



Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

08-9496

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIRAZOLONA COMO INHIBIDORES DE 11-BETA HSD1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/22 // A61K31/4152
A61P3/10

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 31 ENE. 2008

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No: 08-009496- 00000-0000

Fecha: 2008-01-31 16:37:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: AMREIN, Kurt; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd; MAYWEG,
Alexander V. y NEIDHART, Werner.

Dirección: Lettenweg 8, CH-4452 Itingen; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin;
Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel y 9
Rue du Steinler, F-68220 Hagenthal Le Bas.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/065471

Fecha: 21/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/025880 A3

Fecha: 08/03/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE PIRAZOLONA COMO INHIBIDORES DE 11-BETA HSD1"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/22 A61P3/10 // A61K31/4152

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

31/08/05

05107970.5

⑨

Comprobante de Pago No. 08-5,660

Fecha: Enero 22 de 2008

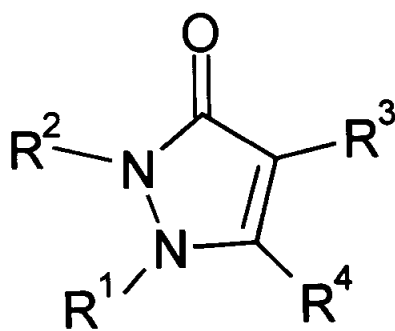
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

G.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,660
FECHA : ENERO 22 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009496- -00000-0000

Fecha: 2008-01-31 16:37:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663687	22/01/2008	7,198,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

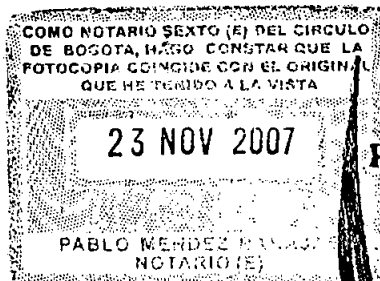
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

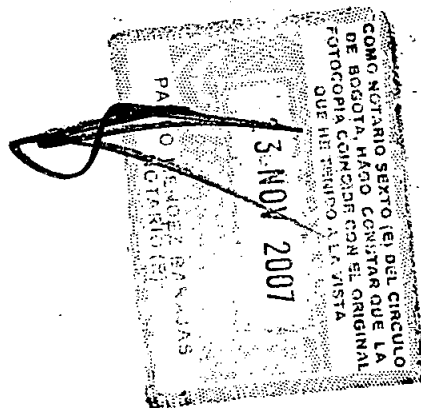
Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Mano Uncoachea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12: 12

Ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

ATIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland

Basel

{ss

Suiza
Basilea

{ss

On this 17th day of August 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

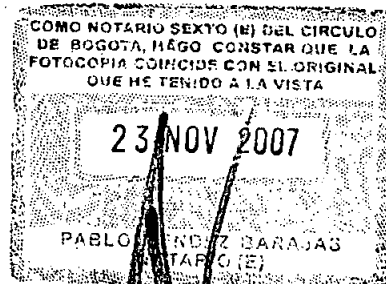
Basel, this 17-08-2004. (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. P. Kuch

3. in his/her function as Att. Nöcker

4. and certified by the seal of the Gemeinde

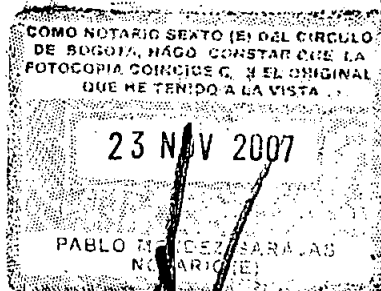
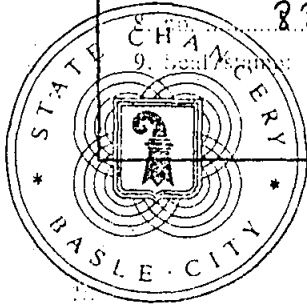
Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 13 226

9. Seal/Signature: 10. Signature: [Signature]



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2006/065471

ARTE FINAL (1)

2

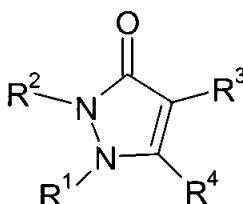
REQUERIMIENTOS TÉCNICOS MÍNIMOS

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 231/22	
(22) Fecha de solicitud: 31-01-08				(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) AMREIN, Kurt; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd; MAYWEG, Alexander V. y NEIDHART, Werner.	
	05107970.5	31-08-05	EP	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 31-03-08				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 08/03/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 21/08/06				N° publicación: WO 2007/025880 A3	
No. de solicitud PCT/EP2006/065471					
(54) Titulo: "DERIVADOS DE PIRAZOLONA COMO INHIBIDORES DE 11-BETA HSD1"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

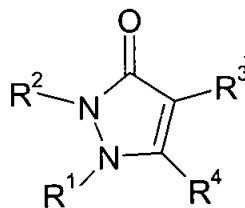
. Compuestos de la fórmula



(I)

en la que

- R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo, piridinilmetilo o heterociclilo; y con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, entonces R³ sea adamantanilo o adamantilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;
- R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, benzotiazolilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;
- o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, en los que la pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por grupos alquilo;
- o R¹ y R⁴, juntos, forman -(CH₂)_m;
- m es el número 3, 4, 5 ó 6;
- R³ es ciclopropilo, arilciclopropilo, isopropilo, tert-butilo, adamantanilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que adamantanilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo, alquiloxialquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;
- o R³ y R⁴, juntos, forman -(CH₂)_n;
- n es el número 3, 4, 5 ó 6;
- y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que, en el caso de que R³ y R⁴, juntos, formen -(CH₂)_n, entonces R¹ sea alquilo y R² no sea hidrógeno o alquilo; y con la condición de que, en el caso de que R⁴ sea hidrógeno o alquilo, entonces R³ no sea isopropilo; y con la condición de que se excluyan la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1^{3,7})dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona.



(I)

en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo, piridinilmetilo o heterociclilo; y con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, entonces R³ sea adamantilo o adamantilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, benzotiazolilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, en los que la pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por grupos alquilo;

o R¹ y R⁴, juntos, forman $-(CH_2)_m$;

m es el número 3, 4, 5 ó 6;

R³ es ciclopropilo, arilciclopropilo, isopropilo, tert-butilo, adamantilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que adamantilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo, alquiloxialquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;

o R³ y R⁴, juntos, forman $-(CH_2)_n$;

n es el número 3, 4, 5 ó 6;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que, en el caso de que R³ y R⁴, juntos, formen $-(CH_2)_n$, entonces R¹ sea alquilo y R² no sea hidrógeno o alquilo; y con la condición de que, en el caso de que R⁴ sea hidrógeno o alquilo, entonces R³ no sea isopropilo; y con la condición de que se excluyan la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31/01/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 231/22

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) AMREIN, Kurt; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd; MAYWEG, Alexander V. y NEIDHART, Werner.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
05107970.5

(32) **Fecha**
31/08/05

(33) **País**
EP

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 31/03/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

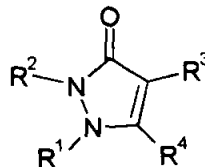
Fecha de presentación de la solicitud: 21/08/06

No. De solicitud **PCT/EP2006/065471**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 08/03/07

No. Publicación : **WO 2007/025880 A3**



(I)

(54) Titulo: "DERIVADOS DE PIRAZOLONA COMO INHIBIDORES DE 11-BETA HSD1"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

CONTINUA AL RESPALDO ...

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/065471

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D231/20 C07D231/22 C07D231/26 C07D487/04 C07D471/04
C07D231/56 C07D231/54

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, CHEM ABS Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DE 668 628 C (BEIERSDORF & CO A G P) 7 de Diciembre de 1938 (1938-12-07) página 1, columna a mano derecha, línea 39 – línea 40; ejemplos 1, 2, 4 ----	1, 2, 12, 13, 15 20-22, 25-36
X	GB 2 062 635 A (TOHO PHARMA CO LTD) 28 de Mayo de 1981 (1981-05-28) página 1, línea 37 - línea 42 ----- -/--	1, 3, 8, 9, 13, 25

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

26 de Febrero de 2007

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

07/03/2007

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

De Jong, Bart

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/065471

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GUVEN, A. ET AL: "Predicción de la acidéz de bases orgánicas en soluciones acuosas usando el modelo de solvatación AM1 COSMO" XP002421231 Extraído de STN Acceso a la base de datos no. 2000:161658 4-(1,1-(dimetiletil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (267433-15-8) & THEOCHEM, 499, 13-19 CODEN: THEODJ; ISSN: 0166-1280, 2000, -----	1-3, 5, 8, 13, 25
X	HEITMEIER S ET AL: "Ensayo directo de analgésicos no opioides y sus metabolitos en orina humana por electroforesis capilar-espectrometría de masas <1>" JORUNAL OF CHROMATOGRAPHY B : BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 721, no. 1, 8 de Enero de 1999 (1999-01-08), páginas 109-125, XP004153909 ISSN: 0378-4347 Página 111 -----	1-3, 5, 8, 9, 13, 25
X	US 2 731 473 A (WILLIAM TABÚ ET AL) 1956 Columna 1; ejemplo 3 -----	20-22, 25
X	LEE, JOHN ET AL: *la preparación y propiedades fisiológicas de algunos 2- fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazolonas". JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (1912-1977), 25, 691-4 CODEN: JPAA3; ISSN: 0003-0465, 1936, XP008075435 Compuestos de formula IV -----	1, 2, 12, 13, 15, 20-22, 25-28
A	WO 2005/016877 A2 (MERCK & CO INC [US]; GAO YING-DUO [US]; GU XIN [US]; KEVIN NANCY J [US] 24 de Febrero de 2005 (2005-02-24) Reivindicación 1 -----	1-28

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/065471

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 26, 27 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/065471

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
DE 668628	C	07-12-1938	NONE		
GB 2062635	A	28-05-1981	FR	2472565 A1	03-07-1981
			JP	1288306 C	14-11-1985
			JP	56068672 A	09-06-1981
			JP	60009752 B	12-03-1985
			US	4310521 A	12-01-1982
US 2731473	A		NONE		
WO 2005016877	A2	24-02-2005	AU	2004265299 A1	24-02-2005
			CA	2534221 A1	24-02-2005
			CN	1832741 A	13-09-2006
			EP	1653949 A2	10-05-2006

Case 23 20300 Roche

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D231/20 C07D231/22 C07D231/26 C07D487/04 C07D471/04 C07D231/56 C07D231/54		
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) 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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 668 628 C (BEIERSDORF & CO A G P) 7 December 1938 (1938-12-07) page 1, right-hand column, line 39 - line 40; examples 1,2,4	1,2,12, 13,15, 20-22,25
X	GB 2 062 635 A (TOHO PHARMA CO LTD) 28 May 1981 (1981-05-28) page 1, line 37 - line 42 -/--	1,3,8,9, 13,25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 2007		Date of mailing of the international search report 07/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ 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		Authorized officer De Jong, Bart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065471

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GUVEN, A. ET AL: "Prediction of the acidities of organic bases in aqueous solution using AM1 COSMO solvation model" XP002421231 retrieved from STN Database accession no. 2000:161658 4-(1,1-dimethylethyl)-1,2-dihydro-3H-pyraz ol-3-one (267433-15-8) & THEOCHEM, 499, 13-19 CODEN: THEODJ; ISSN: 0166-1280, 2000, -----	1-3,5,8, 13,25
X	HEITMEIER S ET AL: "Direct assay of nonopioid analgesics and their metabolites in human urine by capillary electrophoresis and capillary electrophoresis-mass spectrometry<1>" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B : BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 721, no. 1, 8 January 1999 (1999-01-08), pages 109-125, XP004153909 ISSN: 0378-4347 page 111 -----	1-3,5,8, 9,13,25
X	US 2 731 473 A (WILLIAM TAUB ET AL) 1956 column 1; example 3 -----	20-22,25
X	LEE, JOHN ET AL: "The preparation and physiological properties of some 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydroindazolones" JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (1912-1977), 25, 691-4 CODEN: JPHAA3; ISSN: 0003-0465, 1936, XP008075435 Compounds of formula IV -----	1,2,12, 13,15, 20-22, 25,28
A	WO 2005/016877 A2 (MERCK & CO INC [US]; GAO YING-DUO [US]; GU XIN [US]; KEVIN NANCY J [US] 24 February 2005 (2005-02-24) claim 1 -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/065471

