferiblemente, la condensación se lleva a cabo con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 4-dimetilaminopiridina y *N*-metilmorfolina.

Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua; se prefiere dimetilformamida.

La reacción según el procedimiento [E] se realiza preferiblemente en dos etapas:

La reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50°C al reflujo del

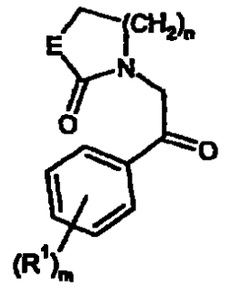
disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere isopropanol.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50°C al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere etanol.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



(VIII),

en la que

R^1, E, m y n presentan el significado dado anteriormente,

en un procedimiento de dos etapas en primer lugar con formaldehído, y a continuación con hidrato de hidrazina.

La reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente al reflujo del disolvente a presión normal.

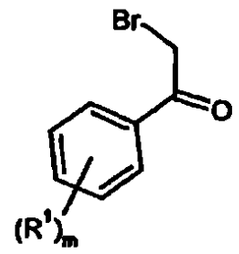
Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere etanol.

Son bases, por ejemplo, bases orgánicas como bases amina, por ejemplo, piperidina, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU; se prefiere la piperidina.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; se prefiere etanol.

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula

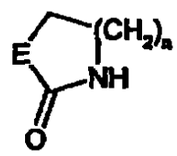


(IX),

en la que

R^1 y m presentan el significado dado anteriormente,

con compuestos de fórmula



(X),

en la que

E y n presentan el significado dado anteriormente.

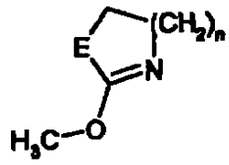
La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente

en presencia de una base, eventualmente con adición de yoduro de potasio, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente al reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, u otros disolventes como acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina; se prefieren dimetilformamida o tetrahidrofurano.

Son bases, por ejemplo, hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, potasio o litio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o metanolato de sodio o potasio, o etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, o amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio, u otras bases como hidruro de sodio, piridina o DBU; se prefiere hidruro de sodio.

En un procedimiento alternativo, pueden hacerse reaccionar también en las mismas condiciones de reacción, en lugar de compuestos de fórmula (X), compuestos de fórmula



(XI),

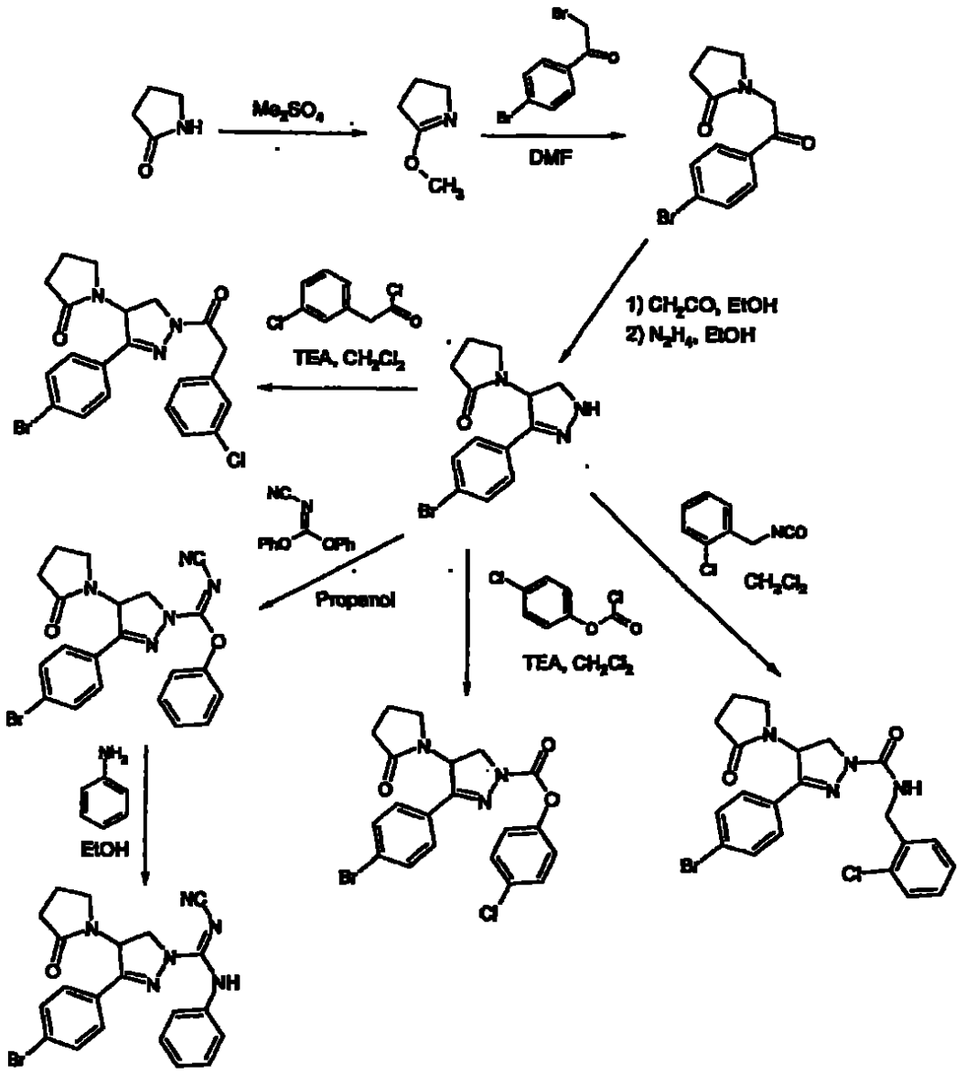
en la que

E y n presentan el significado dado anteriormente.

Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX) y (X) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

La preparación de compuestos de fórmula (I) puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema 1:



Los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales muestran un valioso espectro de actividad farmacológica y farmacocinética no previsible. Se trata a este respecto de antagonistas de PAR-1.

Son adecuados por tanto para uso como fármacos para el tratamiento

y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente enfermedades cardiocirculatorias, por ejemplo enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones trombóticas.

Se cuentan entre ellas en el sentido de la presente invención, especialmente, infarto de corazón, angina de pecho estable, angina de pecho inestable, apoplejía como, por ejemplo, apoplejía cerebral trombótica y apoplejía cerebral tromboembólica, ataques isquémicos transitorios, reoclusiones y reestenosis después de operaciones coronarias (reoclusión y reestenosis después de operaciones coronarias percutáneas, reoclusión y reestenosis después de operaciones de bypass coronario), coagulación intravasal diseminada, trombosis de venas profundas y tromboembolia.

Además, los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales pueden utilizarse para apoyar la terapia trombolítica, para influir sobre la curación de heridas, en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas como, por ejemplo, reestenosis, enfermedades cardiacas coronarias, isquemias cerebrales y enfermedades oclusivas arteriales periféricas, de insuficiencia cardiaca, de hipertensión, de enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, asma, enfermedades pulmonares inflamatorias, glomerulonefritis, enfermedades intestinales inflamatorias y enfermedades reumáticas del aparato locomotor, de enfermedades degenerativas como, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas y osteoporosis y de enfermedades neoplásicas como, por

ejemplo, cáncer.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas anteriormente.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas anteriormente.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente citadas, utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen un compuesto de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales y uno o varios principios activos.

El principio activo, los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, puede actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, puede administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, el principio activo puede administrarse en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas formas de administración

conocidas que liberan el principio activo de manera rápida y/o modificada como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugos gástricos, que retardan la disolución o insolubles, que controlan la liberación del principio activo), comprimidos o películas/obleas que se degradan rápidamente en la cavidad bucal, cápsulas, grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones,

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuados como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Se prefiere la administración oral.

Para los demás modos de administración son adecuados, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones nasales, pulverizadores; comprimidos o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leches, pastas, polvos finos, prótesis endovasculares o implantes.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales pueden transformarse de modo en sí conocido en las formas de administración citadas. Esto tiene lugar usando coadyuvantes inertes no

tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre ellos, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/u olor.

Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen un compuesto de fórmula (I), sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes farmacológicamente inocuos, así como su uso con los fines anteriormente citados.

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para conseguir resultados eficaces. En administración oral, la cantidad asciende aproximadamente a 5 a 100 mg cada 24 horas.

A pesar de ello, puede ser necesario desviarse de las cantidades citadas, y por supuesto dependiendo del peso corporal, el modo de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparado y el momento o intervalo en el que se realiza la administración.

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso, las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen. El dato "p/v" significa "peso/volumen" (weight/volume). Así, por ejemplo, "10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g

de sustancia.

A) Ejemplos

Abreviaturas:

Boc	*terc*-butoxicarbonilo
$CDCl_3$	deuterocloroformo
CO_2	dióxido de carbono
d	día
DIEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-*N,N*-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del teórico
EDC	*N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida x HCl
eq.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
sat.	saturado
h	hora
HOBt	1-hidroxi-1*H*-benzotriazol x H_2O
HPLC	cromatografía líquida de alta presión/alto rendimiento
conc.	concentrado
LC-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
min	minutos
EM	espectroscopía de masas
PM	peso molecular [g/mol]
NMM	*N*-metilmorfolina

RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
Rf	índice de retención (en TLC)
HPLC-FI	HPLC en fase inversa
TA	temperatura ambiente
T_R	tiempo de retención (en HPLC)
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos HPLC y LC-EM:

Procedimiento 1 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 6,5 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min, temp.: 30ºC, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (LC-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A→0,2 min 100% de A→ 2,9 min 30% de A→ 3,1 min 10% de A→ 4,5 min 10% de A; estufa: 55ºC, flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 3 (LC-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 500 µl ácido fórmico al 50%/l, eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min 0% B→ 2,9 min 70% B→ 3,1 min 90% de B→ 4,5 min 90% de B; estufa: 50ºC, flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (LC-EM): Instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); instrumento de HPLC: conexión de dos columnas Waters 2690; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min 100% de A→ 0,2 min 95% de A→ 1,8 min 25% de A→ 1,9 min 10% de A→ 2,0 min 5% de A→ 3,2 min 5% de A; estufa: 40ºC; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (LC-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A→ 0,2 min 100% de A→ 2,9 min 30% de A→ 3,1 min 10% de A→ 4,5 min 10% de A; estufa: 55ºC, flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 15 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min, temp.: 30ºC, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (GC-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60ºC; entrada: 250ºC; gradiente: 60ºC (mantener 0,30 min), 50ºC/min→ 120ºC, 16ºC/min→ 250ºC, 30ºC/min → 300ºC (mantener 1,7 min).

Procedimiento 8 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 6136 (10 µm, 350 x 30 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); eluyente: *terc*-butilmetiléter/acetato de etilo 90/10; temperatura: 24ºC; flujo: 50 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 9 (HPLC): selector de gel de sílice quiral KBD 8361A (250 x 4,6 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); eluyente: *terc*-butilmetiléter/acetato de etilo 40/10; temperatura: 24ºC; flujo: 1 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 10 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 8361A (250 x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); isohexano/acetato de etilo 20/10; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 11 (HPLC): HPLC analítica, selector de gel de sílice quiral KBD 8361A (250 x 4,6 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); isohexano/acetato de etilo 3/7; temperatura: 24ºC; flujo: 1 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 12 (HPLC, separación enantiomérica): columna: Chiralcel OD (250 x 20 mm); metanol/isopropanol 1/1; temperatura: 24ºC; flujo: 20 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 13 (LC-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml /min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm,

Procedimiento 14 (LC-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido

fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 15 (LC-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min a 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 16 (LC-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A→ 2,5 min 30% de A→ 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 17 (separación diastereoisomérica/enantiomérica): selector quiral Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm); isohexano/etanol 55:45 (vol/vol); temperatura: 25ºC; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 18 (separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); acetato de etilo; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 254 nm.

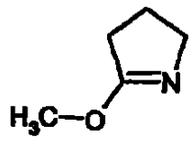
Procedimiento 19 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucindiciclopropilmetilamida); acetato de etilo; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 20 (HPLC, separación enantiomérica): selector de gel de sílice quiral KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucindiciclopropilmetilamida); acetato de etilo; temperatura: 24ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 280 nm.

Compuestos de partida

Ejemplo I

5-Metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol



Se añaden 20 g (235 mmol) de pirrolidin-2-ona a 22,2 ml (235 mmol) de sulfato de dimetilo y se agita la mezcla obtenida durante 16 h a 60ºC. Después de enfriar, se añade a 200 ml de solución acuosa sat. de carbonato de potasio y se agita durante 30 min. Se extrae tres veces con dietiléter y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente, se purifica mediante destilación (7 kPa). Se obtienen 10,2 g (44% d.t.) del producto deseado.

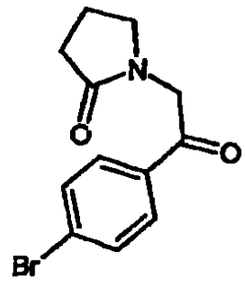
GC-EM (procedimiento 7): T_R= 2,57 min.

EM (ESIpos): *m/z*= 99 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,95-2,12 (m, 2H), 2,46 (dd, 2H), 3,66 (tt, 2H), 3,81 (s, 3H) ppm.

Ejemplo II

1-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona



Se mezcla una solución de 26,4 g (94,9 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-etanona en 90 ml de DMF con 11,3 g (114 mmol) de 5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol y a continuación se agita durante 24 h a 50ºC. Después de enfriar, se agita la solución en agua y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y, después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo). Se obtienen 17,2 g (64% d.t.) del producto deseado.

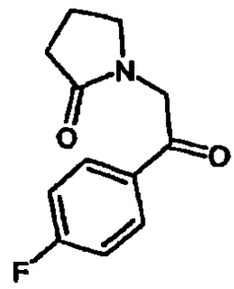
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,93 min.

EM (ESIpos): m/z= 282 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 2,12 (dt, 2H); 2,47 (dd, 2H), 3,48 (dd, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,83 (d, 2H) ppm.

Ejemplo III

1-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona



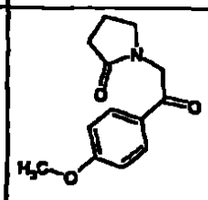
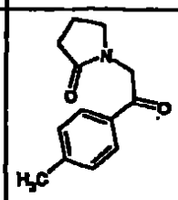
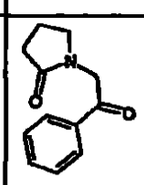
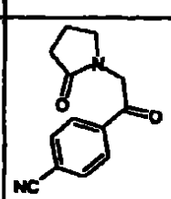
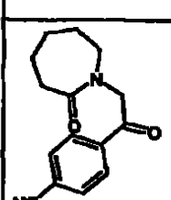
Se mezcla una solución de 4,00 g (18,4 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)-2-etanona en 15 ml de DMF con 2,19 g (22,1 mmol) de 5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol y a continuación se agita durante 24 h a 50°C. Después de enfriar, se agita la solución en agua y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y, después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1→ acetato de etilo). Se obtienen 3,93 g (90% d.t.) del producto deseado.

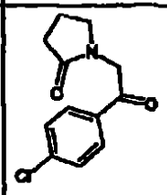
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,56 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 222 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,93-2,07 (m, 2H), 2,30 (dd, 2H), 3,39 (dd, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 8,03-8,11 (d, 2H) ppm.

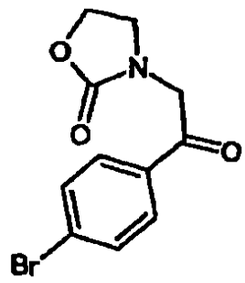
Análogamente al ejemplo II, se preparan los compuestos de los ejemplos IV a IX.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa DCI (NH_3)
IV		37%	3,53 (1)	251 $[M+NH_4]^+$
V		51%	3,77 (1)	235 $[M+NH_4]^+$
VI		74%	3,49 (1)	221 $[M+NH_4]^+$
VII		81%	3,40 (1)	246 $[M+NH_4]^+$
VIII	 Educto: caprolactima-metiléter	63%	4,25 (1)	310 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendi-miento	TR [min] (procedimiento)	Masa DCI (NH_3)
IX		92%	3,81 (1)	255 $[M+NH_4]^+$

Ejemplo X

3-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Se mezcla una suspensión de 79 mg (2,0 mmol) de hidruro de sodio en 3,6 ml de THF con 157 mg (1,80 mmol) de 1,3-oxazolidin-2-ona y se agita durante 1 h a TA. Se añaden 60 mg (0,36 mmol) de yoduro de potasio, así como una solución de 500 mg (1,80 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-etanona en 3,6 ml de THF, y a continuación se agita durante 20 h a 70°C. Después de enfriar, se mezcla cuidadosamente con 15 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 49 mg (8%

d.t.) del producto deseado.

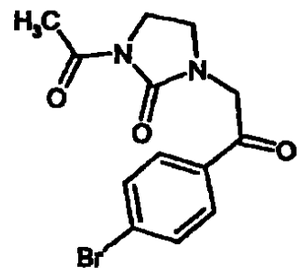
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,94 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 301 $(M+NH_4)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 3,55 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XI

1-Acetil-3-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]imidazolin-2-ona



Se mezcla una suspensión de 79 mg (2,0 mmol) de hidruro de sodio en 4 ml de THF con 230 mg (1,80 mmol) de 1-acetilimidazolin-2-ona y se agita durante 1 h a TA. Se diluye con 4 ml de THF y se añade la suspensión a una mezcla de 60 mg (0,36 mmol) de yoduro de potasio y 500 mg (1,80 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-etanona en 4 ml de THF. A continuación, se agita durante 20 h a 70°C. Después de enfriar, se mezcla cuidadosamente con 15 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/etanol 100:1). Se obtienen 139 mg (24% d.t.) del producto deseado.

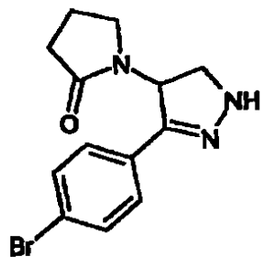
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,05 min.

EM (ESIpos): m/z= 325 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,26 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 4,44 (dd, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XII

1-[3-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



Se añaden gota a gota 2,46 ml (24,8 mmol) de piperidina a una solución de 4,67 g (16,6 mmol) de 1-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona (ejemplo II) y 2,01 g (24,8 mmol) de formaldehído en 25 ml de etanol. Se agita durante 20 h a TA. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con 6 ml de etanol y se seca a vacío. Se suspende el producto bruto en 100 ml de etanol y se mezcla con 2,86 g (57,1 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta a reflujo la suspensión durante 1 h. Después de enfriar, se libera de disolvente y se agita el residuo con una mezcla de 24 ml de dietiléter y 8 ml de agua. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con 3 ml de dietiléter y a continuación se seca a vacío. Se obtienen 3,70 g (73% d.t.) del producto deseado.

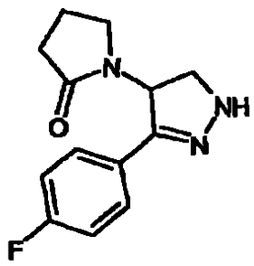
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,69 min.

EM (ESIpos): m/z= 308 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,78-2,05 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,98 (ddd, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 5,87 (dd, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XIII

1-[3-(4-Fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



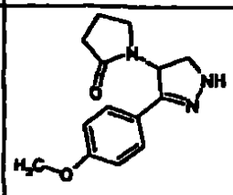
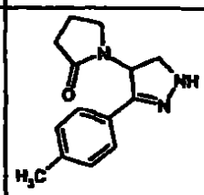
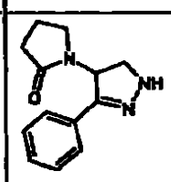
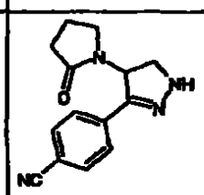
Se añaden gota a gota 2,62 ml (26,4 mmol) de piperidina a una solución de 3,90 g (17,6 mmol) de 1-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona (ejemplo III) y 2,15 g (26,4 mmol) de formaldehído en 30 ml de etanol. Se agita durante 18 h a 70ºC. Después de liberar de disolvente, se suspende el producto bruto en 30 ml de etanol y se mezcla con 4,49 g (90 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta la suspensión a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, se separa por filtración el sólido y se lava con metanol. Se obtienen 2,19 g (34% d.t.) del producto deseado.

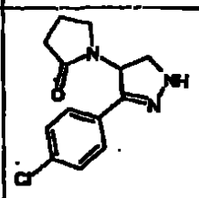
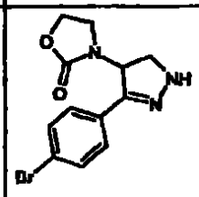
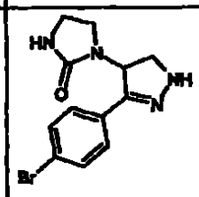
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,28 min.

EM (ESIpos): m/z= 248 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHZ, $CDCl_3$): δ= 1,76-2,05 (m, 2H), 2,23-2,48 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 7,01-7,19 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 2H) ppm.