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26,27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☐ 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:
- ☐ 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ 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.:
- ☐ 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.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/065471

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 668628	C	07-12-1938	NONE	
GB 2062635	A	28-05-1981	FR 2472565 A1	03-07-1981
			JP 1288306 C	14-11-1985
			JP 56068672 A	09-06-1981
			JP 60009752 B	12-03-1985
			US 4310521 A	12-01-1982
US 2731473	A		NONE	
WO 2005016877	A2	24-02-2005	AU 2004265299 A1	24-02-2005
			CA 2534221 A1	24-02-2005
			CN 1832741 A	13-09-2006
			EP 1653949 A2	10-05-2006

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

8 de Marzo de 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2007/025880 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 231/20 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 231/22 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)
 C07D 231/26 (2006.01) C07D 231/54 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)

(81) Estados Designados (nacionales): (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2006/065471

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de Agosto de 2006 (21.03.2006)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

05107970.5

31 de Agosto de 2005 (31.08.2005)

EP

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN - LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
3 de Mayo de 2007

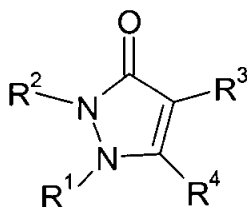
(72) Inventores c

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): AMREIN, Kurt [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). HUNZIKER, Daniel [CH/CH]; BUERKLISTRASSE 14, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAYWEG, Alexander V. [DE/CH]; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel (CH). NEIDHART, Werner [DE/FR]; 9 Rue du Steinler, F-68220 Hagenthal Le Bas (FR).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(54) Título: "DERIVADOS DE PIRAZOLONA COMO INHIBIDORES DE 11-BETA HSD1"



(I)

(57) Resumen: Los compuestos de la fórmula (I) así como las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas.

Cano 23 203 ca
Pacne

17

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/025880 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 231/20 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 231/22 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)
C07D 231/26 (2006.01) C07D 231/54 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/065471

(22) International Filing Date: 21 August 2006 (21.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05107970.5 31 August 2005 (31.08.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AMREIN, Kurt [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). HUNZIKER, Daniel [CH/CH]; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAYWEG, Alexander V. [DE/CH]; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel (CH). NEIDHART, Werner [DE/FR]; 9 Rue du Steinler, F-68220 Hagenthal Le Bas (FR).

(74) Agent: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

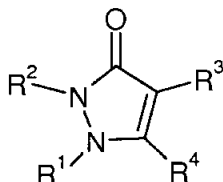
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
3 May 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLONE DERIVATIVES AS 11-BETA HSD1 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein R¹ to R⁴ have the significance given in claim 1 can be used in the form of pharmaceutical compositions.

WO 2007/025880 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 23203	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/065471	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21.08.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31.08.2005																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D231/20																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 2007-03-12	Fecha de terminación de este reporte 19.07..2007																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional: European Patent Office- P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 –2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016	Funcionario autorizado De Jong, Bart Teléfono No. +31 70 340-0																									

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2006/065471

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al lenguaje, este reporte se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en, el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).
 - ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-78 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-28 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 26, 27

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 26, 27 (con respecto a la aplicación industrial) se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13 ter.2..

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	<u>4, 6, 7, 10-12, 14, 16-19, 23, 24, 26-27</u>
	No: Reivindicaciones	<u>1-3, 5, 8, 9, 13, 15, 20-22, 25, 28</u>
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones	<u>4, 6, 7, 10-12, 14, 16-19, 23, 24, 26-27</u>
	No: Reivindicaciones	<u>1-3, 5, 8, 9, 13, 15, 20-22, 25, 28</u>
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-25, 28</u>
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

Re Item III.

Las reivindicaciones 26, 27 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: DE 668 628 C (BEIERSDORF & CO A G P) Diciembre 7 de 1938
- D2: GB 2 062 635 A (TOHO PHARMA CO LTD) Mayo 28 de 1981
- D3: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
GUVEN, A. ET AL: "Predicción de la acidez de bases orgánicas en solución acuosa usando el modelo de solvatación AM1 COSMO" recuperado de STN No. de Acceso a la base de datos 2000:161658
- D4: HEITMEIER S ET AL: "Ensayo directo de analgésicos no opioides y sus metabolitos en orina humana mediante electroforesis capilar y espectrometría de masas de electroforesis capilar", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 721, no. 1, Enero 8 de 1999 (1999-01-08), páginas 109-125, XP004153909 ISSN: 0378-4347.
- D5: LEE, JOHN ET AL: "La preparación y propiedades fisiológicas de algunas 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindazolonas" JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (1912-1977) 25, 691-4 CODEN: JPHAA3; ISSN: 0003-0465, 1936, XP002421205
- D6: WO 2005/016877 (Merck) Febrero 24 de 2005

La presente solicitud no cumple los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-3, 5, 8, 9, 13, 15, 20-22, 25, 28 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT:

El documento D1 revela los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1-4, que tienen propiedades farmacéuticas (ver columna 1, líneas 37-42). Esta enseñanza destruye la novedad para las reivindicaciones 1-2, 12, 13, 15, 20-22, 25, 28.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2006/065471

El Documento D2 revela el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) como intermediarios. Esta enseñanza destruye la novedad para las reivindicaciones 1, 3, 8, 9, 13, 25, 28.

El documento D3 revela el compuesto 4-(1,1-dimetiletil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona. Esta enseñanza destruye la novedad para las reivindicaciones 1-3, 5, 8, 13, 25, 28.

El documento D4 revela varios compuestos en la Tabla G) en la página 111, que destruyen la novedad de las reivindicaciones 1-3, 5, 8, 9, 13, 25, 28.

El documento D5 revela los compuestos de fórmula IV en donde R es metilo o etilo (ver página 693), que tienen propiedades antipiréticas. Esta enseñanza destruye la novedad para las reivindicaciones 1-2, 12, 13, 15, 20-22, 25, 28.

El documento D6, que se puede considerar como la técnica previa más cercana revela pirazol carboxamidas como inhibidores de HSD1. En vista de esta técnica previa no era obvio llegar a los compuestos de acuerdo con la presente solicitud. Por lo tanto, la materia objeto revelada en la presente solicitud es inventiva en lo que respecta a que es novedosa.

Re Item VIII.

La reivindicación 28 no es clara.

En la reivindicación 1 se excluye un derivado indazolo(1,2-a)indazol. Sin embargo, debido a una exclusión (en caso que R³ y R⁴ juntos forman...) este compuesto no está cubierto por la reivindicación.

En la descripción (página 9) al término "arilo" se le da una definición que no es una definición estándar en la técnica (ver, p.e., reglas IUPAC). Por lo tanto, esta definición debió haber sido dada en la reivindicación 1. Sin embargo, la frase "y similares" (página 6, línea 14) no hace clara la definición.

El término amino (p.e., usado en la definición de "arilo") si comprende también ciertas aminas sustituidas. Esta definición debe haber sido incorporada también en la reivindicación 1.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2006/065471

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 26, 27 sobre la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Casé 23203	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2006/065471	International filing date (day/month/year) 21.08.2006	Priority date (day/month/year) 31.08.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D231/20		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2007-03-12	Date of completion of this report 19.07.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer De Jong, Bart Telephone No. +31 70 340-0	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/065471

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify):*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify):*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/065471

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 26,27

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 26,27 (with respect to industrial application) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/065471

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4,6,7,10-12,14,16-19,23,24,26-27</u>
	No: Claims	<u>1-3,5,8,9,13,15,20-22,25,28</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>4,6,7,10-12,14,16-19,23,24,26-27</u>
	No: Claims	<u>1-3,5,8,9,13,15,20-22,25,28</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-25,28</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/065471

Re Item III.

Claims 26,27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D1 : DE 668 628 C (BEIERSDORF & CO A G P) 7 December 1938
- D2 : GB 2 062 635 A (TOHO PHARMA CO LTD) 28 May 1981
- D3 : DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; GUVEN, A. ET AL: "Prediction of the acidities of
organic bases in aqueous solution using AM1 COSMO solvation model"
retrieved from STN Database accession no. 2000:161658
- D4 : HEITMEIER S ET AL: "Direct assay of nonopioid analgesics and their
metabolites in human urine by capillary electrophoresis and capillary
electrophoresis-mass spectrometry;" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B :
BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol.
721, no. 1, 8 January 1999 (1999-01-08), pages 109-125, XP004153909 ISSN:
0378-4347
- D5 : LEE, JOHN ET AL: "The preparation and physiological properties of some 2-
phenyl-4,5,6,7-tetrahydroindazolones" JOURNAL OF THE AMERICAN
PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (1912-1977) , 25, 691-4 CODEN:
JPHAA3; ISSN: 0003-0465, 1936, XP002421205
- D6 : WO2005/016877 (Merck) 24 February 2005

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3,5,8,9,13,15,20-22,25,28 is not new in the sense of Article 33(2) PCT:

Document D1 discloses the compounds according to examples 1-4, which have pharmaceutical properties (see column 1, lines 37-42). This teaching is novelty destroying for claims 1-2,12,13,15,20-22,25,28.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/065471

Document D2 discloses the compound according to formula (III) as intermediates. This teaching is novelty destroying for claims 1,3,8,9,13,25,28.

Document D3 discloses the compound 4-(1,1-dimethylethyl)-1,2-dihydro-pyrazol-3-one. This teaching is novelty destroying for claims 1-3,5,8,13,25,28.

Document D4 discloses various compounds in Table G) on page 111, which are novelty destroying for claims 1-3,5,8,9,13,25,28.

Document D5 discloses the compounds of formula IV where R is methyl or ethyl (see page 693), which have antipyretic properties. This teaching is novelty destroying for claims 1-2,12,13,15,20-22,25,28.

Document D6, which can be considered as the closest prior art discloses pyrazole carboxamides as HSD1 inhibitors. In view of this prior art it was not obvious to come to the compounds according to the present application. Therefore the subject-matter claimed in the present application is inventive insofar it is novel.

Re Item VIII.

Claim 28 is not clear.

In claim 1 an indazolo(1,2-a)indazole derivative is disclaimed. However due to a previous disclaimer (in case R³ and R⁴ together form.....) this compound is not covered by the claim.

In the description (page 9) the term "aryl" is given a definition which is not a standard definition in the art (see e.g. IUPAC rules). Therefore, this definition should have been given in claim 1. The phrase "and the like" (page 6, line 14) however makes the definition unclear.

The term amino (e.g. used in the definition of "aryl") does also comprise certain substituted amines. This definition should also have been incorporated in claim 1.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/065471

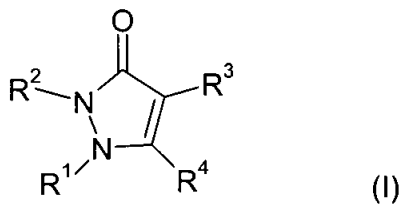
For the assessment of the present claims 26,27 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims.

Derivados de pirazolona como inhibidores de 11-Beta

HSD1

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

5 Los compuestos de la fórmula

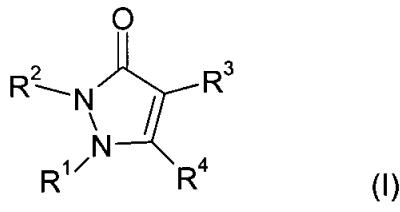


así como las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables
de los mismos, en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados
definidos en la reivindicación 1, pueden utilizarse en forma
10 de composiciones farmacéuticas.

Derivados de pirazolona como inhibidores de 11-Beta HSD1

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolona útiles como inhibidores de 11b-HSD1 (T2D).

La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula



en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo, piridinilmetilo o heterociclilo; y con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, entonces R³ sea adamantanilo o adamantilo, sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, benzotiazolilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)-diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, en los que la pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina,

- zepina están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por grupos alquilo;
- o R^1 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_m-$;
- m es 3, 4, 5 ó 6;
- 5 R^3 es ciclopropilo, arilciclopropilo, isopropilo, tert-butilo, adamantanilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que adamantanilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;
- 10 R^4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo, alquiloariloxialquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;
- o R^3 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_n-$;
- 15 n es 3, 4, 5 ó 6;
- y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que, en el caso de que R^3 y R^4 , juntos, formen $-(CH_2)_n-$, entonces R^1 sea alquilo y R^2 no sea hidrógeno o alquilo; y con la condición de que, en el caso de que R^4
- 20 sea hidrógeno o alquilo, entonces R^3 no sea isopropilo; y con la condición de que se excluyan la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1^{3,7})dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona;
- 25 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ci-

cllopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-
ciclopentapirazolona; y 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fe-
nil-3(2H)-cicloheptapirazolona.

Los glucocorticoides (cortisol en los humanos, corti-
5 costeronas en los ratones y las ratas) son un grupo impor-
tante de adrenocorticosteroides que regulan muchos procesos
metabólicos y hemostáticos y constituyen un componente clave
de respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan a través
de los receptores intracelulares de glucocorticoides y, en
10 algunos tejidos, a través de receptores mineralocorticoides;
ambos son factores de transcripción nuclear. La acción de los
glucocorticoides en los tejidos diana depende no solo de las
concentraciones de esteroides en circulación y de la
expresión celular de los receptores, sino también de las
15 enzimas intracelulares que determinan de modo crítico hasta
qué punto los glucocorticoides van a tener acceso a los
receptores en formas activas. La 11beta-hidroxiesteroide-
deshidrogenasa (la 11beta-HSD) cataliza la interconversión
del principal 11-hidroxi-glucocorticoide activo (cortisol en
20 los hombres) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona
en los hombres).

La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de
tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides
inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la
25 modulación local de la concentración de agonistas celulares y
de este modo en la activación de receptores de corticos-
teroides en los tejidos diana. En un estudio reciente reali-
zado por F. Hoffmann-La Roche se analizan las diferencias de

expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo alterado. Este estudio pone de manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki, H. y col., Science, 7 de diciembre de 2001; 294 (5549), 2166-70). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos beneficiosos se obtuvo utilizando la carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad a la insulina, que indica que la inhibición de la 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de cortisol celular y por ello minimizar sus efectos nocivos (Walker y col. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

La 11beta-HSD1 se expresa en muchos tejidos, incluidos el hígado, el tejido adiposo, los músculos lisos vasculares, el páncreas y el cerebro. Su actividad depende de la NADP(H) y tiene una afinidad relativamente baja con su sustrato (si se compara con la 11beta-HSD2). La 11beta-HSD1 de materiales homogeneizados de tejidos y si se purifica es bidireccional, presentando reacciones tanto de 11beta-deshidrogenasa como de 11beta-reductasa, con una mayor estabilidad en la actividad de deshidrogenasa (P.M. Stewart y Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999), pp. 249-324). Sin embargo, cuando se ensaya la actividad de la enzima en células intactas, predomina la actividad de la 11beta-reductasa, que regenera glucocorticoides activos a partir de formas 11-ceto inertes. Tal regeneración de glucocorticoides incrementará los niveles de glucocorticoides intracelulares efectivos y, de este modo, ampliará la actividad de los glucocorticoides. Esta concentración elevada de cortisol celular es la que puede conducir a una producción mayor de glucosa en el hígado, a la diferenciación de adipocitos y a la resistencia a la insulina.

La inhibición de la 11beta-HSD1 podría no solo reducir los síntomas típicos asociados al síndrome X/diabetes, sino también ser segura y no tener efectos secundarios importantes. Los estudios sobre el inhibidor inespecífico carbenoxolona ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de inhibidores específicos de 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y se traduce en un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 debería tolerarse bien porque se ha

encontrado que los ratones "knockout" 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 23 de diciembre de 1997; 94(26), 14924-9). De forma similar, si se someten a inanición, estos ratones tienen una activación atenuada de enzimas hepáticas clave que intervienen en la gluconeogénesis. Además, estos ratones tienen mejores perfiles de lípidos y de lipoproteínas, lo cual sugiere que la inhibición de la HSD1 podría ser muy segura y eficaz. Los artículos recientes indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 podrían ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki, H. y col., J. Clin. Invest., julio de 2003; 112(1), 83-90; Rauz, S. y col., Q. J. M., julio de 2003; 96(7), 481-90), mejorar el conocimiento (Sandeep, T.C. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 27 de abril de 2004; 101(17), 6734-9) o mejorar las deficiencias que conlleva la enfermedad de Alzheimer. Considerada en su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 podría ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son nuevos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Son en particular inhibidores de la 11b-HSD1 (T2D) y despliegan selectividad contra la enzima afín, la 11beta-HSD2. Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores específicos de la 11beta-HSD1 (T2D) pueden utilizarse en una estrategia p.ej. para reducir los niveles de glucosa en la sangre y para normalizar los parámetros

lípidos en pacientes diabéticos de tipo 2 modulando la concentración local del glucocorticoide activo, el cortisol, en el tejido diana (hígado, tejido adiposo).

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además en la profilaxis y/o el tratamiento de la alta presión ocular, el conocimiento, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además para facilitar la curación de las heridas, en particular mediante la aplicación tópica. Por otro lado, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para mejorar los desequilibrios cognitivos, en particular los desequilibrios que se agravan con la edad, y para mejorar la memoria.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse además para la profilaxis y/o el tratamiento de la aterosclerosis.

Son objetos de la presente invención de por sí los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres ya mencionados antes de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, los productos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o la

terapia de enfermedades, en especial el tratamiento o la profilaxis de trastornos de ingestión de comida, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II, y el uso de dichos compuestos, sales y ésteres para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con agonistas PPAR (alfa, gamma, delta), DHEA (deshidroepiandrosterona), inhibidores de DPPIV, insulina y/o inhibidores de lipasa, en particular el orlistato.

En esta descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6, con mayor preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo,

metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, con preferencia el ciclopropilo.

5 El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi; con preferencia el metoxi y
10 el etoxi y con preferencia especial el metoxi.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, ya definido antes, en el que de uno a cinco átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno, con preferencia flúor. Son ejemplos preferidos
15 el pentafluoretilo y en particular el trifluormetilo.

El término "halocicloalquilo", solo o en combinación, denota un grupo cicloalquilo, ya definido antes, en el que de uno a cinco átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno, con preferencia flúor. Son ejemplos pre-
20 feridos el 2,2-difluor-ciclopropilo y el 3,3-difluor-ciclobutilo.

El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido anteriormente, en el que uno o varios átomos de hidrógeno, con preferencia un
25 átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxil. Ejemplos de hidroxialquilo son el hidroximetilo y el hidroxietilo.

44

El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o varios sustituyentes, con preferencia de uno a tres, cada uno de ellos se elige con independencia entre halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoílo, alcoxi-carbamoílo, metilendioxi, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxixi, nitro, alquil-SO₂-, amino-SO₂-, cicloalquilo y similares. Son ejemplos de ello el fenilo o el naftilo, en particular el fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces, con preferencia una o dos veces, por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetoxi, nitro y trifluormetilo.

El término "ariloxi", solo o en combinación, significa un grupo aril-O-, en el que el término "arilo" tiene el significado definido anteriormente.

El término "heterociclilo", solo o en combinación, significa un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 a 10 eslabones, que tiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Si se desea puede estar sustituido sobre uno o varios átomos de carbono, p.ej. por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc. y/o sobre un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcoxicarbonilo, alcanoílo, fenilo o fenilalquilo o sobre un átomo de nitrógeno terciario (es decir, =N-) por oxido, siendo preferidos en especial el halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Los ejemplos de

tales grupos heterociclico son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolilo, imidazolilo (p.ej. imidazol-4-ilo y 1-benciloxycarbonil-imidazol-4-ilo), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, 5 hexahidro-pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (p.ej. 2-indolilo), quinolilo (p.ej. 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-oxido-2-quinolilo), isoquinolilo (p.ej. 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahydroquinolilo (p.ej. 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo (p.ej. 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-isoquinolilo) y quinoxalinilo. 10

El término "amino", solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un 15 sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino pri- 20 mario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino.

El término "halógeno", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor, cloro o 25 bromo.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "aralquilo", solo o en combinación, significa un grupo aril-alquilo, en el que los términos "arilo" y "alquilo" tienen los significados definidos anteriormente.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el
5 grupo -O-.

El término "nitro", solo o en combinación, significa el grupo -NO₂.

El término "ciano", solo o en combinación, significa el grupo -CN.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos,
15 tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido
20 malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por la adición de
25 una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: la sal sódica, potásica, la sal de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las

sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, la lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, las resinas de poliiimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede adoptar también la forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales clorhidrato.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I que era inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" significan que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, como son los ésteres de metoximetilo, los ésteres de metiltiometilo y los ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluyen además dentro del alcance de esta invención todos los

equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), al igual que los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general (I).

5 Los compuestos de la fórmula I pueden tener varios centros asimétricos y pueden estar presentes, en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos.

El término "átomo de carbono asimétrico" (C*) indica un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes distintos. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

15 Son preferidos los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de la fórmula I.

Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que:

20 R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo o heterociclilo; y con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, entonces R³ sea adamantanilo o adamantilo, sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que

biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

5 o R^1 y R^2 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman una pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, en los que la pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)-
10 (1,2)diazepina están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por grupos alquilo;

o R^1 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_m-$;

m es 3, 4, 5 ó 6;

R^4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo, alquiloariloxialquilo, arilo,
15 aralquilo o haloalquilo;

o R^3 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_n-$; y

n es 3, 4, 5 ó 6.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I, en
20 la que R^3 es ciclopropilo, isopropilo, tert-butilo, adamantanilo o 4-metil-biciclo(2.2.2)octilo. Son particularmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es ciclopropilo o adamantanilo. Son muy especialmente preferidos los compuestos según la fórmula I, en la que R^3 es adamantanilo.
25 nilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^4 es alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbo-

nilaminoariloxialquilo, alquiloalquilo, arilo, aralquilo o haloalquilo.

Además, son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metil-ciclopropilo, tert-butilo, 2,2-dimetil-ciclopropilo, fluor-fenoximetilo, fluor-fenil-etilo, cloro-fenoximetilo, dicloro-fenoximetilo, isopropoximetilo, metilo, hidrógeno o trifluorometilo. En particular son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metil-ciclopropilo, tert-butilo, 2,2-dimetil-ciclopropilo o 4-fluor-fenoximetilo.

Otro aspecto preferido de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es adamantanilo y R⁴ es hidrógeno, metilo o ciclopropilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo o heterociclilo.

El término "heterociclilo" empleado en la definición de R¹ significa con preferencia piridinilo y en particular piridin-2-ilo.

Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, bencilo, ciclopropilmetilo, fenilo, piridinilo o fluorfenilo. En particular son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es metilo o fenilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno a los que están

49

unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina o (1,2) diazepano.

Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_m-$, en el que m es 4 ó 5.

Adicionalmente son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_n-$, en el que n es 4 ó 5.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo.

Otro aspecto preferido de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, 1,7,7-trimetil-biciclo(2.2.1)hept-2-ilo, naftilo, fenilo o fenilo sustituido, en los que el fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes, elegidos con independencia entre sí entre flúor, cloro, trifluormetilo y hidroxilo. Son preferidos en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es metilo, fluor-fenilo, cloro-fenilo o trifluormetil-fenilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que m es 3, 4 ó 5. Son especialmente preferidos aquellos, en los que m es 4 ó 5.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que n es 3, 4 ó 5. Son especialmente preferidos aquellos, en los que n es 4 ó 5.

Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula
5 (I):

- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4,5-diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona,
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 2-bencil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2,3-diciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]-diazepin-1-ona;
- 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

51

54

- 3-ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona;
- 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- N-{4-[4-ciclopropil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- N-{4-[4-ciclopropil-1-(2-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- 10 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-1-etil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(4-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(4-fluor-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 5-(2-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 1-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
1-metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
1-metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-
5 1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
2-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
10 4-tert-butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-tert-butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
15 2-adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona;
2-adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
2-adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-
20 a]pirazol-1-ona;
4-adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-adamantan-1-il-1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-
25 ona;
4-adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-adamantan-1-il-1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-
- 15 2-ona;
- 3-adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona;
- 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-piridin-2-ona;
- 20 3-adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona;
- 1,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; y
- 2,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-
- 25 dihidro-pirazol-3-ona.