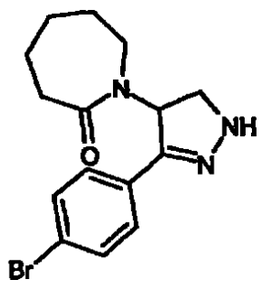
Análogamente al ejemplo XII, se preparan los compuestos de los ejemplos XIV a XX.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Temp. real. metilenización)	TR [min] (procedimiento)	Masa
XIV		21% (50°C)	3,27 (1)	260 ESIpos $[M+H]^+$
XV		9% (50°C 20 h, después 70°C 20 h)	3,42 (1)	244 ESIpos $[M+H]^+$
XVI		19% (50°C 20 h, después 70°C 20 h)	3,18 (1)	230 ESIpos $[M+H]^+$
XVII		50% (TA 48 h)	3,35 (1)	255 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Temp. real. metilenización)	TR [min] (procedimiento)	Masa
XVIII		67% (TA 48 h)	3,61 (1)	264 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
XIX		21% (TA 20 h)	3,76 (1)	310 ESIpos $[M+H]^+$
XX		24% (TA 20 h)	2,18 (2)	311 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo XXI

1-[3-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]azepan-2-ona



Se añaden gota a gota 0,67 ml (6,74 mmol) de piperidina a una solución de 1,90 g (6,31 mmol) de 1-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]azepan-2-ona (ejemplo VIII) y 0,75 g (9,19 mmol) de formaldehído en 15 ml de etanol. Se agita durante 23 h a TA, después durante 44 h a 50ºC. Después de añadir 0,20 g (2,45 mmol) de formaldehído, se agita durante 24 h a 70ºC. Después de concentrar a vacío, se obtienen 2,63 g de producto bruto. Se suspenden 0,69 g (2,15 mmol) del producto bruto en 15 ml de etanol y se mezclan con 0,38 g (7,52 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta a reflujo la suspensión durante 24 h. Después de enfriar, se libera de disolvente y se agita el residuo con 7,5 ml de dietiléter. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con 3 ml de dietiléter cada vez y a continuación se seca a vacío. Se obtienen 0,55 g (71% d.t.) del producto deseado.

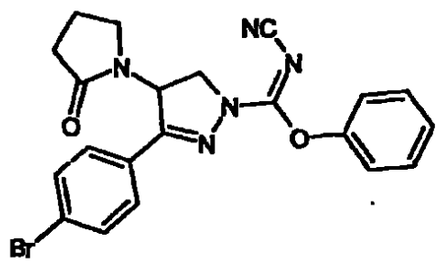
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,89 min.

EM (ESIpos): m/z= 338 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,39-1,76 (m, 6H), 2,54 (dd, 2H), 3,19 (m_c, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 5,85 (s a, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XXII

1-Fenilimidato de 3-(4-bromofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol



Se mezcla una suspensión de 387 mg (1,62 mmol) de cianocarboimidato de difenilo en 7,5 ml de 2-propanol con 500 mg (1,62 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII). Se calienta a reflujo durante 3 d. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava con algo de dietiléter. Se obtienen 409 mg (56% d.t.) del producto deseado.

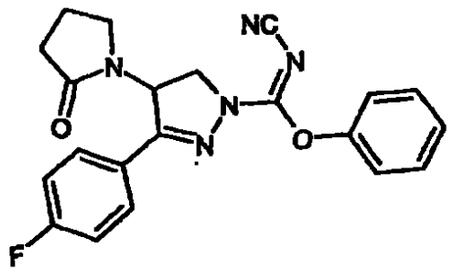
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,43 min.

EM (ESIpos): m/z= 452 $(M+H)^+$.

RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,83-2,20 (m, 2H), 2,25-2,57 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H), 3,36 (ddd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XXIII

1-Fenilimidato de 3-(4-fluorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol



Se mezcla una suspensión de 482 mg (2,02 mmol) de cianocarboimidato de difenilo en 9 ml de 2-propanol con 500 mg (2,02 mmol) de 1-[3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XIII). Se calienta durante 3 d a reflujo. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava con dietiléter. Se obtienen 570 mg (72% d.t.) del producto deseado.

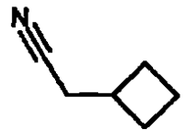
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,30 min.

EM (ESIpos): m/z= 392 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,88-2,15 (m, 2H), 2,30-2,53 (m, 2H), 3,02 (ddd, 1H), 3,36 (ddd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H) ppm.

Ejemplo XXIV

Ciclobutilacetonitrilo



Se añaden 181 mg (3,69 mmol) de cianuro de sodio y 50 mg (0,34 mmol) de yoduro de sodio a una solución de 500 mg (3,36 mmol) de bromometilciclobutano en 4 ml de dimetilsulfóxido. Se agita la mezcla durante 3

días a temperatura ambiente, después se mezcla con una solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen como producto intermedio 100 mg (31% d.t.) de ciclobutilacetonitrilo en forma de un aceite.

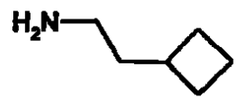
GC-EM (procedimiento 7): T_R= 3,14 min.

EM (ESIpos) m/z= 95 $(M)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,65-1,9 (m, 4H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 3H).

Ejemplo XXV

2-Ciclobutiletilamina



Se añaden 3,15 ml (3,15 mmol) de una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF a una solución de 100 mg (1,05 mmol) de ciclobutilacetonitrilo en 2 ml de THF absoluto en atmósfera de argón, y se agita la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se mezcla cuidadosamente con metanol y después de 1 h se concentra la solución a vacío. Se obtienen como producto 120 mg (cuant.) de 2-ciclobutiletilamina en forma de un aceite, que se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

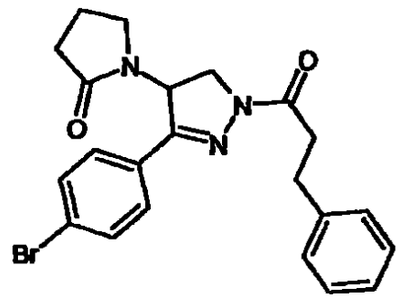
GC-EM (procedimiento 7): T_R= 2,73 min.

EM (ESIpos): m/z= 100 $(M+H)^+$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

1-[3-(4-Bromofenil)-1-(3-fenilpropionil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



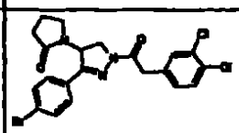
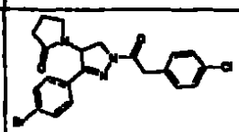
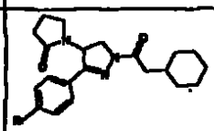
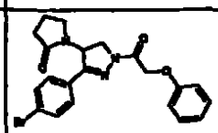
Se añade una mezcla de 77,1 mg (0,25 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) y 0,04 ml (0,30 mmol) de TEA en 2 ml de diclorometano a TA a 50,6 mg (0,30 mmol) de cloruro de 3-fenilpropionilo. Se agita la solución durante 1 h a TA. Después de concentrar, se agita con 1 ml de dimetilsulfóxido y 0,4 ml de etanol en caliente. Se separa por filtración con succión mediante un cartucho de gel de sílice, y se lava el residuo restante con dietiléter. Se obtienen 79,2 mg (72% d.t.) de producto.

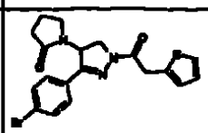
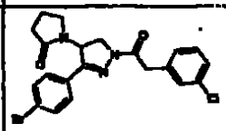
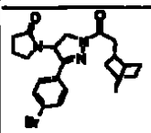
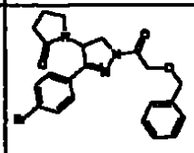
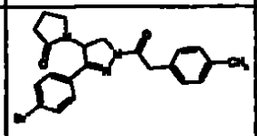
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,90 min.

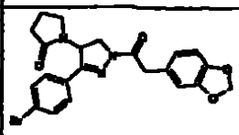
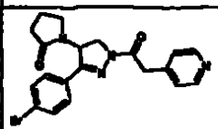
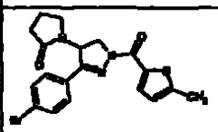
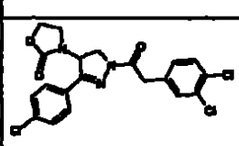
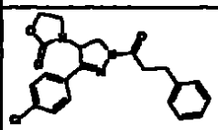
EM [DCI (NH_3)]: m/z= 440 $(M+H)^+$.

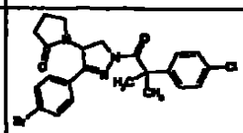
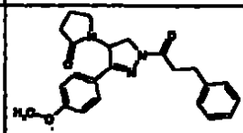
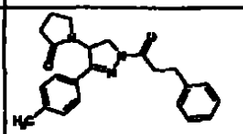
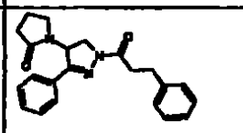
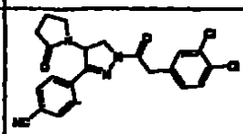
$^{RMN-1H}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,73-2,08 (m, 2H), 2,20-2,47 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,99-3,22 (m, 5H), 3,90-4,09 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,14-7,31 (m, 5H), 7,49-7,65 (m, 4H) ppm.

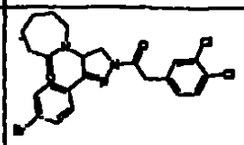
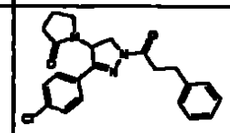
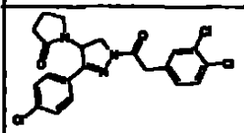
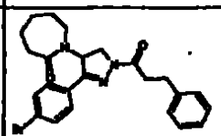
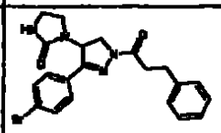
Análogamente al ejemplo 1, se preparan los compuestos de los ejemplos 2 a 25. La purificación del producto bruto de las reacciones se realiza mediante agitación y/o HPLC preparativa.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
2		70% (2h)	5,17 (1)	513 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
3		53% (2h)	4,97 (1)	477 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
4		87% (18h)	5,25 (1)	449 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
5		66% (2h)	4,80 (1)	459 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
6		35% (2h)	4,76 (1)	449 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
7		62% (2h)	5,05 (1)	477 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
8		79% (2h)	5,33 (1)	444 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
9		79% (2h)	4,75 (1)	473 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
10		26% (2h)	4,99 (1)	457 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

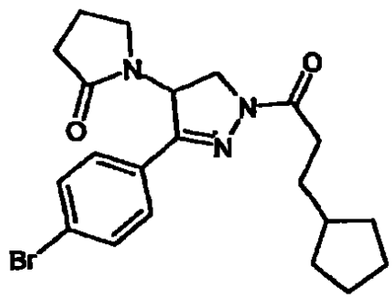
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
11		59% (2h)	4,70 (1)	487 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
12		49% (18h)	3,82 (1)	427 ESIpos $[M+H]^+$
13		62% (18h)	4,86 (1)	432 ESIpos $[M+H]^+$
14		39% (18h)	5,17 (1)	453 ESIpos $[M+H]^+$
15		47% (18h)	4,88 (1)	398 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
16		63% (18h)	5,13 (1)	505 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
17		5% (18h)	3,55 (5)	392 ESIpos $[M+H]^+$
18		7% (2h)	3,70 (5)	376 ESIpos $[M+H]^+$
19		23% (2h)	4,61 (1)	362 ESIpos $[M+H]^+$
20		12% (48h)	4,76 (1)	458 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
21		79% (48h)	5,45 (1)	524 ESIpos $[M+H]^+$
22		56% (48h)	4,84 (1)	396 ESIpos $[M+H]^+$
23		49% (48h)	5,14 (1)	467 ESIpos $[M+NH_4]^+$
24		50% (48h)	5,17 (1)	468 ESIpos $[M+H]^+$
25		7% (4h)	4,63 (1)	441 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo 26

1-[3-(4-Bromofenil)-1-(3-ciclopentilpropionil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



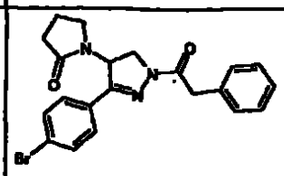
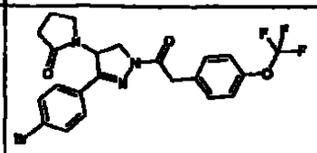
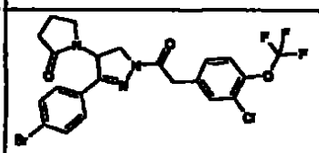
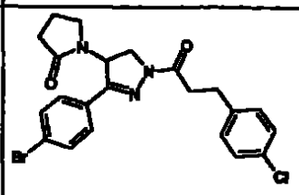
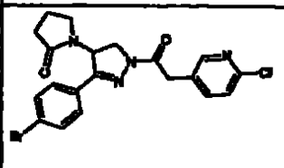
Se añaden 19,6 mg (0,15 mmol) de HOBt, 55,6 mg (0,29 mmol) de EDC y 1 mg (0,01 mmol) de DMAP en forma de suspensión en 0,5 ml de DMF a 24,7 mg (0,17 mmol) de ácido 3-ciclopentilcarboxílico. Después de 5 min, se añade una suspensión de 0,06 ml (0,58 mmol) de *N*-metilmorfolina y 44,7 mg (0,15 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) y se deja la mezcla durante 18 h a TA. La HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente 10:90→ 90:10) proporciona 17,3 mg (28% d.t.) de producto.

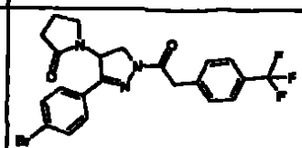
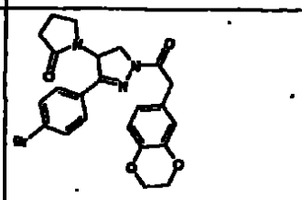
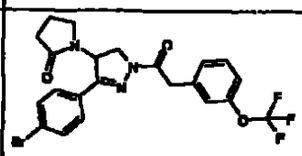
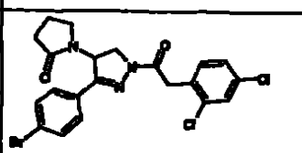
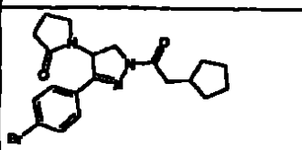
HPLC (procedimiento 1): T_R= 5,19 min.

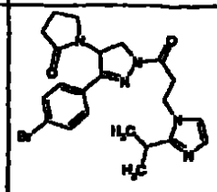
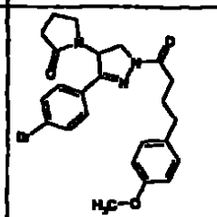
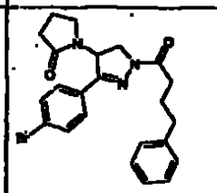
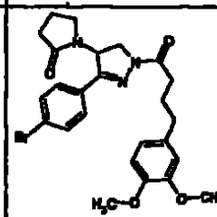
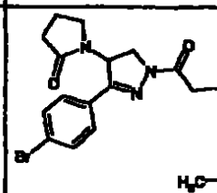
EM [DCI (NH_3)]: m/z= 432 $(M+H)^+$.

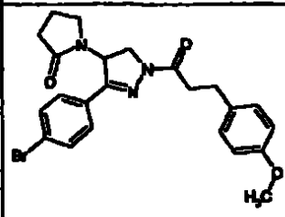
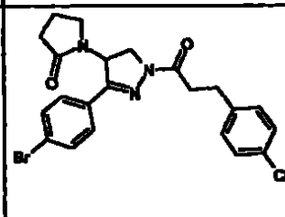
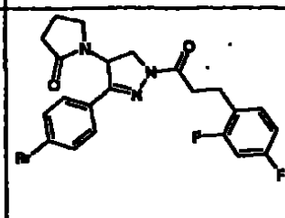
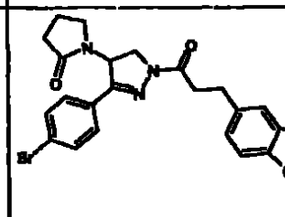
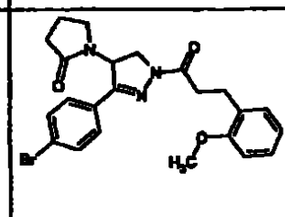
RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,05-1,28 (m, 2H), 1,41-2,07 (m, 11H), 2,38 (ddd, 2H), 2,72-2,94 (m, 3H), 3,22 (ddd, 1H), 3,93-4,09 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 7,49-7,68 (m, 4H) ppm.

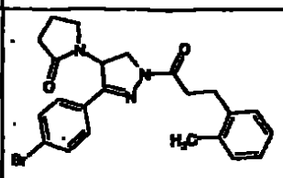
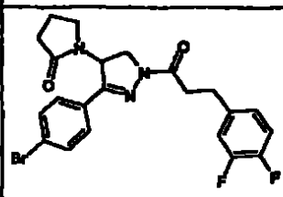
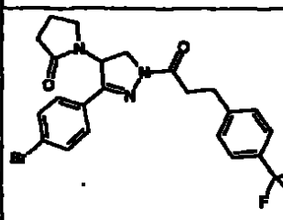
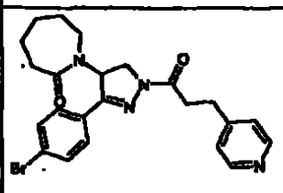
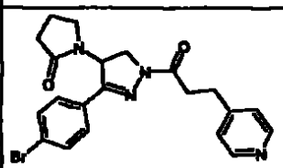
Análogamente al ejemplo 2, se preparan los compuestos de los ejemplos 27 a 60.

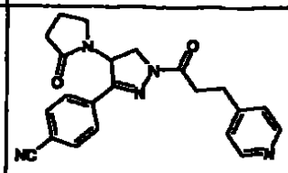
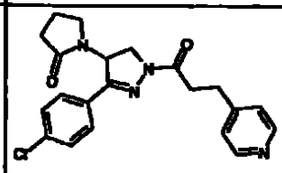
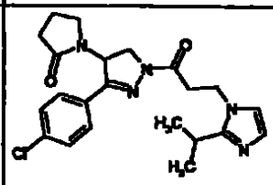
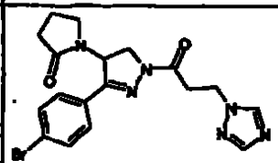
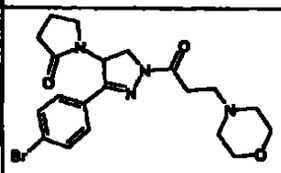
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
27		64% (18h)	4,74 (1)	426 ESIpos $[M+H]^+$
28		62% (18h)	5,10 (1)	527 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
29		45% (18h)	5,28 (1)	561 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
30		42% (18h)	5,16 (1)	474 ESIpos $[M+H]^+$
31		54% (18h)	4,55 (1)	461 DCI (NH_3) $[M+H]^+$

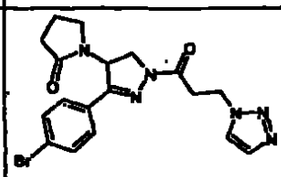
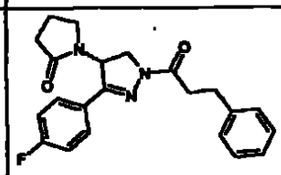
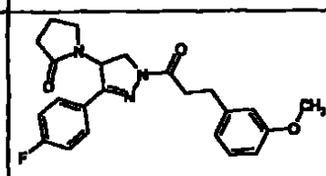
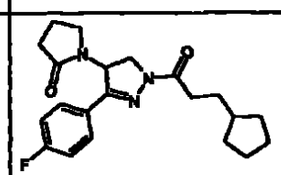
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
32		44% (18h)	5,14 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
33		55% (18h)	4,68 (1)	501 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
34		51% (18h)	5,20 (1)	527 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
35		22% (18h)	5,37 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
36		26% (18h)	3,17 (2)	418 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
37		38% (18h)	1,97 (2)	472 ESIpos $[M+H]^+$
38		49% (18h)	3,15 (2)	486 ESIpos $[M+H]^+$
39		50% (18h)	3,19 (2)	456 ESIpos $[M+H]^+$
40		35% (18h)	3,28 (3)	516 ESIpos $[M+H]^+$
41		19% (18h)	3,34 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
42		30% (18h)	3,32 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$
43		34% (18h)	3,54 (3)	456 ESIpos $[M+H]^+$
44		28% (18h)	3,46 (3)	478 ESIpos $[M+H]^+$
45		30% (18h)	3,28 (3)	486 ESIpos $[M+H]^+$
46		26% (18h)	3,43 (3)	472 ESIpos $[M+H]^+$

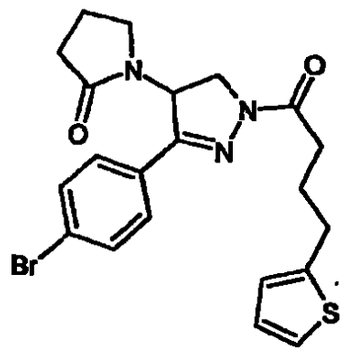
Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
47		20% (18h)	3,52 (3)	456 ESIpos $[M+H]^+$
48		9% (18h)	3,44 (3)	478 ESIpos $[M+H]^+$
49		29% (18h)	3,58 (3)	510 ESIpos $[M+H]^+$
50		28% (18h)	4,08 (6)	469 ESIpos $[M]^+$
51		52% (18h)	2,13 (3)	440 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
52		31% (18h)	1,72 (3)	388 ESIpos $[M+H]^+$
53		27% (18h)	1,94 (3)	397 ESIpos $[M+H]^+$
54		62% (18h)	3,91 (1)	428 ESIpos $[M+H]^+$
55		47% (18h)	2,45 (5)	431 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
56		25% (18h)	1,92 (5)	450 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (Tiempo de reacc.)	TR [min] (procedimiento)	Masa
57		69% (18h)	2,47 (5)	431 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
58		25% (18h)	4,61 (1)	380 ESIpos $[M+H]^+$
59		71% (18h)	4,56 (1)	410 ESIpos $[M+H]^+$
60		24% (18h)	4,95 (1)	372 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo 61

1-{3-(4-Bromofenil)-1-[4-(2-tienil)butanoil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}pirrolidin-2-ona

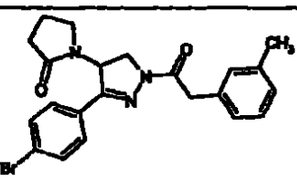


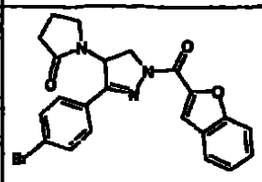
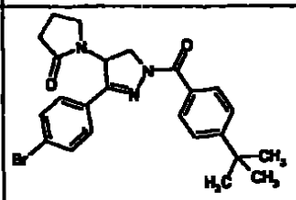
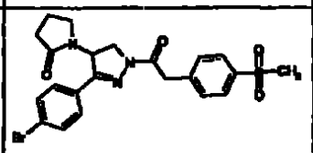
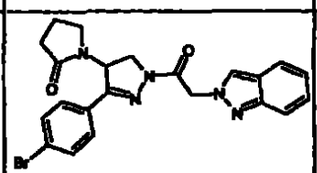
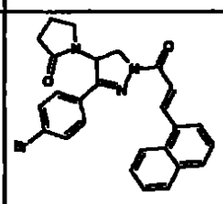
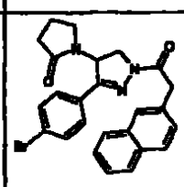
Se añaden 13,5 mg (0,10 mmol) de HOBt, 28,8 mg (0,15 mmol) de EDC, 40,4 mg (0,40 mmol) de 4-metilmorfolina y 17,0 mg (0,10 mmol) de ácido 4-tiofenobutanoico en forma de suspensión en DMF a 30,8 mg (0,10 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII). Se deja la mezcla durante 18 h a TA. La HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,1%, gradiente 30:70→90:10) proporciona 18,9 mg (41% d.t.).