Son ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I):

- 4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluor-
- 10 metil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-
- 20 ona; y
- 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) son:

- 25 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-fluor-bencil)-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(4-fluor-bencil)-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-
10 pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetoksi-fenil)-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4,5-diciclopropil-1-(2,4-difluor-bencil)-2-(2,5-difluor-
fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(3,3,3-trifluor-
propil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-
20 1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-dihidro-pirazol-3-
ona;
- 2-benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 25 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pira-
zol-3-ona;

4,5-diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-
1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5 4-ciclopropil-1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fe-
nil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-ciclopropil-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-tri-
luormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-ciclopropil-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-tri-
10 fluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-
etil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; y
4,5-diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona.

15 Los procesos para la obtención de los compuestos de la
fórmula I son un objeto de la invención.

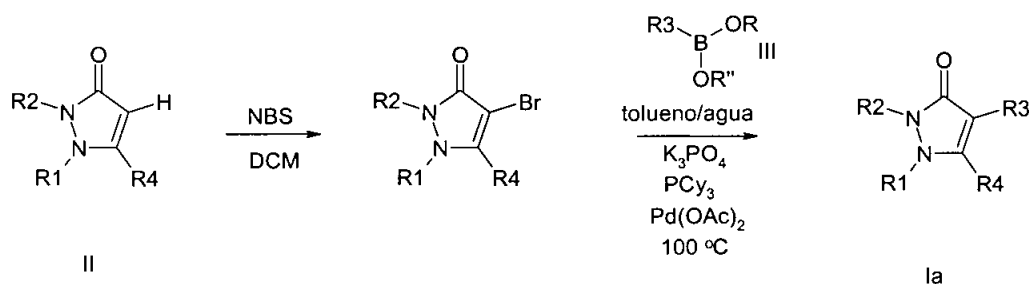
La obtención de los compuestos de la fórmula I de la
presente invención puede efectuarse por una vía de síntesis
sucesiva o convergente. Las síntesis de la invención se re-
20 presentan en los esquemas siguientes. Los métodos requeridos
para llevar a cabo la reacción y purificación de los produc-
tos resultantes ya son conocidos de los expertos en la mate-
ria. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente
descripción de los procesos tienen los significados definidos
25 anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de la fórmula I son fácilmente
accesibles por reacción de compuestos de la fórmula II, del
modo siguiente: para aquellos compuestos de la fórmula Ia, en

la que R³ significa ciclopropilo o arilciclopropilo, se broma en primer lugar el compuesto II con la N-bromosuccinimida y después se hace reaccionar con el ácido ciclopropilborónico apropiado o un éster del mismo o un ácido arilciclopropilborónico o un éster del mismo, en presencia de un catalizador idóneo de paladio, un ligando de fosfina, por ejemplo la tríciclohexilfosfina, y una base (véase también Marsden, S.P. y col., Synlett 893-894, 1996; y Wallace, D.J. y col., Tetrahedron Lett. 49, 6987-6990, 2002) (esquema 1). Los ácidos borónicos o sus ésteres son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo o de modo similar a los métodos de la bibliografía técnica, que los expertos en la materia ya conocen. R significa p.ej. hidrógeno o los dos sustituyentes R del compuesto III, juntos, forman un resto

15 - (CH₂)₂- o - (CH₂)₃-.

Esquema 1

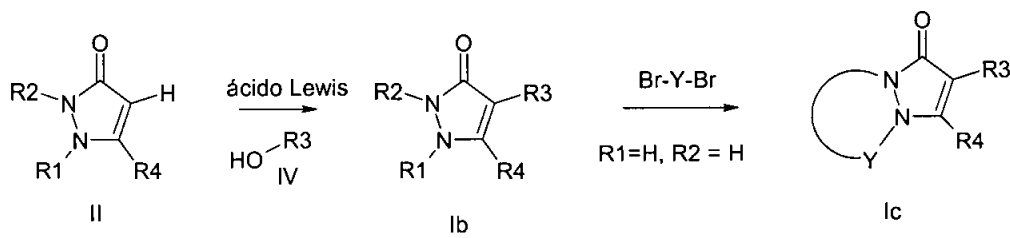


Para los compuestos de la fórmula Ib, en la que R³ significa adamantanilo, biciclo(2.2.2)octilo o tert-butilo, el compuesto II se alquila directamente empleando un ácido de Lewis, por ejemplo el dietileterato de trifluoruro de boro o el tetracloruro de estaño, en un disolvente, por ejemplo pentano o dicloroetano y los alcoholes terciarios correspondientes de la fórmula IV, tal como se indica en el esquema 2.

20

Para compuestos de la fórmula Ic, en la que R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico (en particular una pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, opcionalmente sustituido con grupos alquilo), se alquila el compuesto Ib (en el que R¹ y R² = H) en un procedimiento de un paso empleando un di-haloalcano de la fórmula Br-Y-Br, aplicando condiciones térmica o de microondas, con un equivalente de la base. Como alternativa, la formación del anillo puede efectuarse empleando un compuesto de la fórmula Br-Y-Br mediante un proceso de dos pasos, a saber por alquilación ya sea del átomo de nitrógeno 1, ya sea del átomo de nitrógeno 2 y posterior cierre del anillo aplicando condiciones básicas o condiciones de adición mediadas con un catalizador de paladio o cobre.

Esquema 2

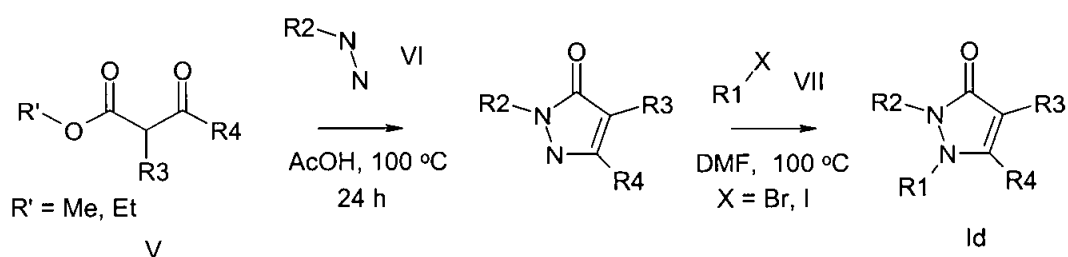


Los compuestos de la fórmula Id, en la que R³ y R⁴, juntos, forman un resto -(CH₂)_n-, en el que n es 3, 4, 5 ó 6, o en el que R³ significa isopropilo, se derivan de compuestos de la fórmula V mediante un proceso de dos pasos, a saber una condensación con la hidrazina sustituida apropiada de la fórmula VI en ácido acético a temperatura elevada y posterior alquilación del producto con un haluro apropiado de la fórmula VII, en condiciones térmicas o asistidas por un microon-

das, en DMF, tal como se indica en el esquema 3. Los compuestos de la fórmula V empleados en el esquema 3 como materiales de partida son productos comerciales, o bien son compuestos ya conocidos de la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse de modo similar al descrito en procedimientos de la bibliografía técnica, a saber mediante una alquilación empleando un anión de β -ceto-éster y el correspondiente electrófilo de haluro de R^3 , ya conocido por los expertos en la materia.

10

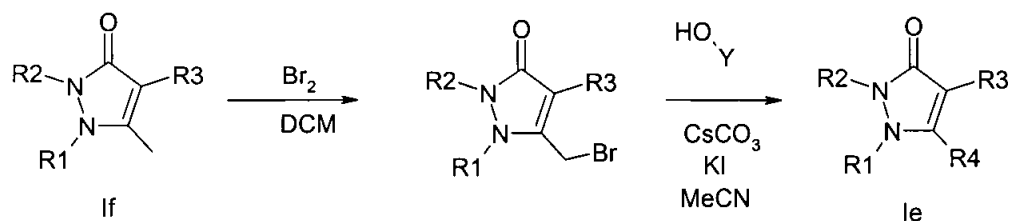
Esquema 3



Los compuestos de la fórmula Ie, en la que R^4 significa ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo o alquiloxialquilo, se obtienen a partir de compuestos de la fórmula If, en la que R^4 significa metilo, mediante una bromación empleando Br_2 en cloruro de metileno y posterior desplazamiento con el correspondiente nucleófilo de tipo alcohol (HO-Y), en presencia de carbonato de cesio e yoduro potásico en acetonitrilo, tal como se indica en el esquema 4.

20

Esquema 4

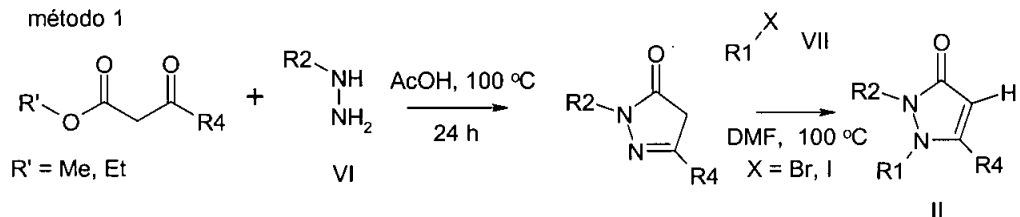


Los compuestos de la fórmula II empleados en el esquema 1 y 2 como materiales de partida pueden obtenerse con arreglo a los métodos generales, tal como se representa en el esquema 5 o son productos comerciales o compuestos ya conocidos de la bibliografía técnica. El método 1 implica la condensación de un β -ceto-éster con una hidrazina sustituida de la fórmula VI y posterior alquilación térmica o asistida por un microondas con un compuesto de la fórmula VII en un reactor sellado para obtener el compuesto de la fórmula II. El método 2 implica la condensación de un β -ceto-éster con hidrato de hidrazina para obtener el compuesto IIa, en el que R^1 y R^2 son H. Opcionalmente, el compuesto IIa puede someterse a un cierre de anillo por reacción con un di-haloalcano de la fórmula Br-Y-Br aplicando condiciones térmicas o asistidas por un microondas, con un equivalente de una base o mediante un proceso de dos pasos, a saber la alquilación ya sea sobre el átomo de nitrógeno 1, ya sea sobre el átomo de nitrógeno 2 y posterior cierre del anillo aplicando condiciones básicas o reacciones de adición mediadas por paladio o cobre, similares a los procedimientos ya conocidos de la bibliografía técnica o los conocidos por los expertos en la materia. El método 3 implica la alquilación de un β -ceto-éster mediante la formación de un di-anión con LDA, con un di-bromuro y después se hace reaccionar el bromuro del β -ceto-éster resultante con una hidrazina de la fórmula VI para obtener la pirazolona de anillo cerrado IIb. El método 4 supone la reacción de un éster de ácido alquinoico con una hidrazina oportunamente sustituida de la fórmula VI, en condiciones básicas, en tert-

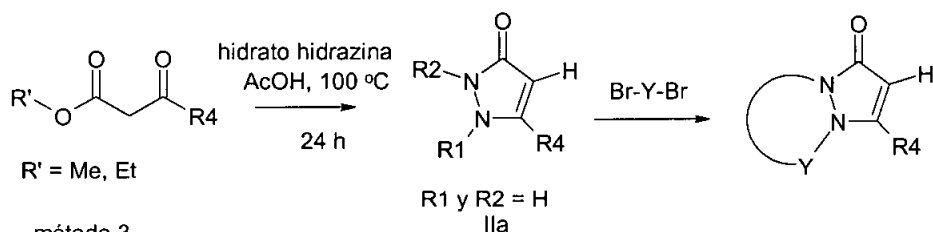
butanol (véase también EP0680954) y posterior alquilación del átomo de nitrógeno 2 del producto, en las condiciones descritas anteriormente.