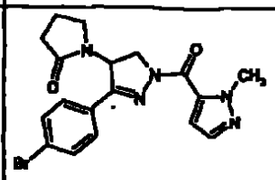
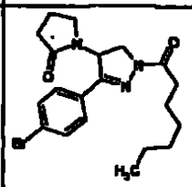
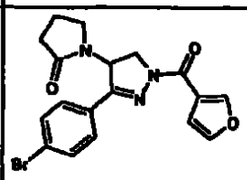
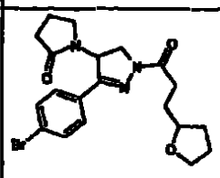
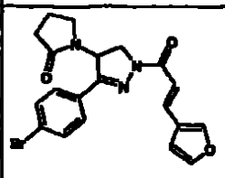
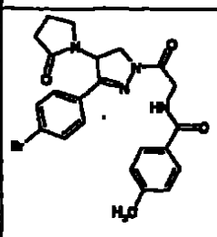
LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,19 min.

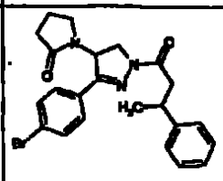
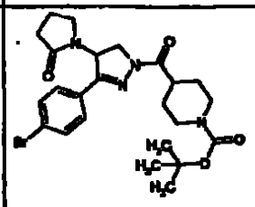
LC-EM (ESIpos): m/z= 460 $(M+H)^+$.

Análogamente al ejemplo 61, se preparan los compuestos de los ejemplos 62 a 76.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
62		59%	2,16 (4)	440 $[M+H]^+$

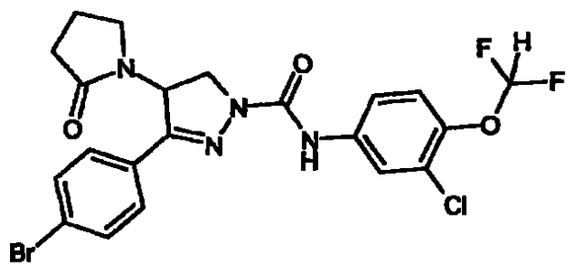
Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
63		8%	2,13 (4)	452 $[M+H]^+$
64		44%	2,34 (4)	468 $[M+H]^+$
65		65%	1,85 (4)	505 $[M+H]^+$
66		44%	1,95 (4)	466 $[M+H]^+$
67		42%	2,37 (4)	488 $[M+H]^+$
68		38%	2,23 (4)	476 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
69		34%	1,82 (4)	416 [M+H]+
70		58%	2,36 (4)	420 [M+H]+
71		57%	1,95 (4)	402 [M+H]+
72		60%	1,92 (4)	434 [M+H]+
73		56%	2,05 (4)	428 [M+H]+
74		74%	1,91 (4)	483 [M+H]+

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa ESIpos
75		31%	2,21 (4)	454 $[M+H]^+$
76		30%	2,16 (4)	519 $[M+H]^+$

Ejemplo 77

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico



Se añaden 3.060 mg (13,95 mmol) de 2-cloro-1-difluorometoxifenil-4-isocianato a una solución de 4.300 mg (13,95 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) en 140 ml de diclorometano. Se agita durante 1 h a TA. Después de concentrar, se agita con dietiléter, se filtra y se lava el precipitado restante con dietiléter. Se purifica el sólido así obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil

diclorometano/metanol, gradiente 95:5). A continuación, se tritura con dietiléter, se separa por filtración el residuo y se lava con dietiléter. Se obtienen 6.500 mg (88% d.t.) de producto.

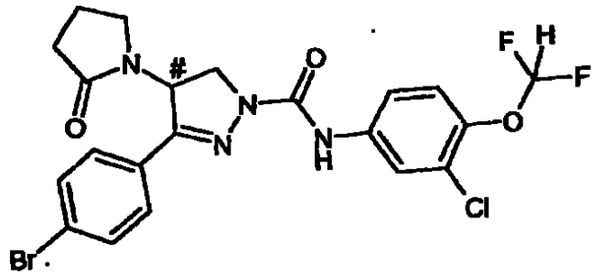
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,94 min.

EM (ESIpos): m/z= 527 $(M+H)_+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,68-1,98 (m, 2H), 2,12-2,34 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,98 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,68-7,82 (m, 5H), 7,99 (s, 1H), 9,42 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 78

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico

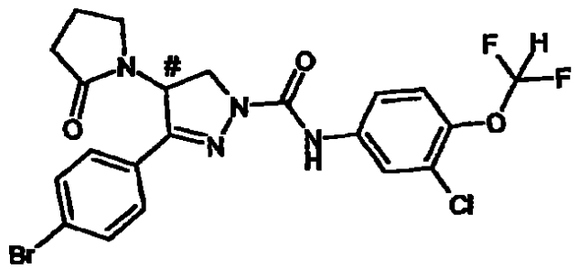


La separación enantiomérica del ejemplo 77 según el procedimiento 8 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (97,9% e.e.).

HPLC (procedimiento 9): T_R= 5,35 min.

Ejemplo 79

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxílico

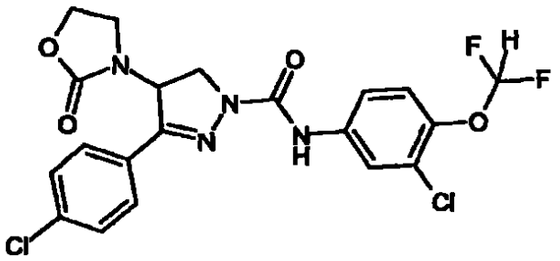


La separación enantiomérica del ejemplo 77 según el procedimiento 8 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (97,9% e.e.).

HPLC (procedimiento 9): T_R= 7,56 min.

Ejemplo 80

Amida del ácido *N*-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



Se añade una solución de 45 mg (0,17 mmol) de 3-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona en 2 ml de diclorometano a 45 mg (0,20 mmol) de 2-cloro-1-difluorometoxifenil-4-isocianato. Se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, se agita con DMSO y metanol, se filtra y se lava el residuo restante dos veces con dietiléter. Se obtienen 48 mg (58% d.t.) de producto.

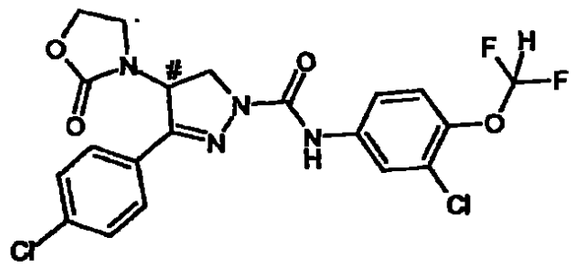
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,97 min.

EM (ESIpos): m/z= 485 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 3,13 (ddd, 1H), 3,52 (ddd, 1H), 4,08-4,38 (m, 4H), 5,88 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 7,17-7,49 (m, 4H), 7,72-7,83 (m, 3H), 8,01 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 81

Amida del ácido *N*-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

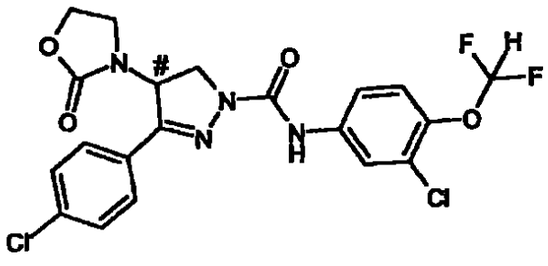


La separación enantiomérica del ejemplo 80 según el procedimiento 10 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (>99% e.e.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 2,74 min.

Ejemplo 82

Amida del ácido *N*-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

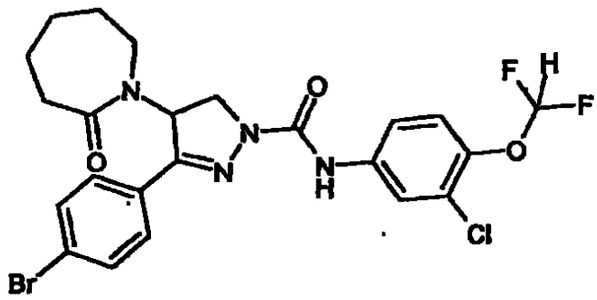


La separación enantiomérica del ejemplo 80 según el procedimiento 10 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (96,8% e.e.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 4,09 min.

Ejemplo 83

(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxoazepan-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



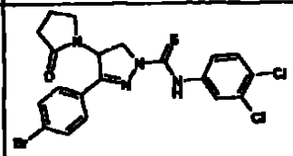
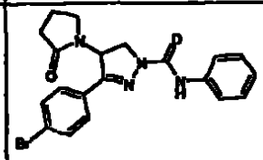
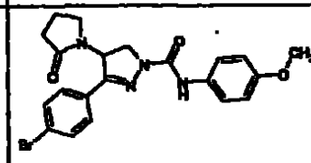
Se añade una solución de 79,4 mg (0,24 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]azepan-2-ona (ejemplo XXI) en 2,0 ml de diclorometano a 62,2 mg (0,28 mmol) de 2-cloro-1-difluorometoxifenil-4-isocianato. Se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, se agita con 1 ml de DMSO y 0,4 ml de metanol, se separa por filtración con succión mediante un cartucho de gel de sílice y se lava el residuo restante con dietiléter. Se obtienen 119,5 mg (91% d.t.) de producto.

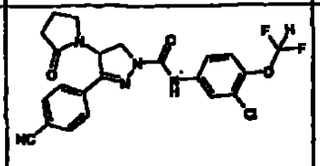
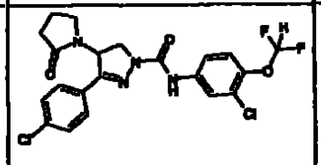
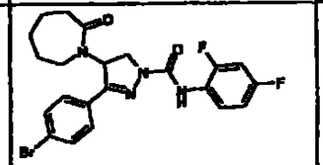
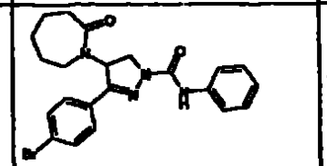
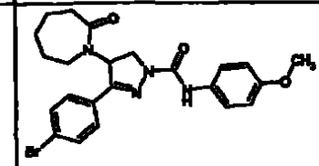
HPLC (procedimiento 1): T_R= 5,21 min.

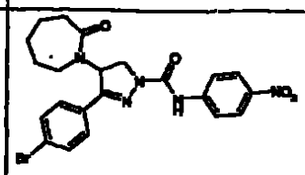
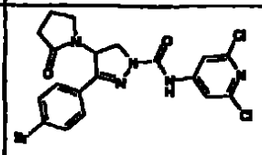
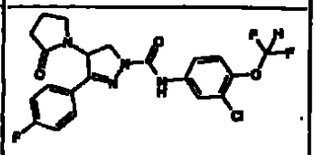
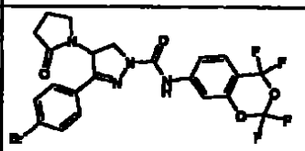
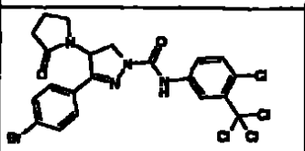
EM [DCI (NH_3)]: m/z= 572 $(M+NH_4)^+$.

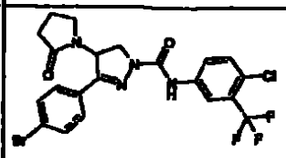
$^{RMN-1H}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 0,98-1,21 (m, 1H), 1,34-1,81 (m, 5H), 2,55 (dd, 2H), 3,11 (dddd, 2H), 4,07 (dddd, 2H), 6,49 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,62 (m_c, 4H), 7,77 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H) ppm.

Análogamente al ejemplo 83, se preparan los compuestos de los ejemplos 84 a 97.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
84		80% 18 h	5,38 (1)	511 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
85		60% 18 h	4,75 (1)	444 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
86		52% 18 h	4,66 (1)	457 DCI (NH_3) $[M+H]^+$

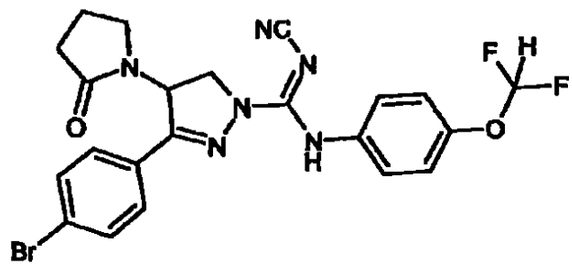
Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
87		87% 18 h	4,66 (1)	472 ESIpos $[M+H]^+$
88		79% 18 h	4,93 (1)	483 ESIpos $[M+H]^+$
89		62% 18 h	5,15 (1)	491 ESIpos $[M+H]^+$
90		83% 18 h	5,01 (1)	455 ESIpos $[M+H]^+$
91		67% 18 h	4,93 (1)	485 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
92		61% 18 h	4,92 (1)	500 EI $[M]^+$
93		45% 18 h	3,46 (3)	498 ESIpos $[M+H]^+$
94		66% 18 h	4,79 (1)	467 ESIpos $[M+H]^+$
95		73% 24 h	5,19 (1)	574 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$
96		80% 24 h	4,35 (6)	596 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
97		85% 24 h	5,18 (6)	546 DCI (NH_3) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo 98

3-(4-Bromofenil)-*N*-ciano-*N'*-(4-difluorometoxifenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



Se calienta a reflujo una suspensión de 150 mg (0,33 mmol) de *N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-fenilimidato de 3-(4-bromofenilo) (ejemplo XXII) y 105 mg (0,66 mmol) de 4-difluorometoxifenilamina en 2 ml de etanol durante 3 d. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava con algo de dietiléter. Se prepurifica mediante una HPLC preparativa (columna Grom-Sil RP18; fase móvil: agua/0,3% de ácido fórmico-acetonitrilo, gradiente: 90:10→ 10:90). Se combinan las fracciones de producto y se someten a purificación fina mediante una nueva HPLC preparativa (columna Grom-Sil RP18; fase móvil: agua-acetonitrilo,

gradiente 90:10→10:90). Se obtienen 19 mg (11% d.t.) del producto deseado.

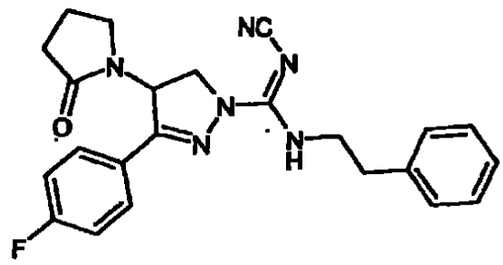
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,61 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 517 $(M+H)^+$.

RMN-1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,83-2,20 (m, 2H), 2,24-2,57 (m, 2H), 2,94 (ddd, 1H), 3,40 (ddd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,53 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,53-7,72 (m, 4H), 8,06 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 99

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



Se calienta a reflujo una suspensión de 60 mg (0,15 mmol) de *N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-fenilimidato de 3-(4-fluorofenilo) (ejemplo XXIII) y 37 mg (0,31 mmol) de (2-feniletil)amina en 2 ml de etanol durante 3 d. Después de enfriar, se libera de disolvente y se agita el precipitado obtenido con 2 ml de dietiléter. Se obtienen 61 mg (95% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,46 min.

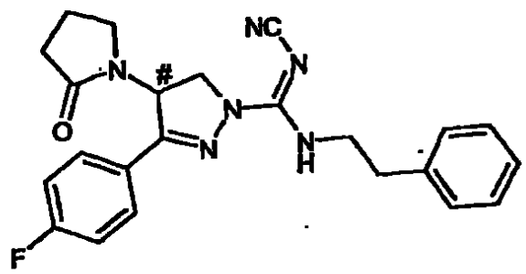
EM (ESIpos): m/z= 419 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,79-2,11 (m, 2H), 2,22-2,49 (m, 2H), 2,85 (ddd, 1H), 2,93-3,02 (m, 2H), 3,32 (ddd, 1H), 3,85 (c, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 5H), 7,63-

7,70 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 100

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina

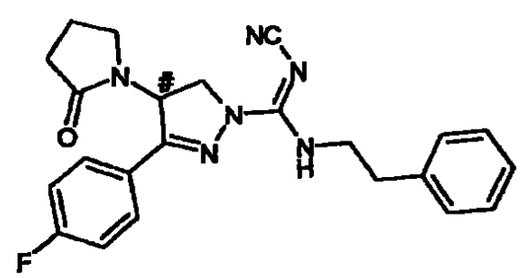


La separación enantiomérica del ejemplo 99 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (99,3% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 7,39 min.

Ejemplo 101

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina



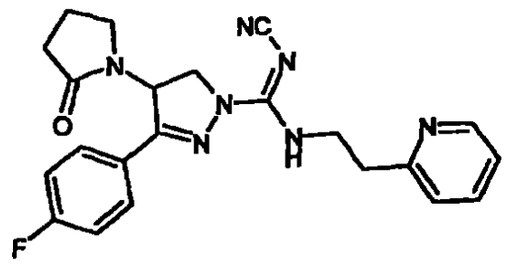
La separación enantiomérica del ejemplo 99 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 10,46 min.

Ejemplo 102

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)-4,5-

dihidropirazol-1-carboxamidina



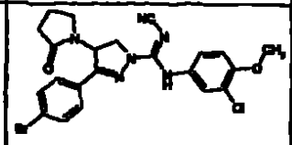
Se calienta a reflujo una suspensión de 40 mg (0,10 mmol) de imidato de 3-(4-fluorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-fenilo (ejemplo XXIII) y 25 mg (0,20 mmol) de (2-piridin-2-iletil)amina en 1,5 ml de etanol durante 1 d. Después de enfriar, se libera de disolvente y se recoge el precipitado obtenido en 1 ml de dietiléter y 0,5 ml de etanol. Después de cromatografía en gel de sílice (fase móvil diclorometano/etanol 40:1), se obtienen 13 mg (31% d.t.) del producto deseado.

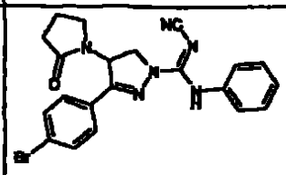
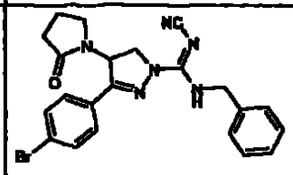
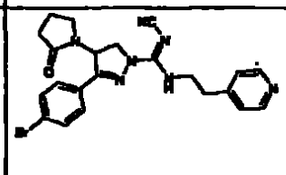
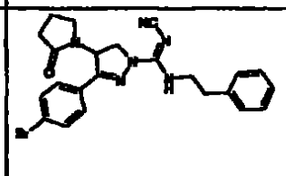
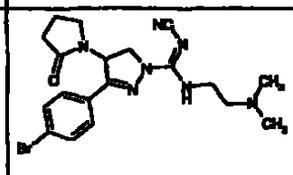
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,62 min.

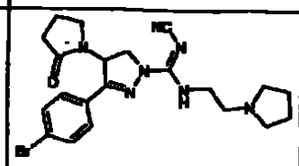
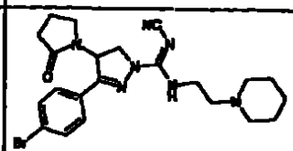
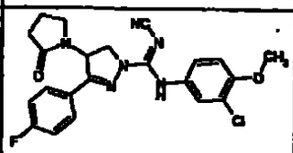
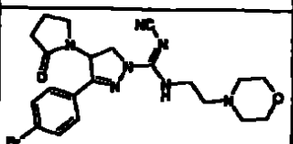
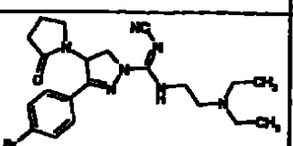
EM (ESIpos): m/z= 420 $(M+H)^+$.

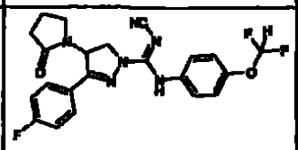
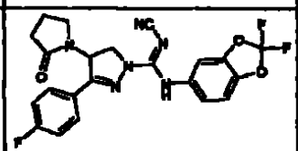
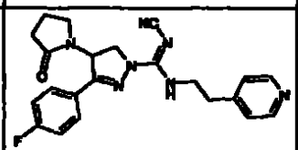
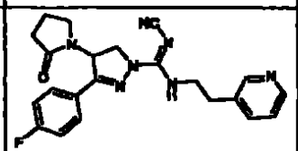
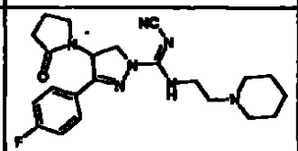
$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,79-2,11 (m, 2H), 2,22-2,49 (m, 2H), 2,85 (ddd, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,31 (ddd, 1H), 3,85 (c, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7.25-7,39 (m, 4H), 7,63-7,70 (m, 2H) ppm.

Análogamente al ejemplo 98, se preparan los compuestos de los ejemplos 103 a 118.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
103		67% 3 d	4,58 (1)	515 DCI (NH_4) $[M+H]^+$

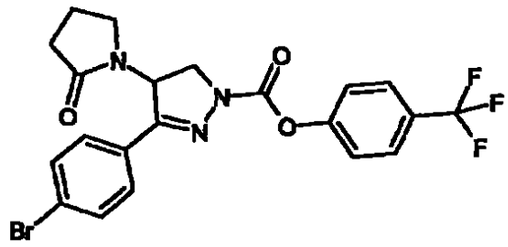
Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
104		63% 3 d	4,43 (1)	451 DCI (NH_3) $[M+H]^+$
105		83% 3 d	4,56 (1)	465 ESIpos $[M+H]^+$
106		66% 3 d	4,56 (1)	480 ESIpos $[M+H]^+$
107		60% 3 d	4,71 (1)	479 ESIpos $[M+H]^+$
108		38% 1 d	3,72 (1)	446 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
109		85% 1 d	3,81 (1)	472 ESIpos $[M+H]^+$
110		75% 1 d	3,87 (1)	486 ESIpos $[M+H]^+$
111		59% 3 d	4,36 (1)	455 ESIpos $[M+H]^+$
112		73% 1 d	3,74 (1)	488 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
113		54% 1 d	3,84 (1)	476 DCI (NH_4) $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento Tiempo de reacc.	TR [min] (procedimiento)	Masa
114		20% 3 d	4,38 (1)	457 DCI (NH_4) $[M+H]^+$
115		11% 3 d	4,54 (1)	471 ESIpos $[M+H]^+$
116		70% 1 d	3,59 (1)	420 ESIpos $[M+H]^+$
117		31% 1 d	3,65 (1)	420 ESIpos $[M+H]^+$
118		32% 3 d	3,71 (1)	426 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo 119

Éster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-(4-trifluorometilfenil)carboxílico



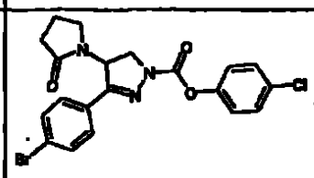
Se mezcla una solución de 77 mg (0,25 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) en diclorometano a TA con 0,04 ml (0,30 mmol) de TEA y 67,4 mg (0,30 mmol) de éster 4-trifluorometilfenílico del ácido clorofórmico. Después de 2 h, se libera de disolvente a vacío y se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna Grom-Sil RP18; fase móvil: agua/0,3% de ácido fórmico-acetonitrilo, gradiente: 70:30→ 10:90). Se obtienen 65,6 mg (53% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,94 min.

EM [DCI (NH_3)]: m/z= 513 $(M+NH_4)^+$.

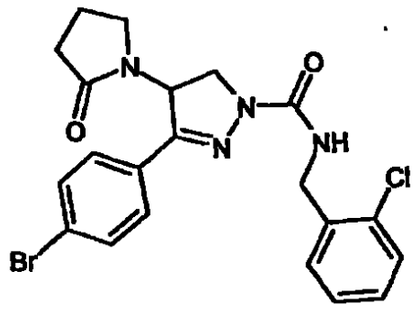
$^{RMN-1H}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,83-2,12 (m, 2H), 2,27-2,51 (m, 2H), 2,98 (ddd, 1H), 3,35 (ddd, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 1H), 6,15 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,64-7,74 (m, 4H) ppm.

Análogamente al ejemplo 119, se prepara el ejemplo 120.

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa DCI (NH_3)
120		76%	4,82 (1)	479 $[M+NH_4]^+$

Ejemplo 121

Amida del ácido 3-(4-bromofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidropirazol-1-(2-clorobencil)carboxílico



Se agita una mezcla de 50 mg (0,16 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XII) y 32,3 mg (0,19 mmol) de 2-clorobencilisocianato en 2 ml de diclorometano durante 18 h a TA. Después de concentrar, la HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente: 10-90→ 90:10) proporciona 29,1 mg (37% d.t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,85 min.

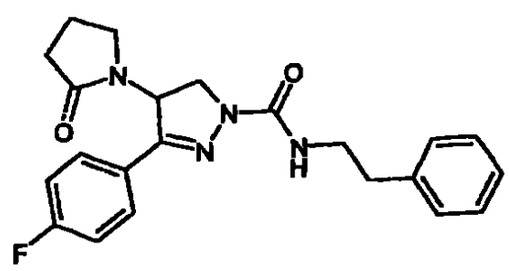
EM (ESIpos): m/z= 475 $(M+H)^+$.

RMN-1H (400 M Hz, $CDCl_3$): δ= 1,80-2,05 (m, 2H), 2,36 (m_c, 2H), 2,89 (dt,

1H), 3,29 (dt, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,62 (d, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,52 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,59 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 122

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



Se añade una solución de 60 mg (0,24 mmol) de 1-[3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XIII) en 2 ml de diclorometano a 43 mg (0,29 mmol) de (2-isocianatoetil)benceno, y se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, la HLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente: 10:90→ 90:10) proporciona 42 mg (44% d.t.) del producto.

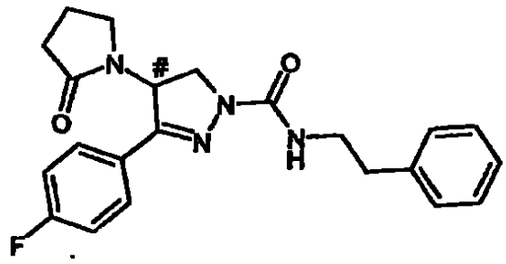
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,48 min.

EM (ESIpos): m/z= 395 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,78-2,08 (m, 2H), 2,34 (m_c, 2H), 2,83-2,95 (m, 3H), 3,28 (ddd, 1H), 3,60 (m_c, 2H), 3,91-4,06 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 6,09 (t, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,63-7,72 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 123

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

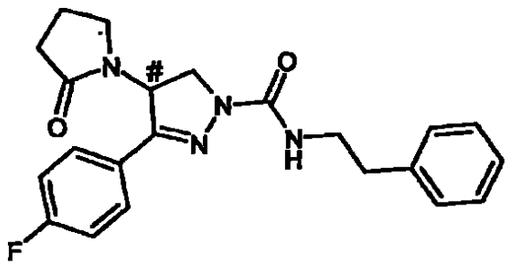


La separación enantiomérica del ejemplo 122 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero A (99,6% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 6,51 min.

Ejemplo 124

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico

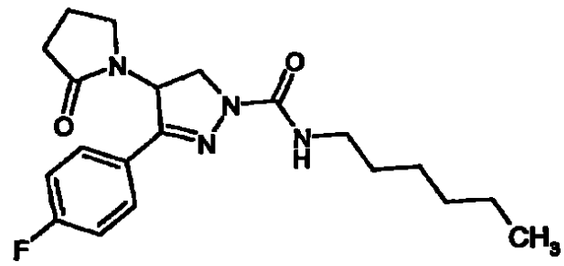


La separación enantiomérica del ejemplo 122 según el procedimiento 12 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero B (99,5% e.e.).

HPLC (procedimiento 12): T_R= 12,30 min.

Ejemplo 125

Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-*N*-hexil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



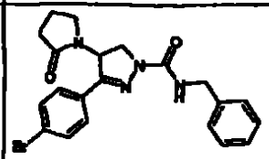
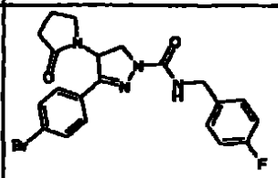
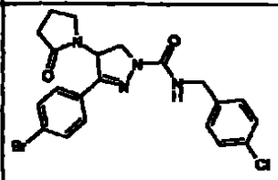
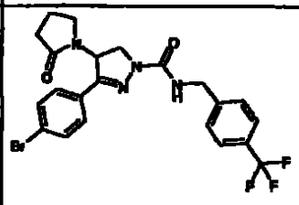
Se añade una solución de 50 mg (0,20 mmol) de 1-[3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona (ejemplo XIII) en 2 ml de diclorometano a 31 mg (0,24 mmol) de hexilisocianato y se agita durante 18 h a TA. Después de concentrar, la HPLC preparativa (Grom-Sil RP18; fase móvil: acetonitrilo-agua/ácido fórmico al 0,3%, gradiente: 10:90→ 90:10) proporciona 31 mg (39% d.t.) del producto.

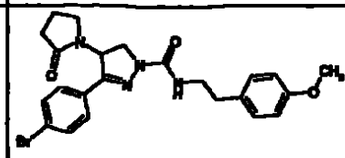
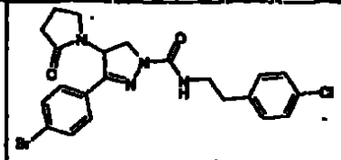
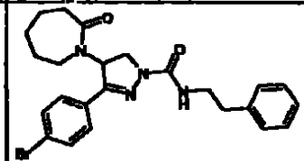
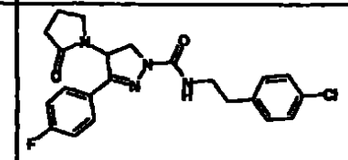
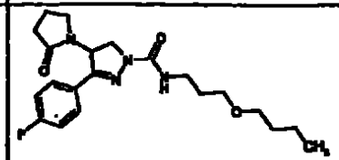
HPLC (procedimiento 3): T_R= 2,55 min.

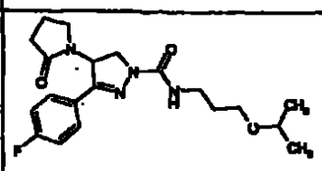
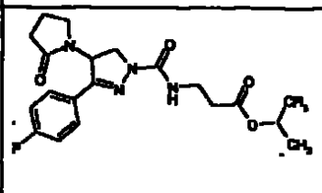
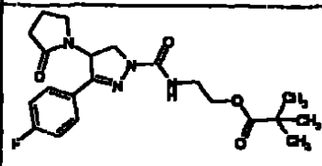
EM (ESIpos): m/z= 375 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 0,91 (t, 3H), 1,20-1,46 (m, 6H), 1,51-1,68 (m, 2H), 1,73-2,08 (m, 2H), 2,37 (m_c, 2H), 2,90 (ddd, 1H), 3,22-3,39 (m, 3H), 3,91-4,06 (m, 2H), 5,93-6,09 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,66-7,78 (m, 2H) ppm.

Análogamente al ejemplo 122, se preparan los compuestos de los ejemplos 126 a 137.

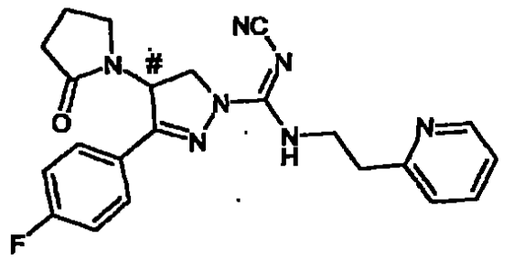
Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa
126		55%	4,63 (1)	458 DCI(NH_3) $[M+NH_4]^+$
127		35%	4,68 (1)	459 ESIpos $[M+H]^+$
128		30%	4,85 (1)	492 DCI(NH_3) $[M+NH_4]^+$
129		24%	4,79 (1)	509 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR[min] (procedimiento)	Masa
130		50%	3,20 (3)	487 ESIpos $[M+H]^+$
131		54%	3,47 (3)	485 ESIpos $[M+H]^+$
132		44%	3,41 (3)	491 ESIpos $[M+H]^+$
133		61%	4,67 (1)	429 ESIpos $[M+H]^+$
134		32%	3,41 (3)	491 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	TR [min] (procedimiento)	Masa
135		40%	2,14 (3)	391 ESIpos $[M+H]^+$
136		39%	2,10 (3)	405 ESIpos $[M+H]^+$
137		37%	2,23 (3)	419 ESIpos $[M+H]^+$

Ejemplo 138

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina

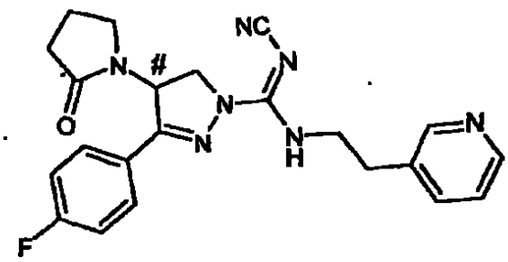


La separación enantiomérica del ejemplo 102 según el procedimiento 19 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (99,3% e.e.).

HPLC (procedimiento 19): T_R= 21,97 min (segunda fracción).

Ejemplo 139

N'-Ciano-3-(4-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidina

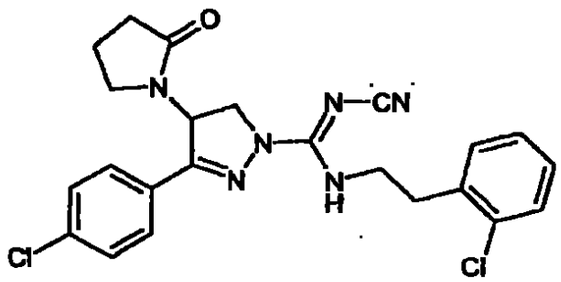


La separación enantiomérica del ejemplo 117 según el procedimiento 20 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (100% e.e.).

HPLC (procedimiento 20): T_R= 21,23 min (segunda fracción).

Ejemplo 140

3-(4-Clorofenil)-*N*-[2-(2-clorofenil)etil]-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidoato de fenilo y 0,076 g

(0,49 mmol) de 2-(2-clorofenil)etilamina en 3 ml de etanol y se calientan a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,082 g (71% d.t.) del producto.

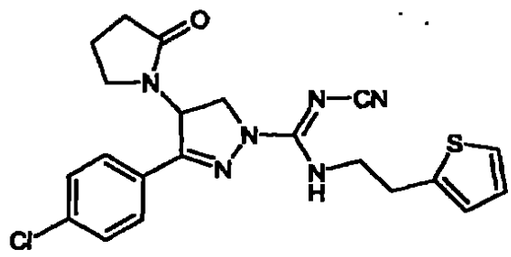
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,6 min.

EM (ESIpos): m/z= 469 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,81 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,03 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,09 (t, 1H).

Ejemplo 141

3-(4-Clorofenil)-*N*'-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(2-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 2-(2-tienil)etanamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y

se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,081 g (75% d.t.) del producto.

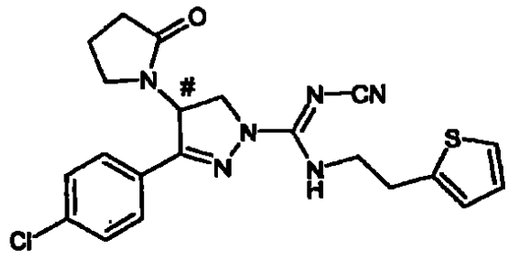
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,43 min.

EM (ESIpos): m/z= 441 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,78 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,10 (t, 1H).

Ejemplo 142

3-(Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(2-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

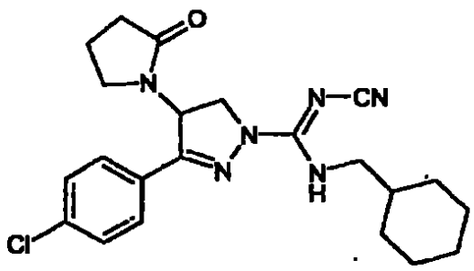


La separación enantiomérica del ejemplo 141 según el procedimiento 18 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (99,2% e.e.).

HPLC (procedimiento 18): T_R= 10,83 min (segunda fracción).

Ejemplo 143

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(ciclohexilmetil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,055 g (0,49 mmol) de 1-ciclohexilmetanamina en 3 ml de etanol y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto, y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,057 g (60% d.t.) de producto.

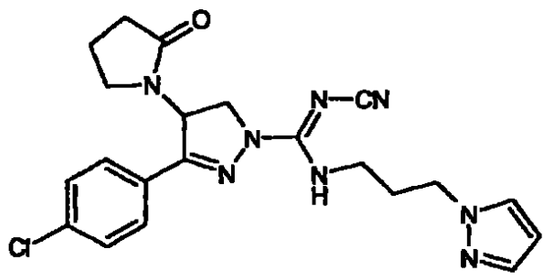
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,68 min.

EM (ESIpos): m/z= 427 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,93 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,68 (m, 7H), 1,91 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,27 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (t, 1H).

Ejemplo 144

3-(4-Clorofenil)-N'-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[3-(1*H*-pirazol-1-il)propil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 3-(1*H*-pirazol-1-il)propano-1-amina en 3 ml de etanol y se calienta durante una noche a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,071 g (66% d.t.) de producto.

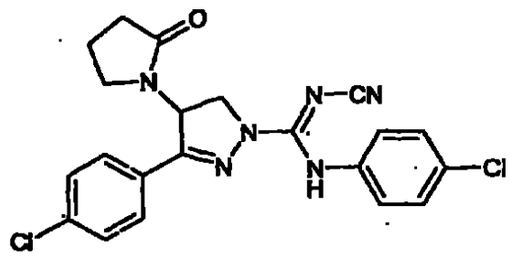
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,01 min.

EM (ESIpos): m/z= 439 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,3 (m, 3H), 4,22 (m, 4H), 6,03 (m, 1H), 6,23 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,99 (t, 1H).

Ejemplo 145

N,3-Bis-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 4-cloroanilina en 3 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 6 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reación con el mismo volumen de agua, con lo que el producto precipita en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,039 g (36% d.t.) del producto.

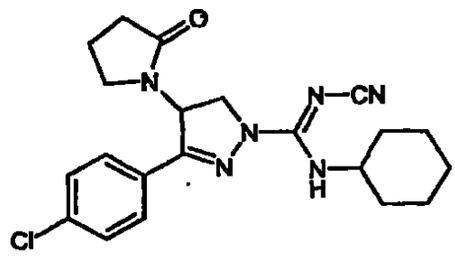
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,27 min.

EM (ESIpos): m/z= 441 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 6,08 (dd, 1H), 7,42 (dd, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 9,82 (s, 1H).

Ejemplo 146

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-ciclohexil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,048 g (0,49 mmol) de ciclohexilamina en 3 ml de etanol y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto precipita en forma de sólido. Se separa el producto por filtración con succión y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,080 g (79% d.t.) del producto.

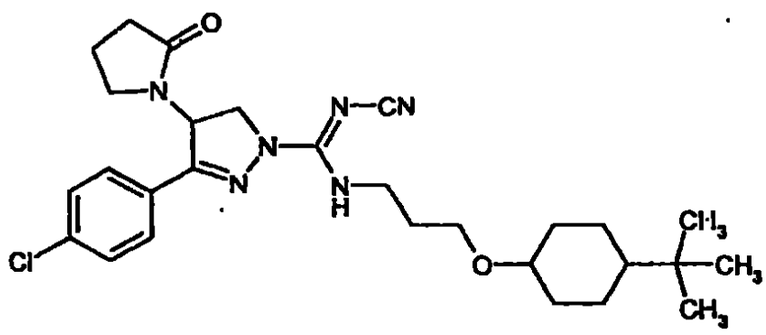
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,49 min.

EM (ESIpos): m/z= 413 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,12 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,15 (d, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Ejemplo 147

N-{3-[(4-*terc*-Butilciclohexil)oxi]propil}-3-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidato de fenilo y 0,261 g (1,22 mmol) de 3-[(4-*terc*-butilciclohexil)oxi]propan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calientan a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,12 g (93% d.t.) del producto.