Esquema 5

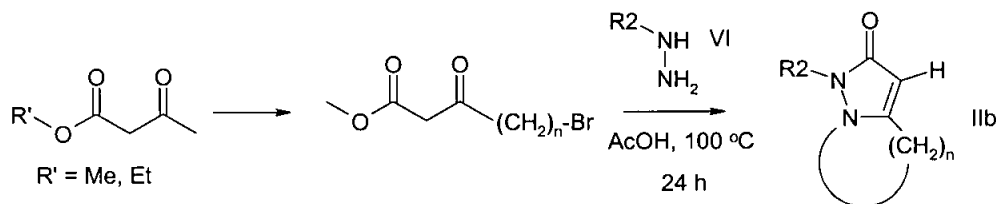
método 1



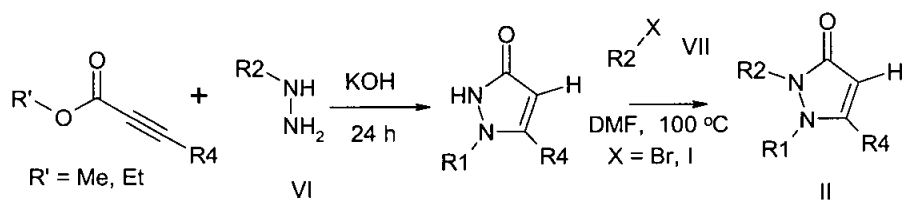
método 2



método 3



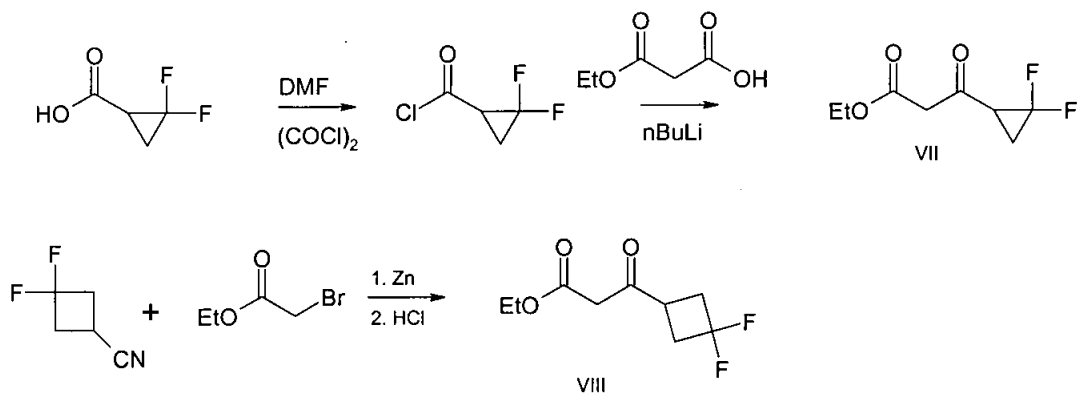
método 4



5

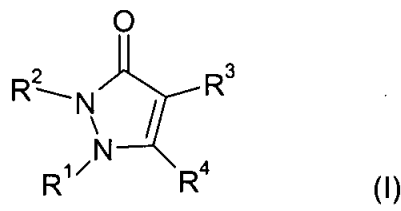
Los β-ceto-ésteres sustituidos de forma más elaborada, por ejemplo los de las fórmulas VII y VIII, se obtienen con arreglo al esquema 6 mediante la acilación del malonato de monoetilo con un derivado cloruro de ácido apropiado o
10 mediante la reacción de un enolato de cinc con un compuesto nitrilo apropiado y posterior hidrólisis.

Esquema 6



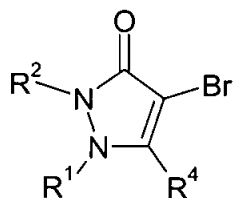
Las correspondientes hidrazinas sustituidas de la fórmula VI son productos comerciales o compuestos conocidos de la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos descritos en la bibliografía técnica (por ejemplo WO 2004/056324; J. Org. Chem. 49, 336-42, 1984; J. Am. Chem. Soc. 108, 7981-4, 1986; o Bioorg. Med. Chem. 12, 1357-1366, 2004). Los correspondientes materiales de partida de tipo β -ceto-éster ejemplificados en el esquema 5 son productos comerciales o son compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse con arreglo a o de modo similar a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica (p.ej. J. Am. Chem. Soc. 90, 2882-2889, 1968) empleando materiales de partida que son productos comerciales o compuestos ya conocidos.

Un proceso preferido para la obtención de un compuesto de la fórmula

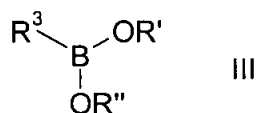


como el descrito antes consiste en una de las reacciones siguientes, en las que de R^1 a R^4 tienen los significados definidos anteriormente y R' y R'' son hidrógeno o R' y R'' , juntos, forman un resto $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$:

5 a) reacción de un compuesto de la fórmula

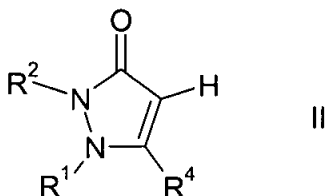


en presencia de un compuesto de la fórmula



con el fin de obtener un compuesto de la fórmula I. Son
10 particularmente preferidas aquellas reacciones según a), en las que está presente un catalizador de paladio. Es preferida la reacción anterior, en la que el catalizador de paladio se forma por adición de paladio, por ejemplo p.ej. $Pd(OAc)_2$, un ligando de fosfina, por ejemplo p.ej. triciclohexilfosfina, y
15 una base, por ejemplo p.ej. K_3PO_4 .

b) reacción de un compuesto de la fórmula



en presencia de R^3-OH con el fin de obtener un compuesto de la fórmula I. Son particularmente preferidas aquellas
20 reacciones según b), en las que está presente un ácido de

Lewis, por ejemplo p.ej. dietileterato de trifluoruro de boro o tetracloruro de estaño, en particular en un disolvente, por ejemplo p.ej. pentano o dicloroetano.

Los productos intermedios preferidos son:

- 5 5-ciclopropil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
10 5-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
15 5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
20 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
25 5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-bromo-5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-
5 3-ona;
- 4-bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-
10 3-ona;
- 4-bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-
3-ona;
- 15 5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-2-(3-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-
20 3-ona;
- 5-ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 5-ciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-
pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-2-naftalen-1-il-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-
- 15 pirazol-3-ona;
- 5-ciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-
- 25 ona;
- 4-bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 5-ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5 1-bencil-5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
1-bencil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-
10 1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
2-bencil-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
2-bencil-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
15 2-bencil-4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
2-bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a]-
20 [1,2]diazepin-1-ona;
5-ciclobutil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
25 5-ciclobutil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
5-ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-bromo-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 ona;
- 5-tert-butil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-bromo-5-tert-butil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionato de etilo;
- 5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-bromo-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona;
- 3-bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona;
- 25 4-ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;

- 2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
2-(2-fluor-fenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
2-(2-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
10 4-bromo-2-(2-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
5-bromometil-4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
15 5-(4-fluor-fenil)-3-oxo-pentanoato de metilo;
2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
20 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,4-dihidro-pirazol-3-ona;
25 2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-bromo-2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 1-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 4-bromo-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 4-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-
 5 pirazol-3-ona;
 5-bromometil-4-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
 10 2-(2,4-dicloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
 2-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
 4-adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 15 5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona;
 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona; y
 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona.

- 20 Los compuestos de la fórmula I recién descritas para el uso como sustancias terapéuticamente activas son otro objeto de la invención.

- Los compuestos elegidos entre 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-
 25 triciclo(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona;
 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopent-

tapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para el uso como sustancias terapéuticamente activas son también objeto de la presente invención.

Son también objeto de la presente invención los compuestos recién descritos para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1).

Otro objeto de la presente invención son los compuestos elegidos entre 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1^{3,7})-dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y la 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1).

Son igualmente objeto de la invención son las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I descrita anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.

5 Además son objeto de la invención las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto elegido entre la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)-
10 indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-
15 1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y la 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona y un vehículo terapéuticamente inerte.

Otra forma de ejecución preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula I descrita
20 anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos de ingestión de comida, dislipidemia e hipertensión.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto elegido entre la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)inda-

74

zol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-
5 fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de diabetes, obesidad, trastornos de ingestión de comida,
10 dislipidemia e hipertensión.

Es preferido en especial el uso de un compuesto según la fórmula I descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.

15 Es preferido el uso de un compuesto elegido entre la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)-indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-
20 3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y la 1,4,5,6,7,8-
25 hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.

77

Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto según la fórmula I descrita anteriormente, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.

5 Es también un objeto de la invención un método para el tratamiento y la profilaxis de diabetes, obesidad, trastornos de ingestión de comida, dislipidemia e hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I descrita anteriormente.

10 Es también objeto de la invención un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos de ingestión de comida, dislipidemia e hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto elegido entre 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-
15 1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo-(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona;
1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona;
1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona;
20 na; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona.

25 Es particularmente preferido un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I descrita anteriormente.

Es también preferido un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto elegido entre la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazo-
5 lin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-ben-
10 cil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y la 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona.

15 Procedimientos de ensayo

Expresión transitoria y purificación parcial:

Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene). Se utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex
20 Odermatt y col., J. Biol. Chem. vol. 274, número 40, 28762-28770, 1999) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número ATCC: CRL-1573, descritas en Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)) empleando la lipofectamina. 48 h después de la transfección
25 se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100 mM NaCl)

enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 rpm; 4°C). Se recoge la fracción microsómica mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote resultante en tampón de almacenaje (20 mM Tris, pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% de glicerina) y se repite la centrifugación. Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno líquido hasta el momento de su utilización.

Generación de líneas celulares estables que expresan la

15 11beta-HSD1

Se utiliza también el mismo constructo empleado para la expresión transitoria de la 11beta-HSD1 humana para establecer líneas celulares que expresen de modo estable la proteína. En resumen, se transfectan las células (HEK293) con el constructo 11beta-HSD1 empleando el reactivo lipofectamina (Gibco BRL) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Dos días después de la transfección se inicia la selección con geneticina (0,8 mg/ml) y se aíslan varios clones estables. Un clon se utiliza después para la caracterización farmacológica.

Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana

(para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 μ M). Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.). Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC₅₀, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol.

En este ensayo se prefieren los compuestos descritos anteriormente que tienen valores IC₅₀ inferiores a 1000 nM; son más preferidos los compuestos que tienen valores IC₅₀ inferiores a 100 nM. Son muy especialmente preferidos los compuestos que tienen valores IC₅₀ inferiores a 10 nM.

Ensayo celular

Para determinar el efecto de los inhibidores en las células HEK293 intactas se cultivan células que expresen de modo estable la 11 β -HSD1 humana (ver antes) en placas de 96 hoyos en DMEM. A estas células se les añaden en primer lugar los inhibidores y 60 min después la cortisona. Después de una incubación a 37°C de 60 min en una atmósfera con un 5% de CO₂ se retira una parte del medio y se determina la conversión de la cortisona en cortisol empleando un kit ELISA

que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.).

Los resultados obtenidos en el ensayo microsómico empleando como compuesto de ensayo los compuestos representativos de la invención se recogen en la tabla siguiente:

compuesto	11-beta-HSD1 humana; IC ₅₀ (nM)
ejemplo 1	21
ejemplo 51	133

Los compuestos descritos anteriormente tienen valores IC₅₀ inferiores a 1000 nM; los compuestos preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 100 nM. Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 10 nM. Estos resultados se han obtenido mediante el ensayo recién descrito.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej., en forma de preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral (p.ej., en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p.ej., en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p.ej., en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej., en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la

fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas y los polioles líquidos, etc.

10 Los adyuvantes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Según la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de la artritis, de enferme-

dades cardiovasculares, diabetes, fallo renal y en particular de los desórdenes en la ingestión de comida y de la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos peculiares de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden ser, por ejemplo, de la misma cantidad. Sin embargo se da por supuesto que el límite superior indicado podrá rebasarse, si se considera oportuno.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

4,5-diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A) 5-ciclopropil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

20 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón, a una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropionato de metilo (17 g) en ácido acético (40 ml) se le añade la fenilhidrazina (12,93 g). Se sumerge la mezcla en un baño de aceite y se calienta a 120°C durante una noche. Se enfría el matraz y se
25 evapora el ácido acético con vacío y se disuelve el sólido restante en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran,

se concentran con vacío y se someten a destilación azeotrópica con tolueno (2x). Después se purifica el residuo en bruto mediante trituración con una mezcla 1:1 de éter/pentano, obteniéndose la 5-ciclopropil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona deseada (20,8 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 201,3 ([M+H]⁺).

Paso B] 5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

A una solución de 5-ciclopropil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona (5 g) en DMF (25 ml) se le añade yodometano (1,56 ml) y se introduce la mezcla dentro de una bomba de presión y se sella. Después se calienta el matraz en un baño de aceite a 100 ° C durante dos días. Se enfría el matraz y se evapora la DMF con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se satura y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la solución acuosa con EtOAc dos veces más a pH neutro. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano y un 3% de AcOH se obtiene la 5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (3,35 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 215,3 ([M+H]⁺).