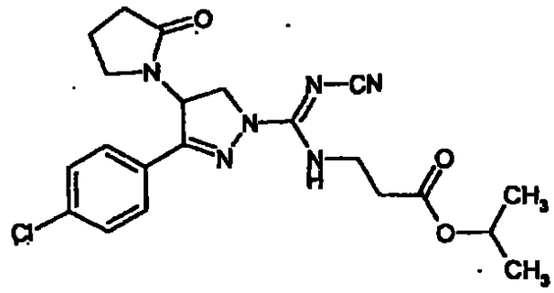
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 3,16 min.

EM (ESIpos): m/z= 527 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,80 (s, 9H), 1,00 (m, 4H), 1,75 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,87 (t, 1H).

Ejemplo 148

N-[(*E*)-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il](cianomino)metil]beta-alaninato de isopropilo



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,064 g (0,49 mmol) de beta-alaninato de isopropilo en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,1 g (92% d.t.) de producto.

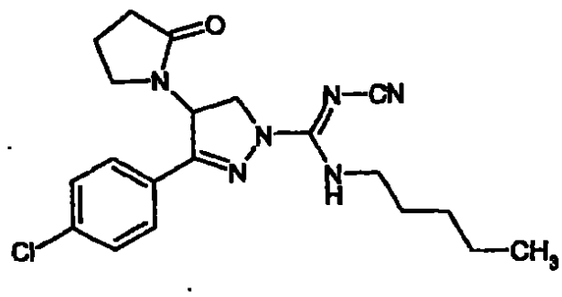
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,08 min.

EM (ESIpos): m/z= 445 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,19 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 6,04 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,92 (t, 1H).

Ejemplo 149

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-pentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,042 g (0,49 mmol) de n-pentilamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,086 g (87% d.t.) de producto.

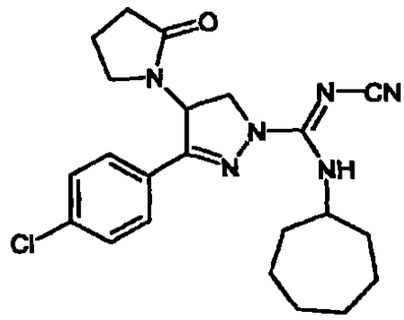
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,4 min.

EM (ESIpos): m/z= 401 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,88 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (t, 1H).

Ejemplo 150

3-(Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-cicloheptil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,055 g (0,49 mmol) de heptilamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en

forma de sólido. Se separa el producto por filtración con succión y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,09 g (85% d.t.) del producto.

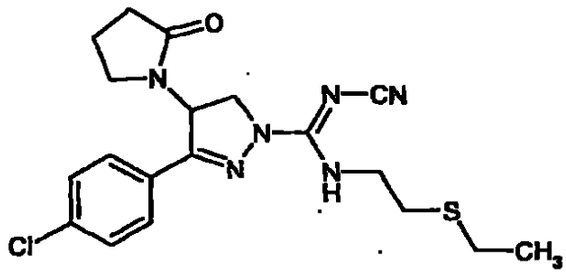
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,55 min.

EM (ESIpos): m/z= 427 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,51-1,66 (m, 11H), 1,89 (m, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Ejemplo 151

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-[2-(etiltio)etil]-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,069 g (0,49 mmol) de clorhidrato de 2-(etilmercapto)etilamina, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa el producto por filtración con succión y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,077 g (74% d.t.) del producto.

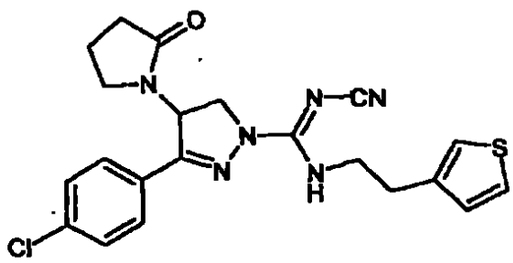
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,18 min.

EM (ESIpos): m/z= 419 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,20 (t, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,56 (c, 2H), 2,71 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,08 (t, 1H).

Ejemplo 152

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(3-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,062 g (0,49 mmol) de 2-(3-tienil)etanamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,069 g (64% d.t.) del producto.

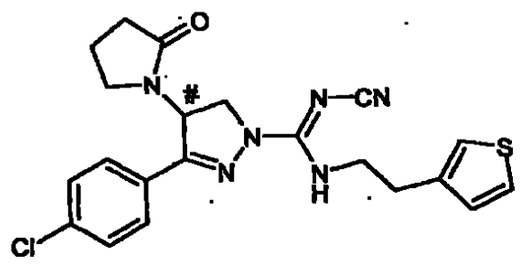
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,44 min.

EM (ESIpos): m/z= 441 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,06 (t, 1H).

Ejemplo 153

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(3-tienil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida

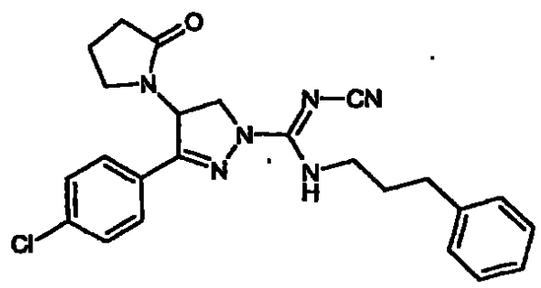


La separación enantiomérica del ejemplo 152 según el procedimiento 18 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (>98,9% e.e.).

HPLC (procedimiento 18): T_R= 10,87 min (segunda fracción).

Ejemplo 154

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(3-fenilpropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,066 g (0,49 mmol) de 3-fenilpropan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto

cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,094 g (85% d.t.) del producto.

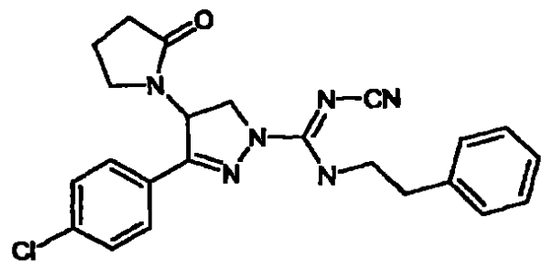
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,59 min.

EM (ESIpos): m/z= 449 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,90 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 6,30 (t, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,41 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).

Ejemplo 155

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,059 g (0,49 mmol) de 2-feniletilamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con el mismo volumen de agua, con lo que el producto cristaliza en forma de sólido. Se separa por filtración con succión el producto y se lava varias veces con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtienen 0,080 g (75% d.t.) del producto.

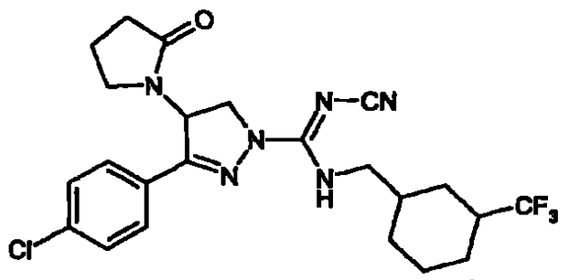
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,33 min.

EM (ESIpos): m/z= 435 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,76 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,03 (t, 1H).

Ejemplo 156

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[[3-(trifluorometil)ciclohexil]-metil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,053 g (0,29 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)ciclohexil]metanamina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,103 g (85% d.t.) del producto.

LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,7 min.

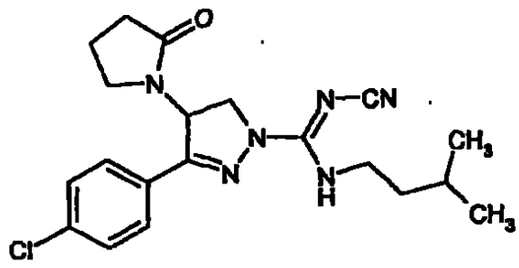
EM (ESIpos): m/z= 495 $(M+H)^+$.

$^{RMN-1H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,90 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,77 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 3,27 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,08 (t, 1H).

Ejemplo 157

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(3-metilbutil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-

pirazol-1-carboximidamida



Se disuelven 0,1 g (0,245 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 0,042 g (0,49 mmol) de 3-metilbutan-1-amina en 3 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,087 g (88% d.t.) del producto.

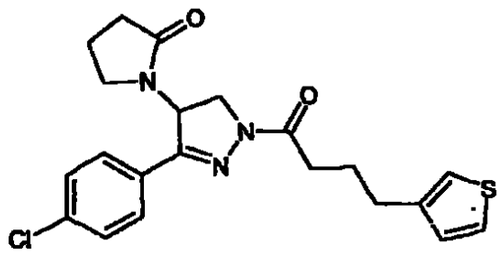
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,38 min.

EM (ESIpos): m/z= 401 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,92 (d, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,01 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (t, 1H).

Ejemplo 158

1-{3-(4-Clorofenil)-1-[4-(3-tienil)butanoil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}pirrolidin-2-ona



Se agitan 0,1 g (0,379 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona con 0,064 g (0,379 mmol) de ácido 4-(3-tienil)butanoico, 5 mg (0,038 mmol) de dimetilaminopiridina, 0,145 g (0,758 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 0,05 g (0,379 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,16 ml (1,138 mmol) de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro durante una noche. Después de filtrar la sal, se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo restante mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,1 g (65% d.t.) del producto.

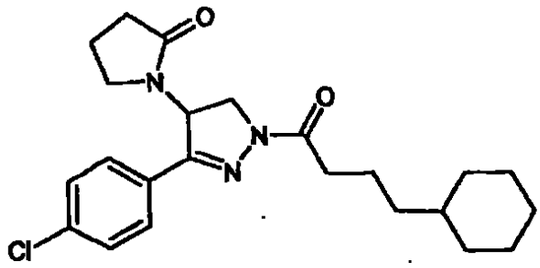
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,50 min.

EM (ESIpos): m/z= 416 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,91 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,66 (m, 7H), 3,96 (m, 2H), 5,94 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,63 (d, 2H).

Ejemplo 159

1-[3-(4-Clorofenil)-1-(4-ciclohexilbutanoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona



Se agitan 0,1 g (0,379 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona con 0,064 g (0,379 mmol) de ácido 4-ciclohexilbutírico, 5 mg (0,038 mmol) de dimetilaminopiridina, 0,145 g (0,758 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 0,05 g (0,379 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,16 ml (1,138 mmol) de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro durante una noche. Después de filtrar la sal, se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo restante mediante HPLC preparativa. Se obtienen 0,077 g (49% d.t.) del producto.

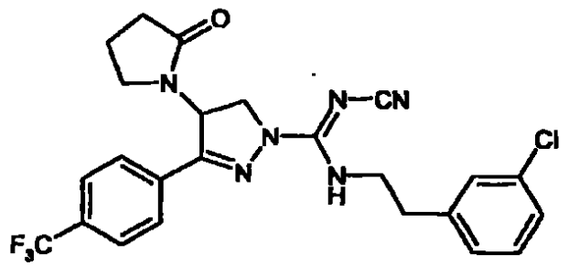
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 3,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 416 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 0,86 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,63 (m, 8H), 1,89 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 5,94 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,66 (d, 2H).

Ejemplo 160

3-(4-Trifluorometil)-*N'*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[2-(3-clorofenil)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



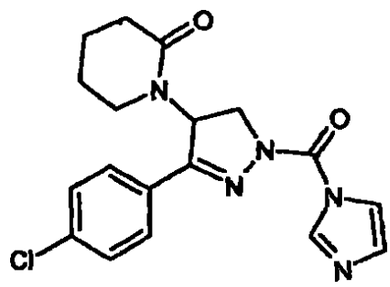
Se disuelven 50 mg (0,113 mmol) de 3-(4-trifluorometilfenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 35 mg (0,227 mmol) de 2-(3-clorofenil)etanamina en 2 ml de DMF, y se calienta a 100ºC durante una noche. Se purifica el producto mediante HPLC-FI. Se obtienen 44 mg (77% d.t.) del producto.

LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,29 min.

EM (ESIpos): m/z= 503 $(M+H)^+$.

Ejemplo 161

1-[3-(4-Clorofenil)-1-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-2-ona



Se añaden a 0-5ºC durante 30 min en 4 porciones 200 mg (0,72 mmol) de 1-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-2-ona (preparación análoga al ejemplo XII) a una solución de 140 mg (0,86 mmol) de carbonildiimidazol en 1 ml de THF anhidro, y se agita durante 45 min a esta

temperatura. Se separa por filtración el precipitado obtenido, se lava con metil-*terc*-butiléter y se seca a vacío.

Rendimiento: 138 mg (52% d.t.) de sólido.

Mediante concentración de las aguas madre y cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1), se obtienen otros 114 mg (43% d.t.) de producto.

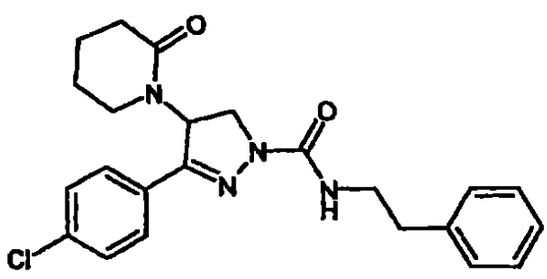
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 1,80 min.

EM (ESIpos): m/z= 372 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

Ejemplo 162

3-(4-Clorofenil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-*N*-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida



Se añaden a temperatura ambiente 13 mg (0,11 mmol) de fenetilamina a una solución de 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 161 en 0,5 ml de THF, y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se reparte entre 50 ml cada uno de acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio que contiene 1 ml de ácido acético 1 M, se lava la fase orgánica de nuevo con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de

sodio y se concentra a vacío.

Rendimiento: 46 mg (89% d.t.)

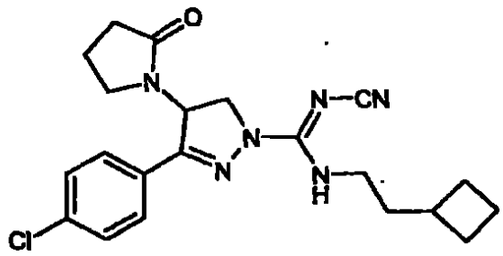
LC-EM (procedimiento 13): T_R= 2,52 min.

EM (ESIpos): m/z= 425 $(M+H)^+$.

RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 4,0 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,52.

Ejemplo 163

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-(2-ciclobutiletil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



Se añaden 0,28 ml (2,02 mmol) de trietilamina a una solución de 274 mg (0,67 mmol) de 3-(4-clorofenil)-*N*-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidoato de fenilo y 100 mg (1,01 mmol) de 2-ciclobutiletilamina en 3 ml de DMF, y se agita la mezcla a 70ºC durante 24 h. A continuación, se concentra la solución a vacío, se mezcla con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 79 mg (28% d.t.) del producto.

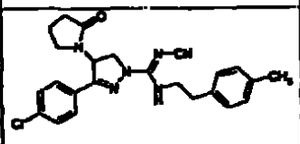
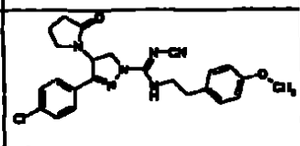
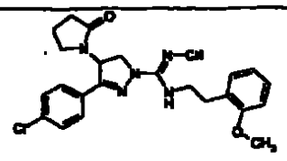
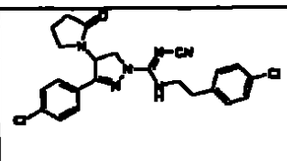
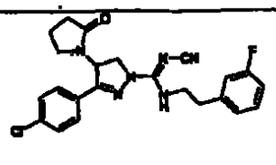
LC-EM (procedimiento 14): T_R= 2,43 min.

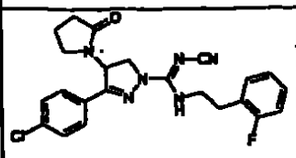
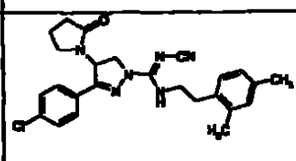
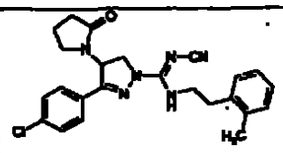
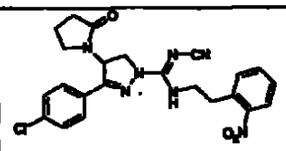
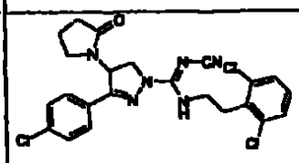
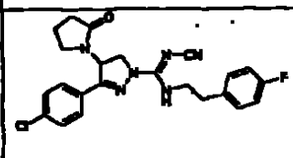
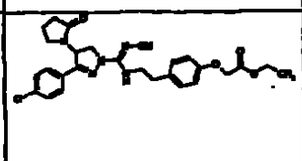
EM (ESIpos): m/z= 413 $(M+H)^+$.

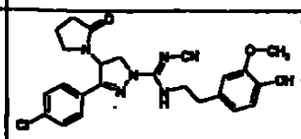
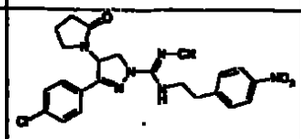
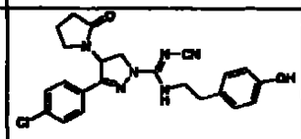
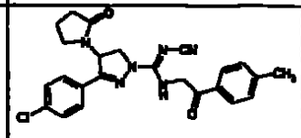
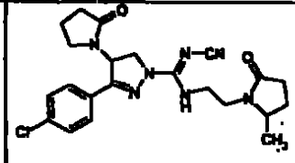
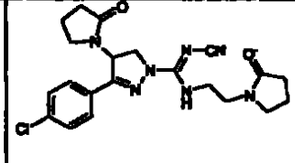
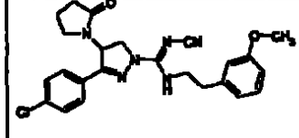
EM (ESIneg): m/z= 411 $(M+H)^+$.

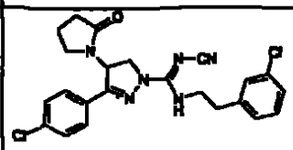
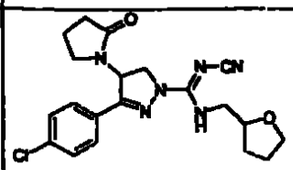
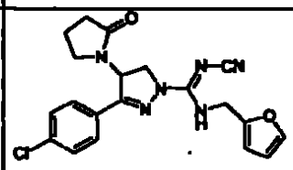
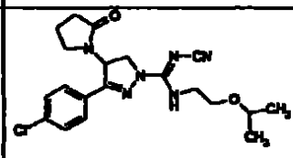
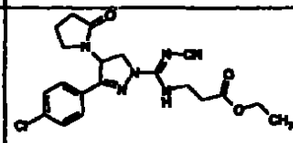
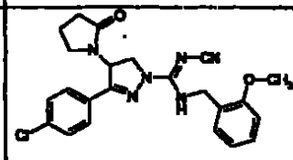
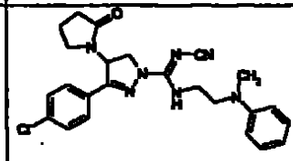
RMN-1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,55-1,98 (m, 9H), 1,98-2,1 (m, 2H), 2,12-2,38 (m, 3H), 2,75 (dt, 1H), 3,25-3,4 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 2H), 6,0 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,9 (t, 1H).

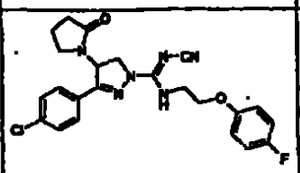
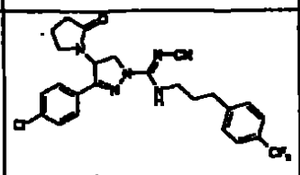
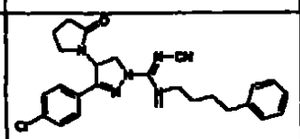
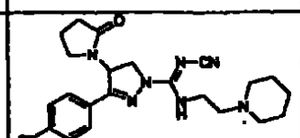
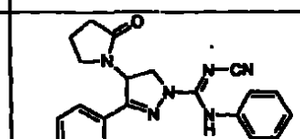
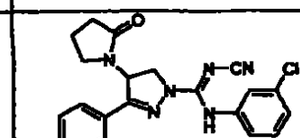
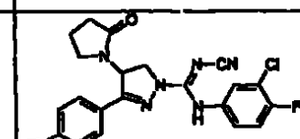
Análogamente a los ejemplos descritos a continuación, se preparan los compuestos de los ejemplos 164 a 404.

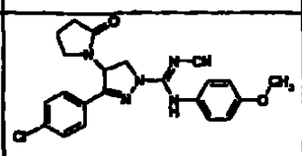
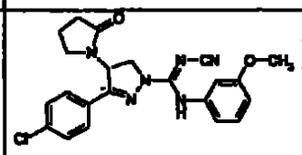
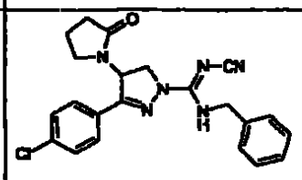
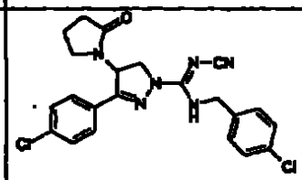
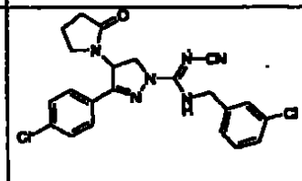
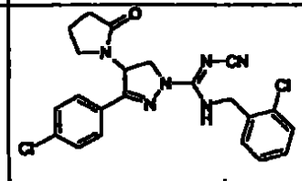
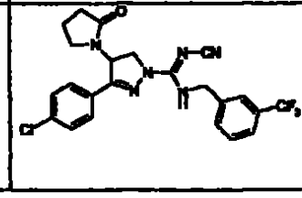
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
164		449	2,43	14
165		465	2,29	14
166		465	2,54	14
167		469	2,45	14
168		453	2,48	15

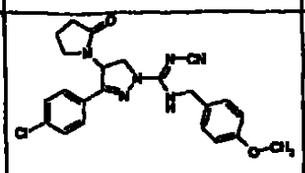
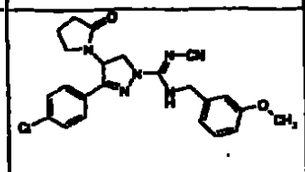
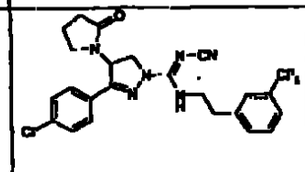
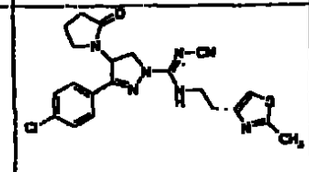
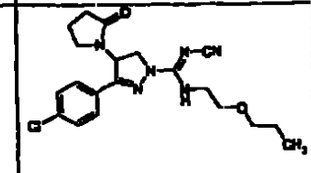
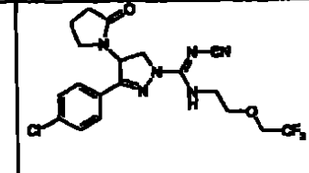
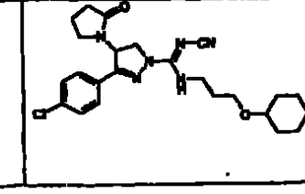
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
169		453	2,32	14
170		463	2,7	15
171		449	2,59	13
172		480	2,43	13
173		503	2,69	13
174		453	2,5	13
175		537	2,42	13

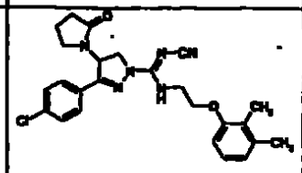
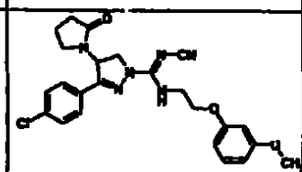
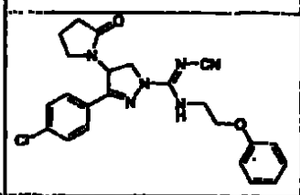
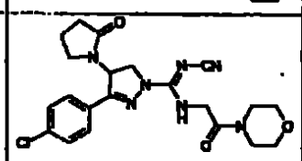
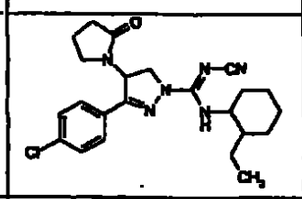
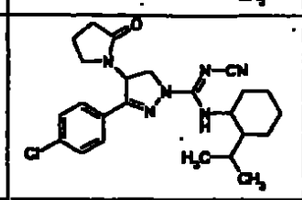
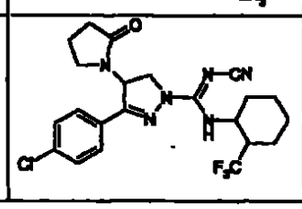
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
176		481	2,17	13
177		480	2,44	13
178		451	2,15	13
179		463	2,3	13
180		456	1,97	13
181		442	1,84	13
182		465	2,3	14

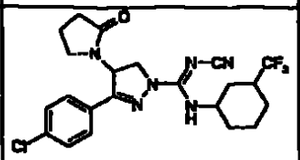
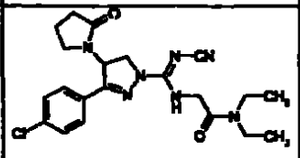
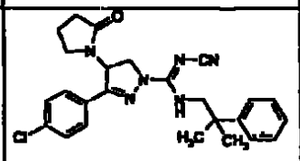
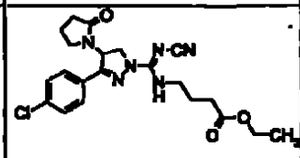
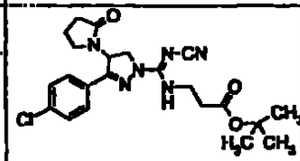
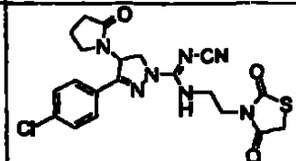
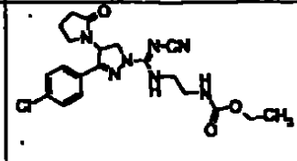
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
183		469	2,43	13
184		415	2,06	13
185		411	2,18	13
186		417	2,29	13
187		431	2,0	14
188		451	2,46	13
189		464	2,5	13

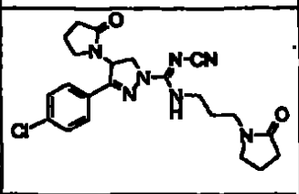
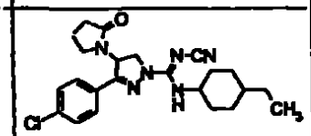
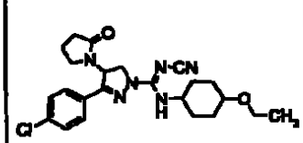
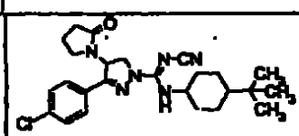
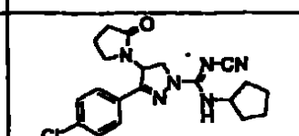
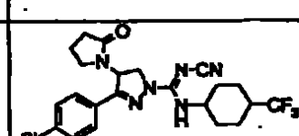
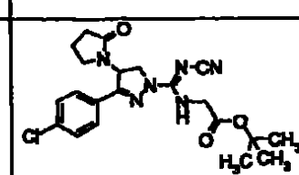
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
190		469	2,42	13
191		517	2,7	13
192		463	2,63	13
193		442	1,67	13
194		407	2,09	14
195		441	2,41	13
196		459	2,42	13

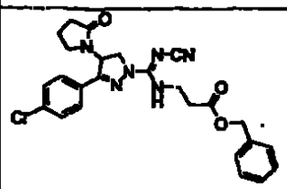
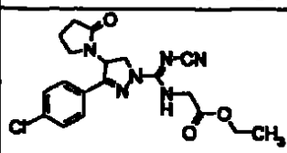
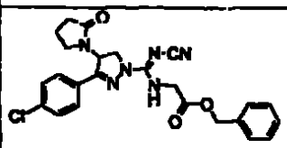
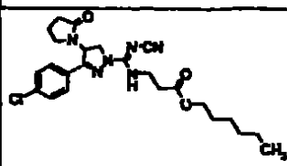
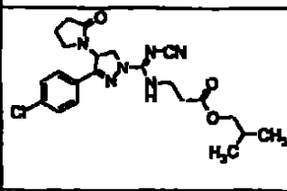
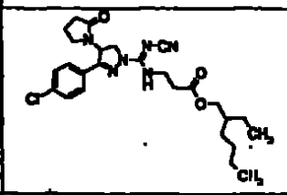
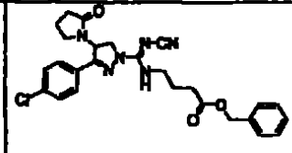
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
197		437	2,22	13
198		437	2,13	14
199		421	2,22	14
200		455	2,47	14
201		455	2,46	13
202		455	2,45	13
203		489	2,52	13

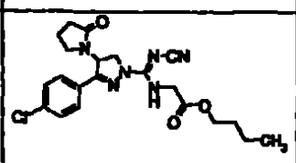
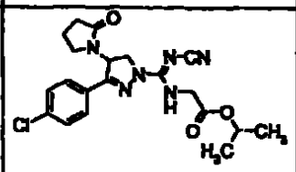
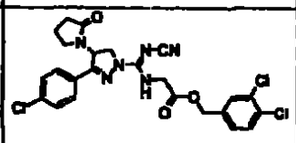
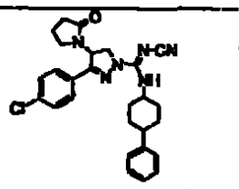
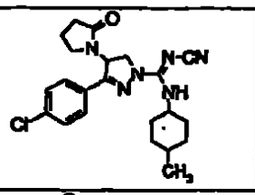
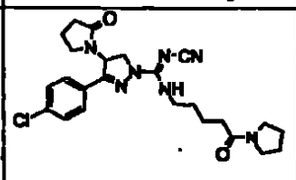
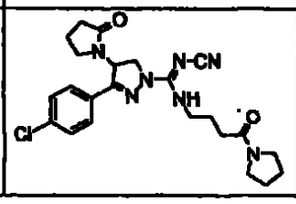
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
204		451	2,32	13
205		451	2,33	13
206		503	2,48	14
207		456	2,12	13
208		417	2,17	14
209		457	2,3	13
210		471	2,66	13

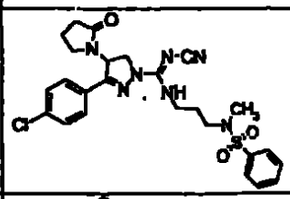
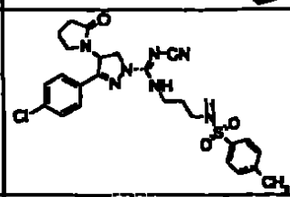
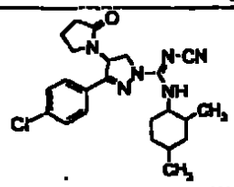
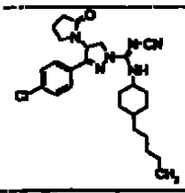
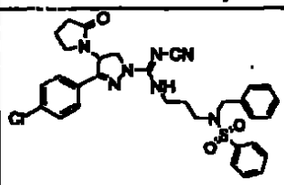
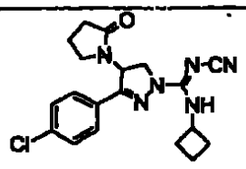
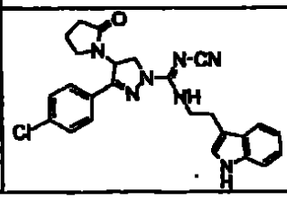
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
211		479	2,67	13
212		481	2,3	13
213		451	2,44	13
214		458	1,87	13
215		441	3,16	13
216		455	2,71	14
217		481	3,06	13

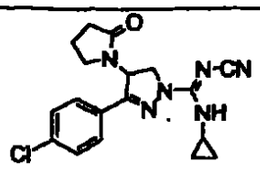
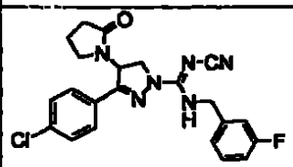
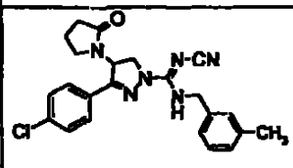
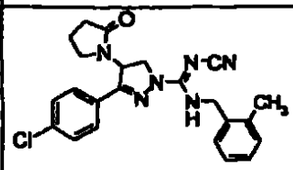
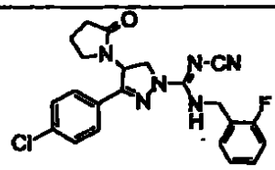
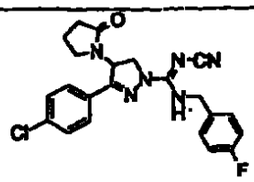
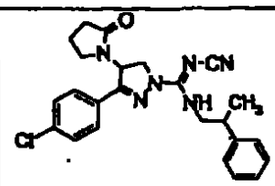
Ejemplo	Estructura	m/z $(M+H)^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
218		481	2,65	13
219		444	2,15	15
220		463	2,48	14
221		445	2,02	14
222		459	2,45	15
223		474	1,79	14
224		446	2,06	15

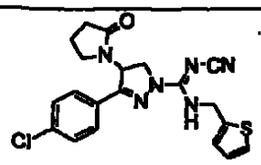
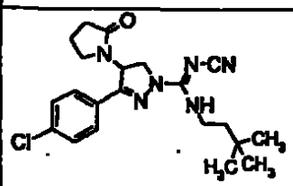
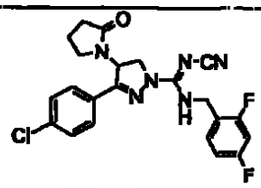
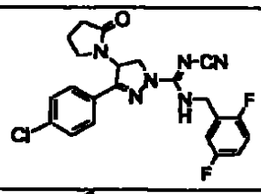
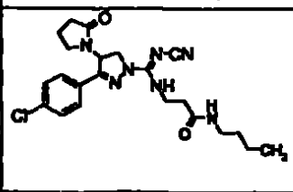
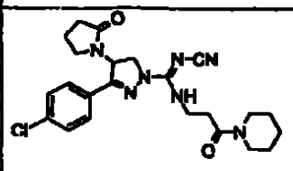
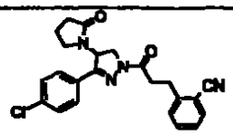
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
225		456	1,69	14
226		441	2,81	13
227		457	2,33	13
228		469	2,85	14
229		399	2,2	14
230		481	2,38	14
231		445	2,38	15

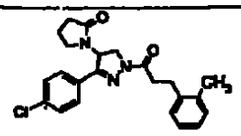
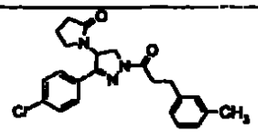
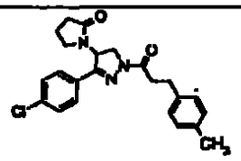
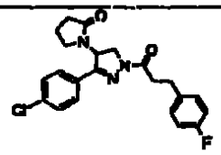
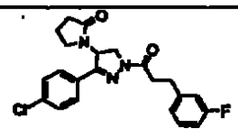
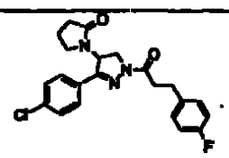
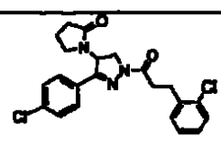
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
232		493	2,23	14
233		417	1,88	14
234		479	2,17	14
235		487	2,53	14
236		459	2,23	14
237		515	2,77	14
238		507	2,29	14

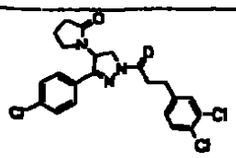
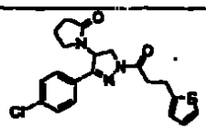
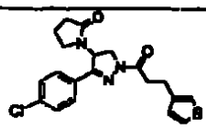
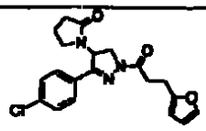
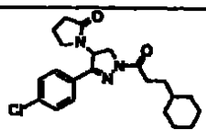
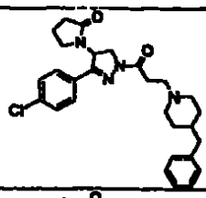
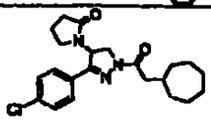
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
239		445	2,37	13
240		431	2,01	14
241		547	2,43	14
242		489	2,69	14
243		427	2,69	13
244		484	2,10	15
245		470	2,04	15

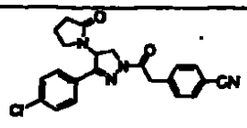
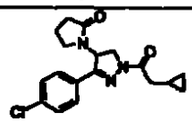
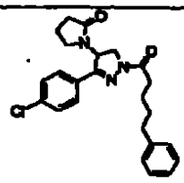
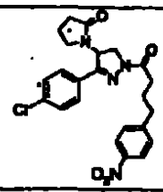
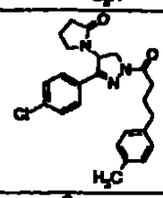
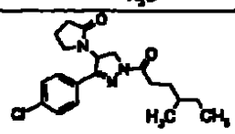
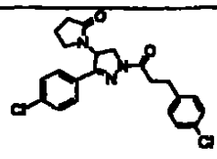
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
246		542	2,39	13
247		542	2,32	13
248		441	2,94	16
249		483	3,12	14
250		618	2,58	14
251		385	2,17	14
252		474	2,51	13

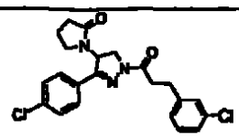
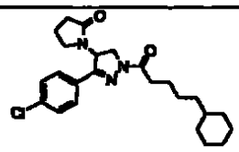
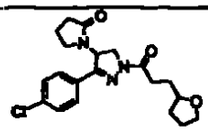
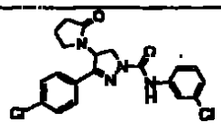
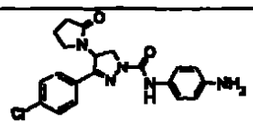
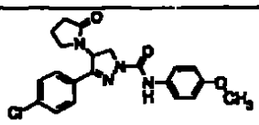
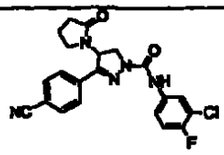
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
253		371	2,18	13
254		439	2,26	14
255		435	2,35	14
256		435	2,58	13
257		439	2,25	14
258		439	2,26	14
259		449	2,43	14

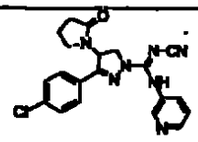
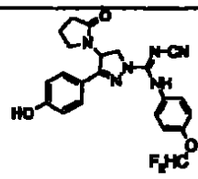
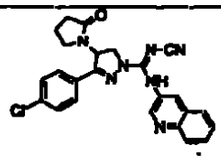
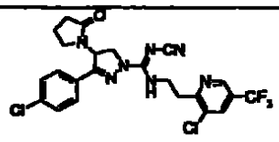
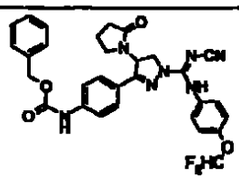
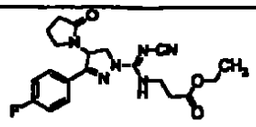
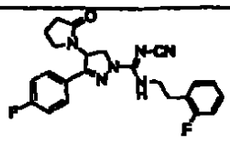
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
260		427	2,18	14
261		415	2,48	14
262		457	2,30	14
263		457	2,27	14
264		459	1,89	4
265		471	1,92	4
266		421	2,48	13

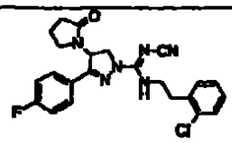
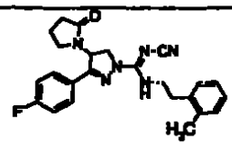
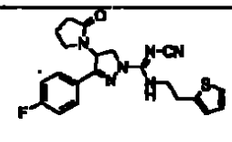
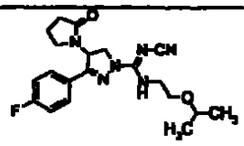
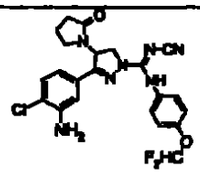
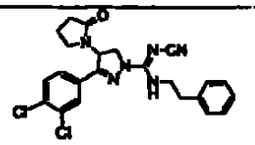
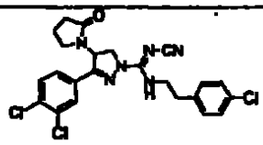
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
267		410	2,74	13
268		410	2,76	13
269		410	2,77	13
270		414	2,65	13
271		414	2,64	13
272		414	2,63	13
273		430	2,80	13

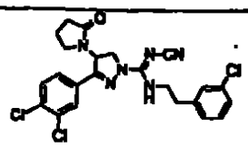
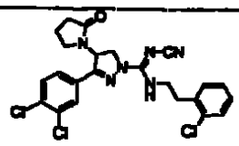
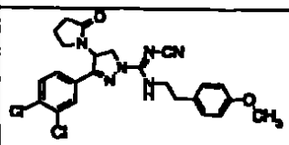
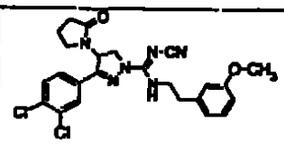
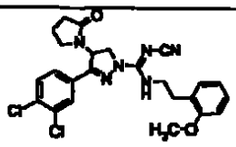
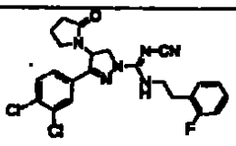
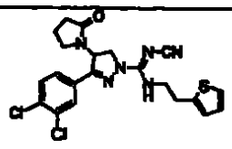
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
274		463	2,93	13
275		402	2,58	13
276		402	2,56	13
277		386	2,28	13
278		402	3,10	13
279		493	1,84	13
280		402	3,05	13