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

A una solución de 5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (3,35 g) en cloruro de metileno (80 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (2,78 g). Se envuelve el matraz con una lámina de aluminio y se agita durante 24 horas. Se evapora el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto.

10 Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (3,89 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 293,1

15 ([M+H]⁺).

Paso D] 4,5-diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Dentro de un tubo sellable y en atmósfera de argón se introducen la 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (2,59 g), el ácido ciclopropilborónico (1,23 g), fosfato potásico (8,18 g), triciclohexil-fosfina (0,30 g), tolueno (50 ml) y agua (3,2 ml). A esta mezcla se le añade el acetato de paladio (0,11 g), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 4 días. Se enfría el matraz y

20 después se diluye su contenido con agua/EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en

bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 4,5-diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada, que seguidamente se purifica por cristalización en EtOAc/pentano, obteniéndose 1,12 g del compuesto epigrafiado deseado en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI⁺) = 255,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el clorhidrato de la 2-fluorfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 273,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el clorhidrato de la 4-fluorfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

5 Paso A] 5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 273,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 4

4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el clorhidrato de la 4-fluorfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente marrón. (ESI⁺) = 291,1 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 5

4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 3-fluorfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

15 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 20 273,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6

2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 2-clorofenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 289,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7

10 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 3-clorofenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

15 Paso A] 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso C] 4-bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 289,1 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 8

4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 2-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI^+) = 323,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 9

4,5-diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 3-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(3-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-

dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 323,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10

4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-
5 metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 4-fluor-3-trifluormetilfenilhidrazina (obtenida de modo similar al descrito en WO 2004/056324 a partir de la 4-fluor-2-trifluormetil-fenilamina) (paso A) a
10 través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

15 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM
20 (ESI⁺) = 341,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11

4,5-diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 2-metoxilfenilhidrazina (paso A) a
25 través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente anaranjado. EM (ESI⁺) = 285,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 12

10 4,5-diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la naftalen-1-il-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

15 Paso A] 5-ciclopropil-2-naftalen-1-il-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 305,4 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 13

4,5-diciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 4-fluorfenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

5 Paso A] 5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

10 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 287,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 14

4,5-diciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 3-fluorfenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

25 Paso B] 5-ciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 287,0 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 15

2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 2-clorofenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

15 Paso B] 2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 303,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16

2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 3-clorofenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Paso C] 4-bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 303,1
10 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

4,5-diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
15 el ejemplo 1 utilizando la 3-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso B] 5-ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado,
25 la 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 337,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
5 el ejemplo 1 utilizando la 3-trifluormetilfenilhidrazina
(paso A) y bromuro de bencilo (paso B) a través de los com-
puestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-di-
hidro-pirazol-3-ona

10 Paso B] 1-bencil-5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fe-
nil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 1-bencil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-trifluorme-
til-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado,
15 la 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amari-
llo. EM (ESI⁺) = 399,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

4,5-diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorme-
20 til-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
el ejemplo 1 utilizando la 3-trifluormetilfenilhidrazina
(paso A) y bromometil-ciclopropano (paso B) a través de los
compuestos intermedios siguientes:

25 Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-di-
hidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluor-
metil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 363,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20

2-bencil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la bencilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 2-bencil-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 2-bencil-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 2-bencil-4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-bencil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 269,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

2,3-diciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Paso A] 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 49 utilizando la 5-ciclopropil-1,2-dihidropirazol-3-ona (véase ejemplo 52, paso A) y 1,5-dibromopentano, obteniéndose la 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 193,5 ([M+H]⁺).

Paso B] 2-bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso C, utilizando la 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona, obteniéndose la 2-bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 271,3 ([M+H]⁺).

Paso C] 2,3-diciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso D, utilizando la 2-bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona, obteniéndose 2,3-diciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 233,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22

5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el 3-ciclobutil-3-oxo-propionato de

metilo (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclobutil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pi-
5 razol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-dihi-
dro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado,
la 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pi-
10 razol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM
(ESI⁺) = 269,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 23

5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-
fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

15 Se obtiene este material de modo similar al descrito en
el ejemplo 1 utilizando el 3-ciclobutil-3-oxo-propionato de
metilo y la 2-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) a través
de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclobutil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-di-
20 hidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluorme-
til-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

25 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado,
la 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fe-
nil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligera-
mente amarillo. EM (ESI⁺) = 337,4 ([M+H]⁺).

97

1120

Ejemplo 24

4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionato de metilo (obtenido con arreglo a J. Am. Chem. Soc. 90, 2882-2889, 1968) y la 2-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 337,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 25

5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el 4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato de metilo y la 2-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-tert-butil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-tert-butil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 339,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

10 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionato de etilo

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en J. Am. Chem. Soc. 90, 2882-2889, 1968, utilizando la 1-(2,2-dimetil-ciclopropil)-etanona (obtenida con arreglo a J. Org. Chem. 35, 374-379, 1970), obteniéndose una mezcla racémica del 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionato de etilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

20 Paso B] 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionato de metilo y la 2-trifluormetilfenilhidrazina (paso 25 A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-tri-fluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido amarillo. EM (ESI⁺) = 351,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 27

10 3-ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Paso A] 7-bromo-3-oxo-heptanoato de metilo

Se realiza un barrido con gas argón de un matraz equipado con varilla agitadora magnética y se cargan en él a
15 -78°C el THF (40 ml) y una solución de LDA (17,2 ml de una solución 2 M en THF). A esta mezcla se le añade por goteo el 3-oxo-butirato de metilo (2 g) disuelto en THF (5 ml). Después se calienta la solución a 0 °C y con una jeringuilla se le añade el 1,3-dibromopropano (3,47 g) disuelto en THF (5
20 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora y luego se interrumpe la reacción con 10 ml de una solución acuosa 2N de HCl, se extrae con éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. Por secado con sulfato sódico, filtración y
25 evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un aceite en bruto. Mediante una cromatografía de columna flash del tipo cromatografía Combiflash de ISCO (EtOAc/heptano) se obtiene el 7-bromo-3-oxo-heptanoato de

100

103

metilo deseado (0,9 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI+) = 251,1 ([M+H]⁺).

Paso B] 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

5 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón, a una solución del 7-bromo-3-oxo-heptanoato de metilo (0,35 g) en etanol (80 ml) se le añade la fenilhidrazina (0,16 g). Se sumerge la mezcla en un baño de aceite y se calienta a 120 ° C durante una noche. Se enfría el matraz, se evapora el
10 ácido acético con vacío y se disuelve el sólido restante en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran con vacío y se someten a destilación azeotrópica con
15 tolueno (2x). Después se purifica el residuo en bruto mediante trituración con una mezcla 1:1 de éter/pentano, obteniéndose la 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona deseada (0,21 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 215,4 ([M+H]⁺).

20 Paso C] 3-bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]piridin-2-ona

A una solución de 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]piridin-2-ona (0,21 g) en cloruro de metileno (4 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (0,18 g). Se envuelve el
25 matraz con una lámina de aluminio y se agita durante 24 horas. Se evapora el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se

lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 3-bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona deseada (0,15 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 295,2 ([M+H]⁺).

Paso D] 3-ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

En un tubo sellable y en atmósfera de argón se introducen la 3-bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona (0,11 g), el ácido ciclopropilborónico (0,064 g), fosfato potásico (0,43 g), triciclohexil-fosfina (0,016 g), tolueno (1 ml) y agua (0,1 ml). A esta mezcla se le añade el acetato de paladio (0,006 g), se sella el tubo y se agita a 100°C durante 2 días. Se enfría el matraz y se diluye con agua/EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 3-ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona deseada en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 255,4 ([M+H]⁺).

103

Ejemplo 28

4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 4-ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-
5 pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 29 (pasos A y B) utilizando el 3-oxo-butirato
de metilo y la fenilhidrazina (paso A), obteniéndose la 4-
ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en
10 forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 229,5
([M+H]⁺).

Paso B] 5-bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón,
15 a la 4-ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-
ona (0,081 g) en dioxano (1,5 ml) se le añade bromo (0,057
g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente
durante 2 días. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y
EtOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con
20 más EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concen-
tra con vacío. Se purifica el material en bruto mediante una
cromatografía Combiflash de ISCO (EtOAc/heptano), obtenién-
dose la 5-bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihi-
25 dro-pirazol-3-ona deseada en forma de sólido ligeramente
marrón. EM (ESI⁺) = 307,1 ([M+H]⁺).

Paso C] 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-1-metil-
2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

126

A una solución de 5-bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,094 g) en acetonitrilo (5 ml), se le añade el 4-fluorfenol (0,034 g), carbonato de cesio (0,1 g) e yoduro potásico (3 cristales). Se agita la
5 mezcla reaccionante durante una noche a temperatura ambiente y luego se diluye con agua y EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de HCl, salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los
10 componentes volátiles con vacío se obtiene la 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,023 g) en forma de sólido ligeramente beige. EM (ESI⁺) = 339,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29

15 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón,
20 a una solución de 3-oxo-butirato de metilo (2,8 g) en ácido acético (6,5 ml) se le añade la 4-fluorfenilhidrazina (3,05 g). Se sumerge la mezcla en un baño de aceite y se calienta a 120 ° C durante una noche. Se enfría el matraz, se evapora el ácido acético con vacío y se disuelve el sólido restante en
25 EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran con vacío y se someten a destilación azeotrópica con to-

105

lueno (2x). Después se purifica el residuo en bruto mediante una cromatografía de tipo Combiflash de ISCO utilizando como eluyente EtOAc/heptano, de este modo se obtiene la 2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona deseada (3,2 g) en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 193,3 ([M+H]⁺).

Paso B] 2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

A una solución de 2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona (1 g) en DMF (5 ml) se le añade yodometano (0,33 ml) y se introduce la mezcla dentro de una bomba de presión y se sella. Después se calienta el matraz en un baño de aceite a 100 ° C durante dos días. Se enfría el matraz y se evapora la DMF con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc, se satura y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la solución acuosa con EtOAc dos veces más a pH neutro. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano y un 3% de AcOH se obtiene la 2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,5 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 207,1 ([M+H]⁺).

Paso C] 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

A una solución de 2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,5 g) en cloruro de metileno (10 ml)

108

se le añade la N-bromosuccinimida (0,43 g). Se envuelve el matraz con una lámina de aluminio y se agita durante 24 horas. Se evapora el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,43 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 287,0 ([M+H]⁺).

Paso D] 4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

En un tubo sellable y en atmósfera de argón se introduce la 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,439 g), el ácido ciclopropilborónico (0,265 g), fosfato potásico (1,75 g), triciclohexil-fosfina (0,065 g), tolueno (3 ml) y agua (0,35 ml). A esta mezcla se le añade el acetato de paladio (0,024 g), se sella el tubo y se agita a 100 ° C durante 2 días. Se enfría el matraz y luego se diluye con agua/EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 4-ciclopropil-2-(4-fluor-

fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 247,1 ([M+H]⁺).

Paso E] 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón, a la 4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,32 g) en dioxano (5 ml) se le añade bromo (0,20 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días. Se diluye la mezcla reaccionante con
10 agua y EtOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con más EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto mediante una cromatografía Combiflash de ISCO (EtOAc/heptano), obte-
15 niéndose la 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 327,1 ([M+H]⁺).