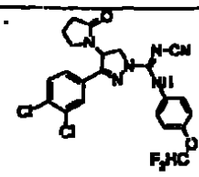
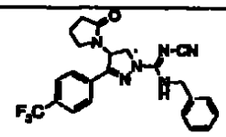
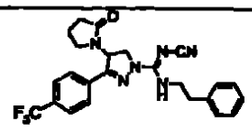
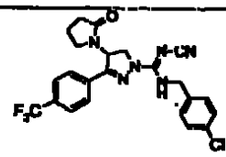
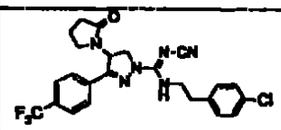
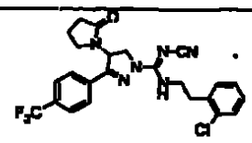
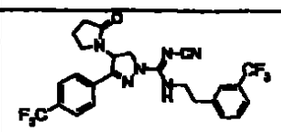
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
281		407	2,38	13
282		346	2,39	13
283		424	2,88	13
284		455	2,65	13
285		424	2,90	13
286		376	2,68	13
287		430	2,60	14

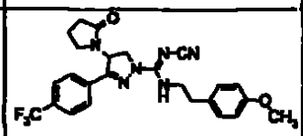
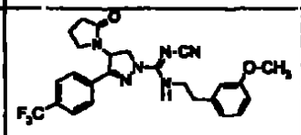
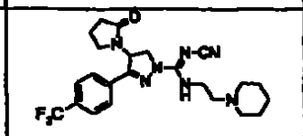
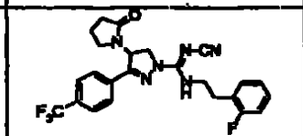
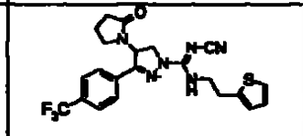
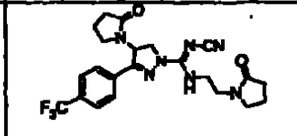
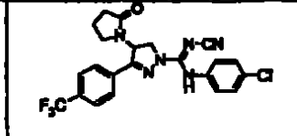
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
288		430	2.69	13.
289		430	3.23	14
290		390	2.18	13
291		417	2.70	13
292		398	1.55	13
293		413	2.35	13
294		426	2.29	14

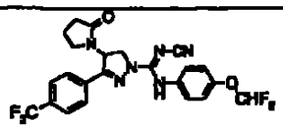
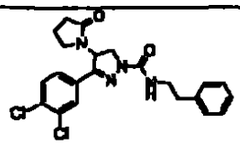
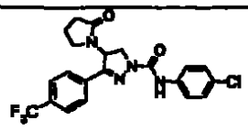
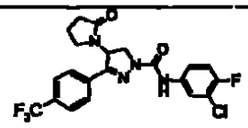
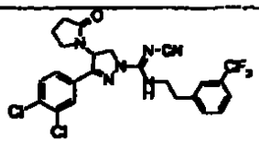
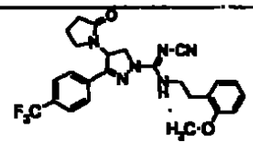
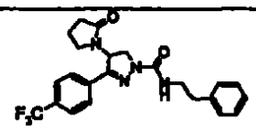
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]$^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
295		408	1,63	14
296		455	1,98	13
297		458	2,14	13
298		538	2,24	4
299		588	2,30	14
300		415	1,85	4
301		437	2,07	4

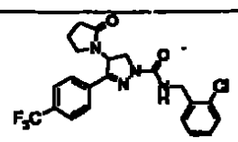
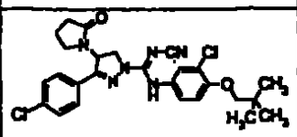
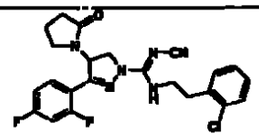
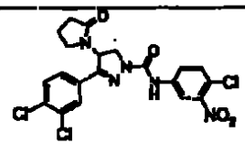
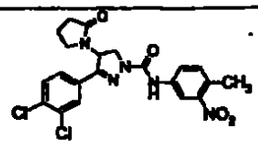
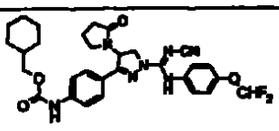
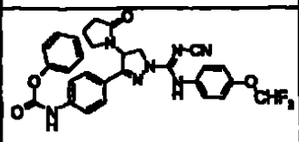
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
302		453	2,16	4
303		433	2,14	4
304		425	2,03	4
305		401	1,91	4
306		488	2,07	14
307		469	2,28	4
308		503	2,36	4

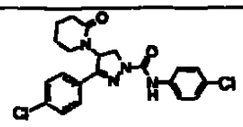
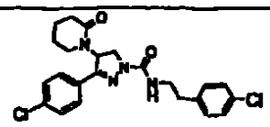
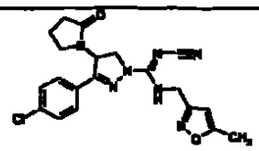
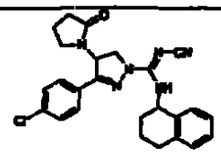
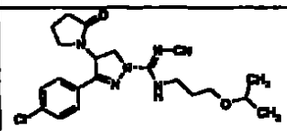
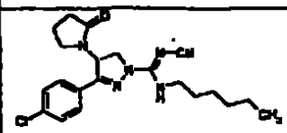
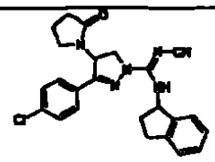
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
309		503	2,35	4
310		503	2,36	4
311		499	2,23	4
312		499	2,27	4
313		499	2,31	4
314		487	2,27	4
315		475	2,24	4

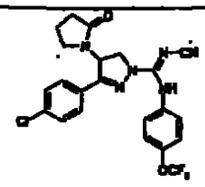
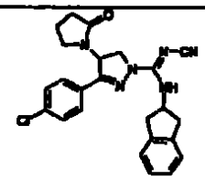
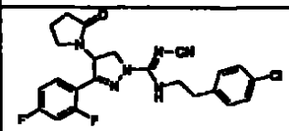
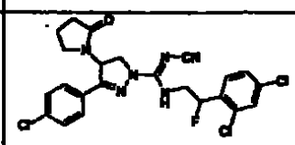
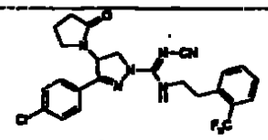
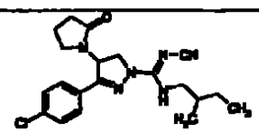
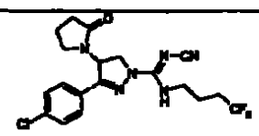
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]$^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
316		507	2,18	4
317		455	2,12	4
318		469	2,19	4
319		499	2,23	4
320		503	2,29	4
321		503	2,28	4
322		537	2,29	4

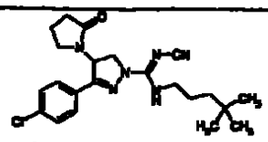
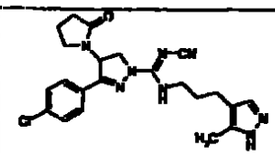
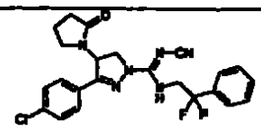
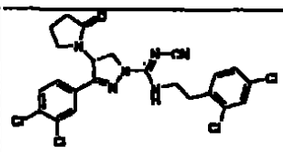
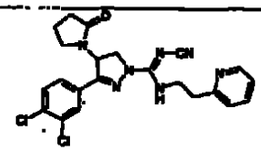
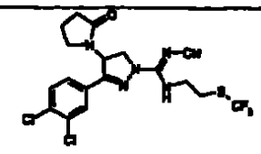
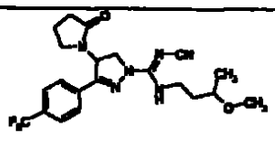
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
323		499	2,18	4
324		499	2,19	4
325		476	1,38	4
326		487	2,19	4
327		475	2,14	4
328		476	1,78	4
329		475	2,18	4

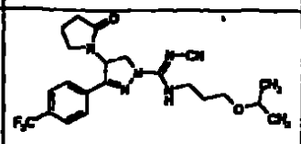
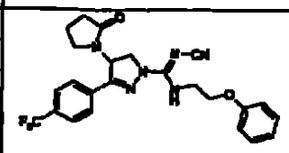
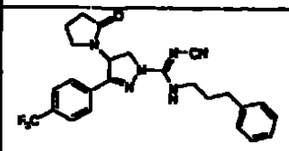
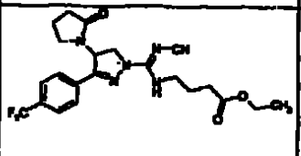
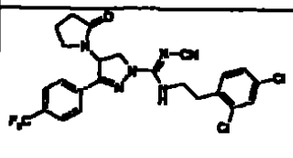
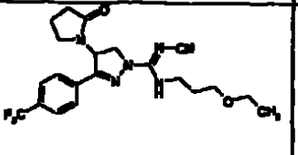
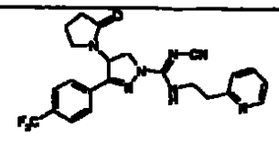
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
330		507	2,13	4
331		445	2,30	4
332		451	2,34	4
333		469	2,57	14
334		537	2,60	14
335		499	2,21	4
336		445	2,38	14

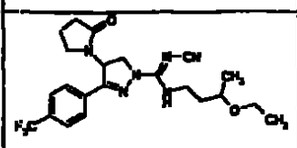
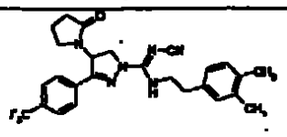
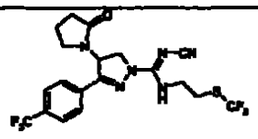
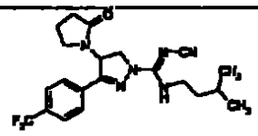
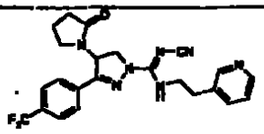
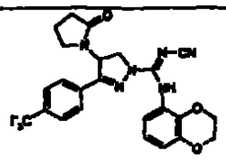
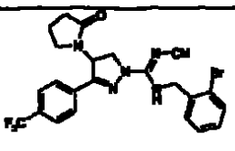
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR (min)	Procedimiento LC-EM
337		465	2,45	14
338		527	2,44	4
339		471	2,44	13
340		496	2,42	4
341		476	2,39	4
342		594	2,34	4
343		574	2,09	4

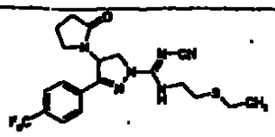
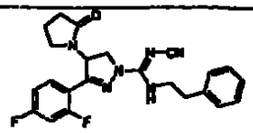
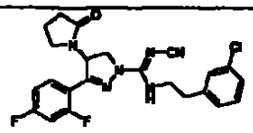
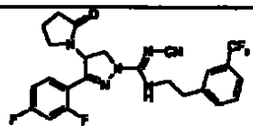
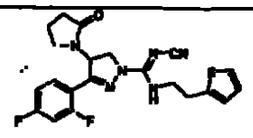
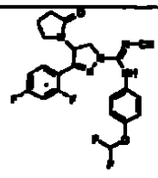
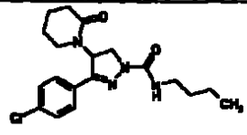
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR (min)	Procedimiento LC-EM
344		431	2,79	15
345		459	2,77	15
346		425	2,14	13
347		461	2,67	13
348		431	2,35	13
349		429	2,83	13
350		447	2,62	13

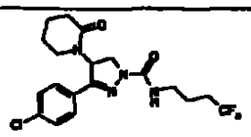
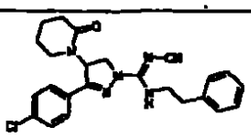
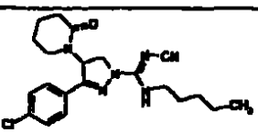
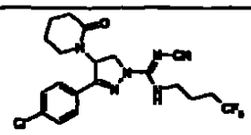
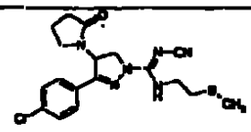
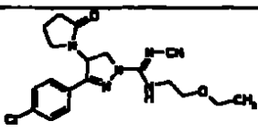
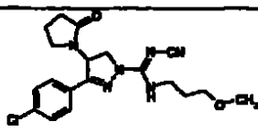
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
351		491	2,58	13
352		447	2,39	14
353		471	2,32	14
354		521	2,53	14
355		503	2,49	14
356		401	2,33	14
357		441	2,20	14

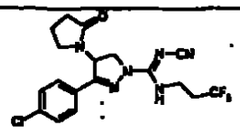
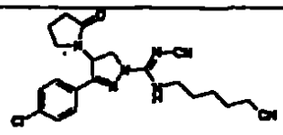
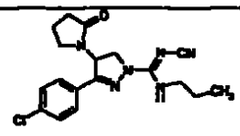
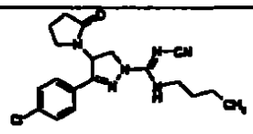
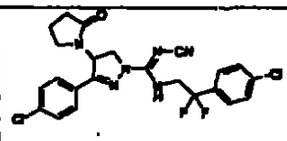
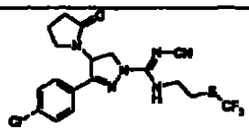
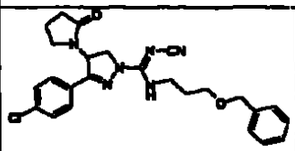
Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
358		429	2,58	14
359		452	1,76	14
360		471	2,47	15
361		539	2,75	14
362		471	1,65	14
363		494	2,4	14
364		451	2,04	4

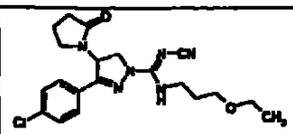
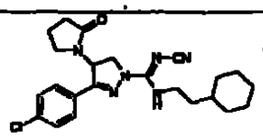
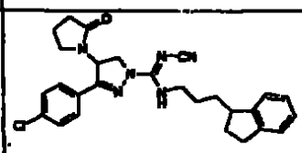
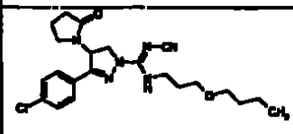
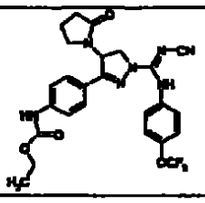
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
365		465	2,11	4
366		485	2,16	4
367		483	2,25	4
368		479	2,02	4
369		538	2,34	4
370		451	2,05	4
371		470	1,5	4

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
372		465	2,12	4
373		497	2,32	4
374		493	2,13	4
375		435	2,24	4
376		470	1,46	4
377		499	2,05	4
378		534	2,2	4

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
379		453	2,08	4
380		437	2,04	4
381		471	2,14	4
382		505	2,16	4
383		443	1,99	4
384		475	1,98	4
385		377	2,53	15

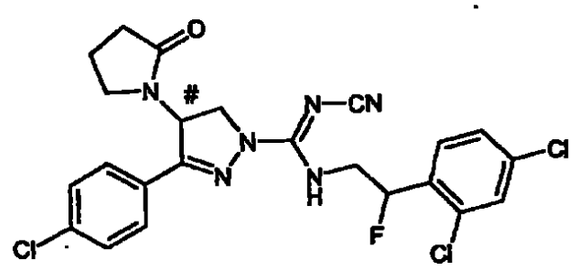
Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
386		431	2,29	14
387		449	2,57	15
388		415	2,45	14
389		454	2,28	14
390		405	2,22	13
391		403	2,15	13
392		403	2,12	13

Ejemplo	Estructura	m/z [M+H]+	TR [min]	Procedimiento LC-EM
393		427	2,30	13
394		426	2,19	13
395		373	2,24	13
396		387	2,39	13
397		505	2,44	14
398		459	2,45	13
399		479	2,55	13

Ejemplo	Estructura	m/z $[M+H]^+$	TR [min]	Procedimiento LC-EM
400		417	2,05	14
401		441	2,87	14
402		489	2,84	15
403		445	2,55	15
404		526	1,98	4

Ejemplo 405

3-(4-Clorofenil)-*N'*-ciano-*N*-[2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetil]-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida



La separación enantiomérica del ejemplo 354 según el procedimiento 17 proporciona el compuesto del título en forma del enantiómero 2 (>98% e.e.).

HPLC (procedimiento 17): T_R= 5,90 min (segunda fracción).

B) **Evaluación de la eficacia fisiológica**

Abreviaturas:

DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
SFB	suero fetal bovino
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico

La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede mostrars en los siguientes sistemas de ensayo:

Ensayos *in vitro*

a) **Ensayo *in vitro* funcional celular**

La identificación de agonistas del receptor activado de proteasa 1 humano (PAR 1), así como la cuantificación de la eficacia de las sustancias aquí descritas, se realiza con ayuda de una línea celular recombinante. La célula deriva originalmente de una célula renal embrionaria humana (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE.UU.). La línea celular de ensayo expresa constitutivamente una forma modificada de la fotoproteína sensible al calcio acuorina, que después de reconstitución con el

cofactor coelenterazina con elevaciones de la concentración de calcio libre en el compartimento mitocondrial interno, emite luz (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T; Nature 1992, 358, 325-327). Adicionalmente, la célula expresa establemente el receptor PAR-1 humano endógeno así como el receptor P2Y2 purinérgico endógeno. Las células de ensayo de PAR1 resultantes reaccionan a la estimulación del receptor endógeno PAR1 o P2Y2 con una liberación intracelular de iones calcio, que puede cuantificarse mediante la luminiscencia de acuorina resultante con un luminómetro adecuado (Milligan G, Marshall F, Rees S., Trends in Pharmacological Sciences 1996, 17, 235-237).

Para el ensayo de la especificidad de sustancia, se compara su actividad después de la activación del receptor PAR1 endógeno con la actividad después de la activación del receptor P2Y2 purinérgico endógeno, que usa la misma ruta de señal intracelular.

Desarrollo del ensayo: Se siembran las células 2 días (48 horas) antes del ensayo en medio de cultivo (DMEM F12, completado con 10% de FCS, glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, gentamicina 0,1 mg/ml, bicarbonato de sodio al 0,15%; nº de cat. BioWhittaker BE04-687Q; B-4800 Verviers, Bélgica) en placas de microvaloración de 384 pocillos, y se mantienen en un incubador celular (96% de humedad del aire, 5% v/v de CO_2, 37ºC). El día del ensayo, se cambia el medio de cultivo por una solución de Tyrode (en mM: NaCl 140, KCl 5, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 2, glucosa 20, HEPES 20) que contiene adicionalmente el cofactor coelenterazina (25 µM) y glutation (4 mM), y a continuación se incuba la microplaca durante otras 3-4 horas. Después, se pipetean las sustancias de ensayo a la placa de microvaloración y, 5 minutos después de la transferencia de las sustancias de ensayo a los pocillos de la

placa de microvaloración, se transfiere la placa al luminómetro, se añade una concentración de agonista de PAR-1 que corresponde a la CE_{50}, y se mide inmediatamente la señal luminosa resultante en el luminómetro. Para diferenciar el efecto de sustancia antagonista de un efecto tóxico, se activa inmediatamente a continuación el receptor purinérgico endógeno con agonista (ATP, concentración final 10 µM) y se mide la señal luminosa resultante. Los resultados se muestran en la Tabla A:

Tabla A:

Nº Ej.	CI_{50} [nM]
41	2,2
79	3
102	15
119	220
132	4,1

b) Agregación de trombocitos

Para la determinación de la agregación de trombocitos, se usa sangre de sujetos sanos de ambos sexos que no hayan recibido durante los últimos diez días ninguna medicación que influya sobre la agregación de trombocitos. La sangre se recoge en tubos Monovet (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, se centrifuga la sangre completa con citrato a 2.500 rpm durante 20 min a 4ºC.

Para las medidas de agregación, se incuban alícuotas del plasma rico en plaquetas con concentraciones crecientes de sustancia de ensayo durante 10 min a 37ºC. A continuación, se determina la agregación mediante la adición de

un agonista de receptor de trombina (SFLLRN) disuelto en un agregómetro y mediante el procedimiento turbidimétrico de Born (Born, GVR, Cross MJ, "The Aggregation of Blood Platelets", J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37°C. Se determinan individualmente para cada donante las concentraciones de SFLLRN que conducen a la máxima agregación.