Paso F] 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 A una solución de 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,130 g) en acetonitrilo (5 ml) se le añaden el 4-fluorfenol (0,045 g), el carbonato de cesio (0,13 g) e yoduro potásico (3 cristales). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche
25 a temperatura ambiente y luego se diluye con agua y EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de HCl, salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y

evaporación de los componentes volátiles con vacío y purificación del residuo mediante una cromatografía de tipo Combiflash de ISCO (empleando EtOAc/heptano) se obtiene la 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,023 g) en forma de sólido ligeramente beige. EM (ESI⁺) = 357,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

N-{4-[4-ciclopropil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida

10 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 29 utilizando la N-(4-hidroxi-fenil)-acetamida (paso F), obteniéndose la N-{4-[4-ciclopropil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 396,3
15 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

N-{4-[4-ciclopropil-1-(2-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
20 el ejemplo 29 utilizando la 2-fluorfenilhidrazina (paso A) y la N-(4-hidroxi-fenil)-acetamida (paso F) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 2-(2-fluor-fenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

25 Paso B] 2-(2-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-2-(2-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso D] 4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso E] 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Después del paso F se obtiene el compuesto epigrafiado, la N-{4-[4-ciclopropil-1-(2-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida, en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 396,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32

10 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 29 utilizando la 2-fluorfenilhidrazina (paso A), obteniéndose la 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 357,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33

4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso A] 5-(4-fluor-fenil)-3-oxo-pentanoato de metilo

En un matraz de fondo redondo, seco, barrido con argón, a una solución de diisopropil-amida de litio (17,2 ml de una solución 2 M en THF/hexano/etilbenceno) en THF (50 ml) se le añade por goteo a -78 °C el 3-oxo-butirato de metilo (2,0 g) disuelto en THF (5 ml). Después se calienta la solución a 0 °C y se le añade rápidamente con una jeringuilla una solución de bromuro de 4-fluorbencilo en THF (5 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 0°C durante 1 hora más y

después se interrumpe la reacción con una solución acuosa 1N de HCl. Se extrae la mezcla con EtOAc (3x), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secan con sulfato sódico.

5 Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto que se purifica mediante cromatografía Combiflash de ISCO, obteniéndose el 5-(4-fluor-fenil)-3-oxo-pentanoato de metilo deseado (0,87 g) en forma de aceite de color amarillo pálido. EM (ESI⁺) = 225,3
10 ([M+H]⁺).

Paso B] 2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

En un tubo sellable, a una solución de 5-(4-fluor-fenil)-3-oxo-pentanoato de metilo (0,43 g) en ácido acético
15 (5 ml) se le añade el 4-fluorfenilhidrazina.HCl (0,31 g). Se sella el tubo y se sumerge en un baño de aceite a 100 °C durante 18 horas. Se enfría el tubo a temperatura ambiente, se abre y se vierte su contenido sobre una mezcla de EtOAc y agua. Se extrae la fase acuosa con EtOAc y se reúnen las
20 fases orgánicas, se lavan con agua y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un material cristalino en bruto. Se lava el producto en bruto con éter, obteniéndose la
25 2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,4-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,37 g) en forma de sólido cristalino de color beige. EM (ESI⁺) = 301,1 ([M+H]⁺).

Paso C] 2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

100

A una solución de la 2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2,4-dihidro-pirazol-3-ona (0,34 g) en DMF (2 ml) se le añade el yodometano (0,07 ml), se introduce la mezcla dentro de una bomba de presión y se sella. Después se
5 calienta el matraz en un baño de aceite a 100 ° C durante dos días. Se enfría el matraz y se evapora la DMF con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc, se satura y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la solución acuosa con EtOAc dos veces más a pH
10 neutro. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano
15 se obtiene la 2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,296 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 315,1 ([M+H]⁺).

Paso D] 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 A una solución de 2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,296 g) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (0,168 g). Se envuelve el matraz con una lámina de aluminio y se agita durante 24 horas. Se evapora el disolvente con vacío
25 y se disuelve el residuo en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un

114

residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-
5 pirazol-3-ona deseada (0,312 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 395,0 ([M+H]⁺).

Paso E] 4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

En un tubo sellable y en atmósfera de argón se
10 introducen la 4-bromo-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,312 g), el ácido ciclopropilborónico (0,139 g), fosfato potásico (0,924 g), triciclohexil-fosfina (0,034 g) y tolueno (3,0 ml). A esta mezcla se le añade el acetato de paladio (0,013 g), se sella
15 el tubo y se agita a 100 ° C durante 20 horas. Se enfría el tubo y se diluye su contenido con agua/EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo en
20 bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano se obtiene la 4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,055 g) en forma de sólido cristalino
25 blanco. EM (ESI⁺) = 315,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34

4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 33 utilizando la 2-fluorfenilhidrazina (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso B] 2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-
5 2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-
metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso D] 4-bromo-2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-
etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

10 Después del paso E se obtiene el compuesto epigrafiado,
la 4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-
etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido
blanco mate. EM (ESI⁺) = 355,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

15 4-ciclopropil-1-etil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-
fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 29 utilizando el yodoetano (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

20 Paso B] 1-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona

Paso D] 4-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-
25 1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso E] 5-bromometil-4-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-
fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso F se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4-ciclopropil-1-etil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 371,4 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 36

5-(4-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 5-bromometil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

10 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón, a la 4-isopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,8 g) en dioxano (15 ml) se le añade bromo (0,55 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y EtOAc y se
15 separan las fases. Se extrae la fase acuosa con más EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto mediante una cromatografía Combiflash de ISCO (EtOAc/heptano), obteniéndose la 5-
20 bromometil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 309,3 ([M+H]⁺).

Paso B] 5-(4-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

25 A una suspensión de hidruro sódico (0,023 g de una dispersión al 50 % en aceite mineral) en DMF (2 ml) se le añade a 0°C el 4-clorofenol (0,042 g). A esta mezcla se le añade una solución de la 5-bromometil-4-isopropil-1-metil-2-

115
fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,10 g) en DMF (1 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se diluye la mezcla reaccionante con agua y EtOAc. Se separan las fases y se
5 extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con más salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío y purificación del residuo mediante una cromatografía de tipo Combiflash de ISCO (empleando EtOAc/
10 heptano) se obtiene la 5-(4-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,020 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 357,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37

5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona
15

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 36, utilizando el 2,4-diclorofenol (paso B), obteniéndose la 5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido
20 blanco. EM (ESI⁺) = 392,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38

5-(4-fluor-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 36, utilizando 4-fluorfenol (paso B), obteniéndose la 5-(4-fluor-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco. EM
25 (ESI⁺) = 341,3 ([M+H]⁺).

118

Ejemplo 39

5-(2-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
5 en el ejemplo 36, utilizando el 2-clorofenol (paso B),
obteniéndose la 5-(2-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-
2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido lige-
ramente marrón. EM (ESI⁺) = 357,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40

10 5-isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-di-
hidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 36, utilizando propan-2-ol (paso B), obtenién-
dose la 5-isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-di-
15 hidro-pirazol-3-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM
(ESI⁺) = 289,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41

1-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

Paso A] 2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

20 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón,
a una solución de ciclohexanona-2-carboxilato de etilo (0,6
g) en ácido acético (1 ml) se le añade la fenilhidrazina
(0,38 g). Se sumerge la mezcla en un baño de aceite y se
calienta a 120 ° C durante una noche. Se enfría el matraz, se
25 evapora el ácido acético con vacío y se disuelve el sólido
restante en EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la
fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se
lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran,

se concentran con vacío y se someten a destilación azeotrópica con tolueno (2x). Después se purifica el residuo en bruto mediante una cromatografía de tipo Combiflash de ISCO (eluyendo con EtOAc/heptano), obteniéndose la 2-fenil-
5 1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona deseada (0,56 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 215,4 ([M+H]⁺).

Paso B] 1-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

A una solución de 2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-inda-
10 zol-3-ona (0,1 g) en DMF (1 ml) se le añade el yodoetano (0,073 ml), se introduce la mezcla dentro de una bomba de presión y se sella. Después se calienta el matraz en un baño de aceite a 100 ° C durante tres días. Se enfría el matraz y se evapora la DMF con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc,
15 se satura y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la solución acuosa con EtOAc dos veces más a pH neutro. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un
20 residuo en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice utilizando una cromatografía combiflash de ISCO y eluyendo con EtOAc/heptano y un 3% de AcOH se obtiene la 1-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona deseada (0,084 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) =
25 EM (ESI⁺) = 243,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

1-metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapi-
razol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 41 utilizando 2-oxo-cicloheptanocarboxilato de metilo (paso A) e yodometano (paso B) a través del compuesto intermedio siguiente:

5 Paso A] 2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona

Después del paso B se obtiene el compuesto epigrafiado, la 1-metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) =
10 243,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 43

1-metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-
1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
15 el ejemplo 41 utilizando el 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de metilo (paso A) e yodometano (paso B) a través del compuesto intermedio siguiente:

Paso A] 2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-
1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

20 Después del paso B se obtiene el compuesto epigrafiado, la 1-metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona, en forma de sólido beige. EM (ESI⁺) = 289,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44

25 2-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 41 utilizando el 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de

metilo, 2,4-diclorofenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través del compuesto intermedio siguiente:

Paso A] 2-(2,4-dicloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona

5 Después del paso B se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 297,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

10 1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 41 utilizando el 2-oxo-cicloheptanocarboxilato de metilo y la 2-trifluormetilfenilhidrazina (paso A) e yodometano (paso B) a través del compuesto intermedio siguiente:

Paso A] 2-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona

Después del paso B se obtiene el compuesto epigrafiado, la 1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 311,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

4-tert-butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

25 A una solución de tert-butanol (800 µl) y 1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,150 g) en dicloroetano (1 ml) se le añade el dietileterato de trifluoruro de boro (400 µl). Se calienta la mezcla reaccionante a 40 °C durante

119

122

120

siete días. Después se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre una mezcla de agua/hielo, se basifica hasta pH 10 con una solución de hidróxido sódico y se extrae con EtOAc. Se acidifica la solución con AcOH hasta pH 4 y después se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose la 4-tert-butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,025 mg) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 245,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

4-tert-butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

15 Paso A] 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 61 utilizando la 5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (Synthesis 4, 283-287, 1979), de este modo se obtiene la 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 189,4 ([M+H]⁺).

Paso B] 4-tert-butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 46 utilizando la 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-tert-butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 245,4 ([M+H]⁺).

123

Ejemplo 48

4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo se enfría una suspensión de la 5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (4,0 g) y adamantan-
5 1-ol (5,6 g) a 0 °C con un baño de agua/hielo. A la suspensión enfriada se le añade etileterato de trifluoruro de boro (9,2 ml) durante 10 minutos. Después se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Luego se enfría la suspensión otra vez a 0 °C y se
10 interrumpe la reacción con una solución de KOH al 50 %. A continuación se acidifica la mezcla con una solución acuosa 2 N de HCl y se diluye con EtOAc. Se recoge el precipitado blanco resultante por filtración y se lava el sólido con éter. Se seca el sólido blanco en un desecador, obteniéndose
15 la 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (9,2 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 233,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-
20 a]pirazol-1-ona

En un matraz de presión sellable se introduce la 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (3,5 g) (del modo descrito en el ejemplo 48) junto con el 1,3-dibromopropano (6,1 g) y DMF (40 ml) y un equivalente de carbonato potásico sólido. Se sella el matraz y se calienta la solución a
25 100 °C durante 20 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante y se diluye con EtOAc y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la fase

122

acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante mediante una cromatografía de tipo Combiflash de ISCO (a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/heptano), obteniéndose la 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (0,821 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 273,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50

10 2-adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo-[1,2-a]piridazin-1-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 49 utilizando el 1,4-dibromo-butano, obteniéndose la 2-adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo-[1,2-a]piridazin-1-ona en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 287,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 51

2-adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

20 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 49 utilizando el 1,4-dibromo-pentano, obteniéndose la 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 301,3 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 52

2-adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo-[1,2-a]pirazol-1-ona

Paso A] 5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

125

123

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón, a una solución del 3-ciclopropil-3-oxopropionato de metilo (10 g) y ácido acético (28 ml) se le añade el hidrato de hidrazina (2,25 g). Se sumerge la mezcla en un baño de aceite y se calienta a 100 ° C durante una noche. Se enfría el matraz, se evapora el ácido acético con vacío y se añade el sólido restante a una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Se recoge por filtración el precipitado formado y se lava con agua y éter frío, obteniéndose la 5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona deseada (8,2 g) en forma de sólido beige.

Paso B] 4-adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48, utilizando la 5-ciclopropil-2,4-dihidropirazol-3-ona, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻) = 259,1 ([M-H]⁻).

Paso C] 2-adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 49 utilizando la 4-adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, de este modo se obtiene la 2-adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]-pirazol-1-ona en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 299,3 ([M+H]⁺).

126

Ejemplo 53

4-adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48, utilizando la 1,2,5-trimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (obtenida del modo descrito por v. Auwers y Niemeyer en J. Prakt. Chem. 110, 179, 1925), obteniéndose la 4-adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco mate. EM (ESI+) = 261,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 54

4-adamantan-1-il-1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la 2,5-dimetil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona y el bromuro de bencilo, obteniéndose la 1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco mate.