Para el cálculo del efecto inhibidor, se determina el aumento de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) durante 5 minutos tras la adición del agonista en presencia y ausencia de sustancia de ensayo, y se calcula la inhibición. A partir de las curvas de inhibición, se calculan las concentraciones que inhiben la agregación un 50%.

c) Estimulación de trombocitos lavados y análisis en FACS (clasificador celular asociado a fluorescencia)

Aislamiento de trombocitos lavados:

Se obtiene sangre completa humana mediante punción venosa de donantes voluntarios y se transfiere a tubos Monovet (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que contienen como anticoagulante citrato de sodio (1 parte de citrato de sodio al 3,8% + 9 partes de sangre completa). Los tubos Monovet se centrifugan a 900 rpm y a 4°C durante un intervalo de 20 minutos (Heraeus Instruments, Alemania; Megafuge 1.0RS). Se extrae cuidadosamente el plasma rico en plaquetas y se transfiere a un tubito Falcon de 50 ml. Se mezcla entonces el plasma con tampón ACD (citrato de sodio 44 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM). El volumen de tampón ACD corresponde a un cuarto del volumen de plasma. Mediante una centrifugación de 10 minutos a 2.500 rpm y a 4°C, sedimentan los trombocitos. Después, se separa por decantación cuidadosamente el sobrenadante y se desecha. Se resuspenden

cuidadosamente en primer lugar los trombocitos sedimentados en un mililitro de tampón de lavado (cloruro de sodio 113 mM, hidrogenofosfato de disodio 4 mM, dihidrogenofosfato de sodio 24 mM, cloruro de potasio 4 mM, ácido etilenglicolbis-(2-aminoetil)-*N,N,N',N'*-tetraacético 0,2 mM, 0,1% de glucosa), y después se rellena con tampón de lavado a un volumen que corresponde a la cantidad de plasma. Se lleva a cabo el proceso de lavado una segunda vez. Después de que los trombocitos precipiten mediante una nueva centrifugación de 10 minutos a 2.500 rpm y a 4°C, se resuspenden cuidadosamente en 1 mililitro de tampón de incubación (cloruro de sodio 134 mM, hidrogenocarbonato de sodio 12 mM, cloruro de potasio 2,9 mM, dihidrogenocarbonato de sodio 0,34 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM, cloruro de calcio 2 mM y cloruro de magnesio 2 mM), y se ajusta con tampón de incubación a una concentración de 300.000 trombocitos por µl.

Coloración FACS y estimulación de los trombocitos humanos con α-trombina humana en presencia o ausencia de un antagonista de PAR-1:

Se preincuba la suspensión de trombocitos con la sustancia a ensayar o bien el correspondiente disolvente durante 10 minutos a 37°C (Eppendorf, Alemania; Thermomixer Comfort). Se desencadena la activación de trombocitos mediante la adición del agonista (0,5 µM o bien 1 µM de α-trombina; Kordia, Holanda, 3281 unidades NIH/mg; o 30 µg/ml de péptido activador de receptor de trombina (TRAP6); Bachem, Suiza) a 37°C y con agitación de 500 rpm. En los momentos a 0, 1, 2,5, 5, 10 y 15 minutos, se recoge respectivamente una alícuota de 50 µl y se transfiere a un mililitro de solución CellFix™ concentrada uan vez (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Para la fijación de las células, se incuban durante 30

minutos a 4ºC en la oscuridad. Mediante una centrifugación de 10 minutos a 600 g y a 4ºC, precipitan los trombocitos. Se desecha el sobrenadante y se resuspenden los trombocitos en 400 µl de CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Se transfiere una alícuota de 100 µl a un nuevo tubito de FACS. Se completan 1 µl del anticuerpo identificador de trombocitos y 1 µl del anticuerpo detector del estado de activación con CellWash™ hasta un volumen de 100 µl. Esta solución de anticuerpo se añade después a la suspensión de trombocitos y se incuba durante 20 minutos a 4ºC en la oscuridad. A continuación de la coloración, se aumenta el volumen de preparación mediante la adición de otros 400 µl de CellWash™.

Para la identificación de los trombocitos, se utiliza un anticuerpo conjugado con fluoresceína-isotiocianato que está dirigido contra la glicoproteína IIb humana (CD41) (Immunotech Coulter, Francia; nº de cat: 0649). Con ayuda del anticuerpo conjugado con ficoeritrina que está dirigido contra la glicoproteína humana P-selectina (Immunotech Coulter, Francia; nº de cat.: 1759), puede determinarse el estado de activación de los trombocitos. La P-selectina (CD62P) está localizada en los trombocitos contenidos en los gránulos α. Sin embargo, después de estimulación *in vitro* o *in vivo* se translocalizan a la membrana plasmática externa.

Medida de FACS y valoración de los datos de FACS

Se miden las muestras en el aparato FACSCalibur™ Flow Cytometry System de la compañía Becton Dickinson Immunocytometry, EE.UU, y se valoran y representan gráficamente con ayuda del software CellQuest versión 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Se determina la medida de la activación de trombocitos mediante el porcentaje de trombocitos

positivos de CD62P (eventos positivos de CD41). Se cuentan en cada muestra 10.000 eventos positivos de CD41.

Se calcula el efecto inhibidor de las sustancias a ensayar mediante la reducción de la activación de trombocitos, que se refiere a la activación por los agonistas.

Ensayo *ex vivo*

Agregación de trombocitos (conejillos de Indias)

Se tratan conejillos de Indias (cepa: Dunkin Hartley) en estado despierto o anestesiado por vía oral, intravenosa o intraperitoneal con sustancias de ensayo en la formulación adecuada. Como controles, se tratan otros conejillos de Indias de modo idéntico con el correspondiente vehículo. Después de tiempos de distinta longitud según el tipo de administración, se obtiene sangre de animales profundamente anestesiados mediante punción del corazón o de la aorta. La sangre se recoge en tubos Monovet (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que contiene como anticoagulante citrato de sodio al 3,8% (1 parte de solución de citrato + 9 partes de sangre completa). Para la obtención de plasma rico en plaquetas, se centrifuga la sangre completa con citrato a 2.500 rpm durante 20 min a 4ºC.

Se desencadena la agregación mediante la adición de un agonista de receptor de trombina (SFLLRN, 50 µg/ml) disuelto en un agregómetro, y se determina mediante el procedimiento turbidimétrico según Born (Born GVR, Cross MJ, "The Aggregation of Blood Platelets", J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37ºC.

Para la medida de la agregación, se determina el aumento de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) 5 minutos

después de añadir el agonista. Se calcula el efecto inhibidor de las sustancias de ensayo administradas a los animales tratados mediante la reducción de la agregación, referida al valor medio de los animales control.

C) **Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Las sustancias según la invención pueden transformarse del siguiente modo en preparados farmacéuticos:

Comprimidos:

Composición:

100 mg de compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido: 212 mg, diámetro: 8 mm, radio de curvatura: 12 mm. .

Preparación:

Se granula en agua la mezcla del compuesto del ejemplo 1, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP. Se mezcla el granulado después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato del comprimido véase anteriormente).

Suspensión oral:

Composición:

1.000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1.000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (compañía FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto del ejemplo 1 a la suspensión. Se realiza la adición del agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel aproximadamente 6 horas.

Solución administrable por vía intravenosa:

Composición:

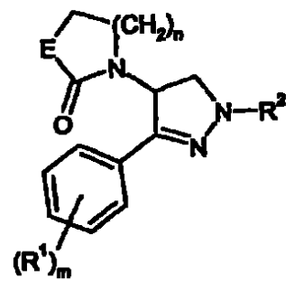
1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyecciones.

Preparación:

Se disuelven el compuesto del ejemplo 1 junto con el polietilenglicol 400 en el agua con agitación. Se esteriliza por filtración la solución (diámetro de poro 0,22 µm) y se rellena en condiciones asépticas en matraces de infusión termoesterilizados. Se cierran estos con tapones de infusión y cápsulas con reborde.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



(I),

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

m representa 0, 1, 2 ó 3,

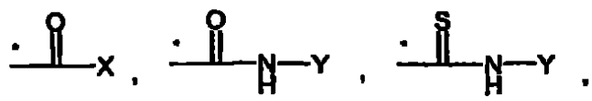
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o –NH(C=O)OR^9,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-

benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

en los que

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar

sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

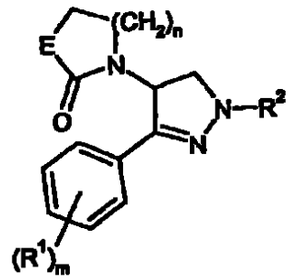
R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

2. Compuesto de fórmula



(I),

en la que

E representa metileno, NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre

m representa 0, 1, 2 ó 3,

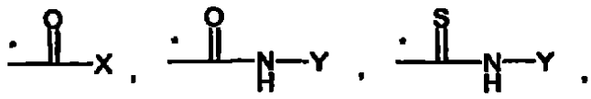
n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o $-NH(C=O)OR^9$,

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_7, arilo C_6-C_{10}, cicloalquil C_3-C_7-metilo o aril C_6-C_{10}-metilo,

R^2 representa un grupo de fórmulas





en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

en la que el alquileno puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo,

monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5 a 10 miembros, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alquiltio eventualmente sustituido con flúor, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi eventualmente sustituido con alcoxicarbonilo, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino

y alquilsulfonilo,

en los que

R^5 representa alquilo eventualmente sustituido con flúor, arilo C_6-C_{10}, bencilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilcarbonilo,

en los que arilo, bencilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^6 representa hidroxi, amino, alquilo, alquilamino, alcoxi, arilo C_6-C_{10}, benciloxi o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en los que arilo o benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, monohalogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, monohalogenometoxi,

dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, bencilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo o bencilo,

R^8 representa hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido con alquilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según la reivindicación 2

en el que

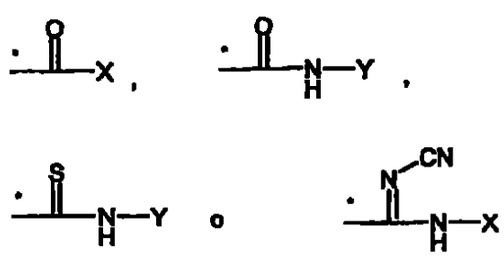
E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo o alcoxi,

R^2 representa un grupo de fórmulas



en las que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

Y representa alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^4 representa hidrógeno, 1,3-benzodioxol, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxi, amino, halógeno, ciano, nitro, oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquil C_1-C_4-amino, fenilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-carbonilo,

en los que

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor, fenilo, bencilo o alquil C_1-C_4-carbonilo,

R^6 representa alcoxi C_1-C_4,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4 o fenilcarbonilo eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según la reivindicación 2 ó 3,

en el que

E representa metileno, NH o un átomo de oxígeno,

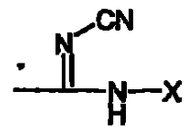
m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2 ó 3,

R^1 representa halógeno, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 o

alcoxi C_1-C_4,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa 1,3-benzodioxol, 2,2,difluoro-1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxina, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_3-C_8,

en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, ciano, trifluorometilo, -OR^5 o –NR^7R^8,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano,

oxo, triclorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

en los que

R^5 representa alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^8 representa alquilo C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

5. Compuestos según una de las reivindicaciones 2 a 4,

en los que

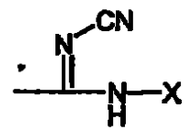
E representa metileno,

m representa 1

m representa 1,

R^1 representa halógeno,

R^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al anillo de pirazolina,

X representa R^3 o alquileno C_1-C_6-R^4,

R^3 representa fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o cicloalquilo C_5-C_8,

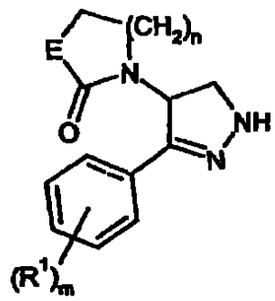
en los que fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

R^4 representa hidrógeno, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cicloalquilo C_5-C_8 o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

en los que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, ciano, triclorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula



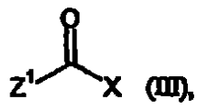
(II),

en la que

R^1, E, m y n presentan el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[A] con compuestos de fórmula



(III),

en la que

X presenta el significado dado en la reivindicación 2 y

Z^1 representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o hidroxi,

o bien

[B] con compuestos de fórmula

Y-NCO (IV),

en la que

Y presenta el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[C] con compuestos de fórmula

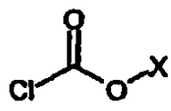
Y-NCS (V),

en la que

Y presenta el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[D] con compuestos de fórmula


(VI),

en la que

X presenta el significado dado en la reivindicación 2,

o bien

[E] en dos etapas, en primer lugar con cianocarboimidato de difenilo y a continuación con compuestos de fórmula

$$X\text{-}NH_2 \qquad (VII),$$

en la que

X tiene el significado dado en la reivindicación 2.

7. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 2 a 4, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

8. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias.

9. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

10. Procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con otro principio activo.

12. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4155 A61P9/00 C07D403/04 C07D409/14 C07D405/14
C07D401/14 C07D413/04 C07D417/04 C07D403/14 C07D401/04
C07D417/14 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0.591 780 A (BAYER AG) 13 April 1994 (1994-04-13) page 27, line 26 - line 39; claim 1; examples 1,3-8; table 1	1,11,12
A	EP 0 532 918 A (BAYER AG) 24 March 1993 (1993-03-24) cited in the application	2
X	page 15, line 8 - page 17, line 7; claim 1; examples 52,67-69,71,76	11,12
A	WO 93/24463 A (BAYER AG ; KANELLAKOPULOS JOHANNES (DE); FUCHS RAINER (DE); ERDELEN CH) 9 December 1993 (1993-12-09) cited in the application	2
X	page 21, line 5 - page 27, line 35; claim 1	11,12

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 September 2004	28/09/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 466 408 A (ROHM & HAAS) 15 January 1992 (1992-01-15) cited in the application	2
X	page 55, line 20 - page 57, line 55; claim 1; table I	11,12
A	EP 0 529 451 A (BAYER AG) 3 March 1993 (1993-03-03)	2
X	page 28, line 54 - page 30, line 35; claim 1	11,12
A	AHN H-S ET AL: "NONPEPTIDE THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 26, no. 11, 2001, pages 1065-1085, XP002952319 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/007227

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/007227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0591780 A	13-04-1994	DE 4233713 A1	14-04-1994
		EP 0591780 A1	13-04-1994
		JP 6220051 A	09-08-1994
EP 0532918 A	24-03-1993	DE 4217862 A1	04-03-1993
		AU 657151 B2	02-03-1995
		AU 2129092 A	04-03-1993
		AU 657344 B2	09-03-1995
		AU 2129192 A	04-03-1993
		BR 9203347 A	06-04-1993
		BR 9203366 A	30-03-1993
		DE 4217863 A1	04-03-1993
		EP 0532918 A1	24-03-1993
		EP 0529451 A1	03-03-1993
		JP 5208960 A	20-08-1993
		JP 5213891 A	24-08-1993
		MX 9204841 A1	01-04-1993
		MX 9204843 A1	01-04-1993
		TR 26505 A	15-03-1995
		US 5525622 A	11-06-1996
		ZA 9206480 A	04-03-1993
		ZA 9206481 A	04-03-1993
WO 9324463 A	09-12-1993	DE 4217864 A1	02-12-1993
		AU 4313193 A	30-12-1993
		WO 9324463 A1	09-12-1993
EP 0466408 A	15-01-1992	AT 188690 T	15-01-2000
		AU 652762 B2	08-09-1994
		AU 8031391 A	16-01-1992
		AU 680315 B2	24-07-1997
		AU 8032394 A	13-04-1995
		BR 9102980 A	11-02-1992
		CA 2046420 A1	14-01-1992
		DE 69131899 D1	17-02-2000
		DE 69131899 T2	17-08-2000
		EP 0466408 A1	15-01-1992
		ES 2143459 T3	16-05-2000
		HU 58702 A2	30-03-1992
		IE 912449 A1	15-01-1992
		JP 3321186 B2	03-09-2002
		JP 6080642 A	22-03-1994
		MX 9100174 A1	05-06-1992
		NZ 238908 A	25-02-1994
		PT 98313 A ,B	29-05-1992
		US 5798311 A	25-08-1998
		ZA 9105394 A	25-03-1992
EP 0529451 A	03-03-1993	DE 4217863 A1	04-03-1993
		AU 657151 B2	02-03-1995
		AU 2129092 A	04-03-1993
		AU 657344 B2	09-03-1995
		AU 2129192 A	04-03-1993
		BR 9203347 A	06-04-1993
		BR 9203366 A	30-03-1993
		DE 4217862 A1	04-03-1993
		EP 0532918 A1	24-03-1993
		EP 0529451 A1	03-03-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/007227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0529451 A		JP 5208960 A	20-08-1993
		JP 5213891 A	24-08-1993
		MX 9204841 A1	01-04-1993
		MX 9204843 A1	01-04-1993
		TR 26505 A	15-03-1995
		US 5525622 A	11-06-1996
		ZA 9206480 A	04-03-1993
		ZA 9206481 A	04-03-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4155 A61P9/00 C07D403/04 C07D409/14 C07D405/14
C07D401/14 C07D413/04 C07D417/04 C07D403/14 C07D401/04
C07D417/14 C07D413/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 591 780 A (BAYER AG) 13. April 1994 (1994-04-13) Seite 27, Zeile 26 - Zeile 39; Anspruch 1; Beispiele 1,3-8; Tabelle 1	1,11,12
A	EP 0 532 918 A (BAYER AG) 24. März 1993 (1993-03-24) in der Anmeldung erwähnt	2
X	Seite 15, Zeile 8 - Seite 17, Zeile 7; Anspruch 1; Beispiele 52,67-69,71,76	11,12
A	WO 93/24463 A (BAYER AG ; KANELLAKOPULOS JOHANNES (DE); FUCHS RAINER (DE); ERDELEN CH) 9. Dezember 1993 (1993-12-09) in der Anmeldung erwähnt	2
X	Seite 21, Zeile 5 - Seite 27, Zeile 35; Anspruch 1	11,12

-/—

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
15. September 2004	28/09/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Seymour, L

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 466 408 A (ROHM & HAAS) 15. Januar 1992 (1992-01-15) in der Anmeldung erwähnt	2
X	Seite 55, Zeile 20 - Seite 57, Zeile 55; Anspruch 1; Tabelle I	11,12
A	EP 0 529 451 A (BAYER AG) 3. März 1993 (1993-03-03)	2
X	Seite 28, Zeile 54 - Seite 30, Zeile 35; Anspruch 1	11,12
A	AHN H-S ET AL: "NONPEPTIDE THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, Bd. 26, Nr. 11, 2001, Seiten 1065-1085, XP002952319 ISSN: 0377-8282 das ganze Dokument	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0591780	A	13-04-1994	DE	4233713 A1	14-04-1994
			EP	0591780 A1	13-04-1994
			JP	6220051 A	09-08-1994
EP 0532918	A	24-03-1993	DE	4217862 A1	04-03-1993
			AU	657151 B2	02-03-1995
			AU	2129092 A	04-03-1993
			AU	657344 B2	09-03-1995
			AU	2129192 A	04-03-1993
			BR	9203347 A	06-04-1993
			BR	9203366 A	30-03-1993
			DE	4217863 A1	04-03-1993
			EP	0532918 A1	24-03-1993
			EP	0529451 A1	03-03-1993
			JP	5208960 A	20-08-1993
			JP	5213891 A	24-08-1993
			MX	9204841 A1	01-04-1993
			MX	9204843 A1	01-04-1993
			TR	26505 A	15-03-1995
			US	5525622 A	11-06-1996
			ZA	9206480 A	04-03-1993
			ZA	9206481 A	04-03-1993
WO 9324463	A	09-12-1993	DE	4217864 A1	02-12-1993
			AU	4313193 A	30-12-1993
			WO	9324463 A1	09-12-1993
EP 0466408	A	15-01-1992	AT	188690 T	15-01-2000
			AU	652762 B2	08-09-1994
			AU	8031391 A	16-01-1992
			AU	680315 B2	24-07-1997
			AU	8032394 A	13-04-1995
			BR	9102980 A	11-02-1992
			CA	2046420 A1	14-01-1992
			DE	69131899 D1	17-02-2000
			DE	69131899 T2	17-08-2000
			EP	0466408 A1	15-01-1992
			ES	2143459 T3	16-05-2000
			HU	58702 A2	30-03-1992
			IE	912449 A1	15-01-1992
			JP	3321186 B2	03-09-2002
			JP	6080642 A	22-03-1994
			MX	9100174 A1	05-06-1992
			NZ	238908 A	25-02-1994
			PT	98313 A ,B	29-05-1992
			US	5798311 A	25-08-1998
			ZA	9105394 A	25-03-1992
EP 0529451	A	03-03-1993	DE	4217863 A1	04-03-1993
			AU	657151 B2	02-03-1995
			AU	2129092 A	04-03-1993
			AU	657344 B2	09-03-1995
			AU	2129192 A	04-03-1993
			BR	9203347 A	06-04-1993
			BR	9203366 A	30-03-1993
			DE	4217862 A1	04-03-1993
			EP	0532918 A1	24-03-1993
			EP	0529451 A1	03-03-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0529451 A		JP 5208960 A	20-08-1993
		JP 5213891 A	24-08-1993
		MX 9204841 A1	01-04-1993
		MX 9204843 A1	01-04-1993
		TR 26505 A	15-03-1995
		US 5525622 A	11-06-1996
		ZA 9206480 A	04-03-1993
		ZA 9206481 A	04-03-1993

EXTRACCIÓN FOLIO 483 PARA PUBLICACIÓN

[redacted]

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

486

Item		Expediente No	No de unidades	No de Folio
		06-001964		
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			

Observaciones: contiene arte Final

485
487

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 264
FECHA : ENERO 3 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06001964 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2006-01-11 16:38:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27483194	03/01/2006	41,063,280.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Ddo 14033-841-0214

486
488

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 06001964 00000000 Folios 485
Fecha (AMD): 2006-01-11 16 38:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN PCT MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
- Descripción de la invención.	( )	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable.

Fecha

487 489

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 1964
	Solicitud internacional	EP2004/007227
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2896

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 MAR 2006
jramos


100306