Paso B] 4-adamantan-1-il-1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 48 utilizando la 1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada en forma de sólido blanco mate. EM (ESI+) = 337,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

4-adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

125

Se introducen en un tubo sellable la 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,05 g), el 2-bromopropano (0,026 g) y la DMF, se purga el tubo con argón y se sella. Se sumerge el tubo en un baño de aceite de calentamiento a 110
5 grados centígrados durante 48 horas. Se enfría el matraz y se abre con cuidado. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y una solución acuosa de NaHCO₃ y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con más EtOAc, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con tiosulfato sódico. Después se secan
10 las fases con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía la goma en bruto por adsorción sobre gel de sílice y se somete a una cromatografía de tipo Combiflash de Isco. Por concentración de las fracciones deseadas se obtiene el producto deseado, la 4-adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,01 g), en
15 forma de material blanco mate. EM (ESI+) = 275,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 56

4-adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48, utilizando la 5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI+) = 309,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 57

25 4-adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

128

126

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48 utilizando la 1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido
5 blanco. EM (ESI+) = 323,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 58

4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
10 en el ejemplo 61 utilizando la 4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (véase ejemplo 59), obteniéndose la 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco mate. EM (ESI+) = 323,3 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 59

4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48, utilizando la 5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (Synthesis 4, 283-287, 1979) en forma de sólido
20 blanco. EM (ESI+) = 309,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 60

4-adamantan-1-il-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
25 en el ejemplo 48 utilizando la 1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 295,3 ([M+H]⁺).

129

Ejemplo 61

4-adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-
ona

Se introducen en un tubo sellable la 4-adamantan-1-il-
5 1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,05 g), el yodometano
(0,036 g) y la DMF (1 ml), se purga el tubo con argón y se
sella. Se sumerge el tubo en un baño de aceite calentado a
110 grados centígrados durante 16 horas. Se enfría el matraz
y se abre con cuidado. Se diluye la mezcla reaccionante con
10 EtOAc y una solución acuosa de bicarbonato sódico y se
separan las fases. Se extrae la fase acuosa con más EtOAc, se
reúnen las fases orgánicas y se lavan con tiosulfato sódico.
Después se secan las fases con sulfato sódico, se filtran y
se concentran con vacío. Se cromatografía la goma en bruto
15 por adsorción sobre gel de sílice y se somete a una
cromatografía de tipo Combiflash de Isco. Por concentración
de las fracciones deseadas se obtiene el producto deseado, la
4-adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona
(0,035 mg), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 309,4
20 ([M+H]⁺).

Ejemplo 62

4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-
pirazol-3-ona

Paso A] 5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-
25 ona

A una solución de piridin-2-il-hidrazina (1 g) en tert-
butanol (15 ml) se le añade a 30 ° C but-2-inoato de metilo
(1 g). Se enfría el matraz en un baño de aceite y se trata

con tert-butoxido potásico (2 g) en porciones. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se reduce el tert-butanol con vacío y se recoge el residuo en agua. Se extrae la fase acuosa una vez con DCM.

5 Luego se acidifica la fase acuosa con AcOH hasta pH = 3 y luego se acidifica la fase acuosa se recoge el precipitado resultante por filtración y se lava con agua. Se recoge el sólido y se seca con P₂O₅ en un desecador, obteniéndose la 5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,3 g) en

10 forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 176,3 ([M+H]⁺).

Paso B] 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48 utilizando la 5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de

15 sólido blanco. EM (ESI+) = 310,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63

4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 61 utilizando la 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco mate. EM (ESI+) = 324,5 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 64

4-adamantan-1-il-1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto en dos pasos, de modo similar al descrito en los ejemplos 62 y 61, utilizando la 4-fluor-fenilhidrazina (ejemplo 62), el yodometano y la 4-adamantan-1-il-1-(4-fluor-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (ejemplo 61), obteniéndose la 4-adamantan-1-il-1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido amarillo. EM (ESI+) = 341,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 65

4-adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto en dos pasos, de modo similar al descrito en el ejemplo 61, utilizando la 4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (ejemplo 59) e yodometano, obteniéndose la 4-adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI+) = 337,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 66

3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]-azepin-2-ona

Paso A) 8-bromo-3-oxo-octanoato de metilo

Se limpia con un barrido de argón un matraz de fondo redondo, equipado con una varilla agitadora magnética, y se introducen en él a -78°C el THF (35 ml) y una solución de LDA (17,2 ml de una solución 2M en THF). A esta mezcla se le añade por goteo el 3-oxo-butirato de metilo (2 g) disuelto en

THF (5 ml). Después se calienta la solución a 0 °C y se le
añade mediante una jeringuilla el 1,4-dibromobutano (3,72)
disuelto en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante
durante 1 hora, se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de
5 una solución acuosa 2N de HCl y se extrae con éter, se reúnen
las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución acuosa
de bicarbonato sódico y salmuera. Por secado con sulfato
sódico, filtración y evaporación de los componentes volátiles
con vacío se obtiene un aceite en bruto. Mediante una cromatografía
10 de columna flash del tipo cromatografía Combiflash
de ISCO (EtOAc/heptano) se obtiene el 8-bromo-3-oxo-octanoato
de metilo (1,5 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI+) =
251,1 ([M+H]⁺).

Paso B] 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-
15 ona

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón,
a una solución de 8-bromo-3-oxo-octanoato de metilo (0,05 g)
en etanol (2 ml) se le añade hidrato de hidrazina (0,01 ml).
Se sumerge la mezcla en un baño de aceite y se calienta a 110
20 ° C durante una noche. Se enfría el matraz, se evapora el
etanol con vacío y se disuelve el sólido restante en EtOAc y
una solución acuosa de sulfato sódico. Se separan las fases y
se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases
orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato
25 sódico, se filtran y se concentran con vacío. Después se
purifica el residuo en bruto mediante trituración con una
mezcla 1:1 de éter/pentano, obteniéndose la 5,6,7,8-tetrahi-

dro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona deseada (0,02 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻) = 153,1 ([M-H]⁻).

Paso C] 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

5 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 48 a partir de la 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona, obteniéndose la 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 287,3 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 67

3-adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 61 a partir de la 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona, obteniéndose la 3-adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 301,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 68

20 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Paso A] 7-bromo-3-oxo-heptanoato de metilo

Este compuesto se describe en el ejemplo 27, paso A.

Paso B] 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

25 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 66 paso B a partir del 7-bromo-3-oxo-heptanoato de metilo, obteniéndose la 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona en forma de sólido ligeramente marrón.

132

Paso C] 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 66 paso C a partir de la 4,5,6,7-tetrahidro-5 pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona, obteniéndose la 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI+) = 273,5 ([M+H]⁺).

Paso D] 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

10 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 61 utilizando 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona, obteniéndose la 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI+) 15 = 287,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 69

3-adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito 20 en el ejemplo 61 a partir de la 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona e yodometano, obteniéndose la 3-adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI+) = 301,5 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 70

1,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

138

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 71 paso B, a partir de la 1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 1,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 311,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 71

2,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 61 a partir de la 5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (Synthesis 4, 283-287, 1979) en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 189,4 ([M+H]⁺).

Paso B] 2,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo se enfría a 0°C una suspensión de la 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,15 g) y adamantan-1-ol (0,1 g) con un baño de agua-hielo. A la suspensión enfriada se le añade etileterato de trifluoruro de boro (0,18 ml) durante 10 minutos. Después se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 días. Luego se enfría la suspensión otra vez a 0 °C y se interrumpe la reacción con una solución de KOH al 50 %. A continuación se acidifica la mezcla a pH 6 y se diluye con EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y eliminación de los componentes volátiles se obtiene un resi-

duo en bruto que se purifica mediante una cromatografía de tipo Combiflash de ISCO (EtOAc/heptano), obteniéndose la 2,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada (0,032 g) en forma de sólido
5 blanco. EM (ESI⁺) = 311,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 72

4,5-diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
10 el ejemplo 1 utilizando (2,3-dicloro-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-
15 1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺)
20 = 323,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 73

1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,4-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y bromuro de bencilo (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 1-bencil-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Paso C] 1-bencil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺)
10 = 367,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 74

4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
15 el ejemplo 1 utilizando la (2,4-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y 1-bromometil-2-fluor-benceno (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado,
25 la 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 385,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 75

4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,4-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y 1-bromometil-4-fluor-benceno (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

10 Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 385,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 76

4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

25 Paso A] 5-ciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

137
Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 77

1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

10 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,5-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y bromuro de bencilo (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona
15

Paso B] 1-bencil-5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 1-bencil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 367,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 78

25 4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,5-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 291,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 79

4,5-diciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2-metanosulfonil-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1,2-

dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 333,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 80

4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-
5 1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2-trifluormetoxi-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-2,4-
10 dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

15 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 339,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 81

20 4,5-diciclopropil-1-(2,4-difluor-bencil)-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,5-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y 1-bromometil-2,4-difluor-benceno (paso B) a través
25 de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-(2,4-difluor-bencil)-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-(2,4-difluor-bencil)-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-(2,4-difluor-bencil)-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 403,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82

10 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,4-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y 3-bromo-1,1,1-trifluor-propano (paso B) a través
15 de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente
25 marrón. EM (ESI⁺) = 373,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 83

4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-piridin-2-il-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

146

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,4-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y 2-bromometil-piridina (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

5 Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-
10 piridin-2-ilmetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺) = 368,1 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 84

4,5-diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la o-tolil-hidrazina (paso A) a
20 través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-o-tolil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

25 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-dihidro-pirazol-3-

ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 269,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 85

2-benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la benzotiazol-2-il-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 2-benzotiazol-2-il-5-ciclopropil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 2-benzotiazol-2-il-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 2-benzotiazol-2-il-4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 312,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 86

4,5-diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,3-dimetil-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 283,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 87

4,5-diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

10 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2-etil-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-etil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

15 Paso B] 5-ciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, 20 la 4,5-diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 283,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 88

25 4,5-diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,5-dicloro-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

5 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺)
10 = 323,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 89

4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
15 el ejemplo 1 utilizando la (2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

20 Paso B] 5-ciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado,
25 la 4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) = 355,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 90

4-ciclopropil-1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (excepto el paso B) utilizando la (2-trifluormetil-fenil)-hidrazina y 4,4,4-trifluor-3-oxo-butirato de etilo (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

10 Paso B] 1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

En un matraz se añaden 19,5 ml (50,7 mmoles) de sulfato de dimetilo a 1,5 g (5,1 mmoles) de la 1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona y se agita, después se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo a 120°C durante 15 minutos. Después se purifica la mezcla reaccionante utilizando (2 x 40 ml) de agua y (2 x 50 ml) de acetato de etilo, se separa la fase orgánica de la fase acuosa, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. 15 Se reúnen los componentes orgánicos, se separan y se purifican por cromatografía de columna (AcOEt/heptano = 95/5), obteniéndose la 1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (918 mg, rendimiento = 58%) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 311,0 ([M+H]⁺).

25 Paso C] 4-bromo-1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4-ciclopropil-1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-

146
fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de goma amarilla.
EM (ESI⁺) = 351,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 91

4-ciclopropil-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-
5 trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] cloruro de 2,2-difluor-ciclopropanocarbonilo

A una solución del ácido 2,2-difluor-ciclopropanoico
(1,0 g, 8,2 mmoles), producto comercial, en DCM (27,3 ml) se
le añade 1 gota de DMF, se agita la mezcla en atmósfera de
10 gas inerte argón y se enfría a 0°C en un baño de hielo.
Después se inyecta cloruro de oxalilo (1 eq.), se retira el
baño, se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se
agita la solución durante 18 horas. Después se concentra la
solución con vacío y se emplea el residuo formado en la
15 reacción siguiente sin más purificación.

Paso B] 3-(2,2-difluor-ciclopropil)-3-oxo-propionato de
etilo

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de gas
inerte argón se introduce el malonato de monoetilo (2,164 g,
20 16,4 mmoles) y 60 ml de THF y se enfría el matraz a -78° C. A
esta mezcla se le añade una solución de n-butil-litio (20,48
ml de una solución 1,6 M en hexano, 32,8 mmoles) y la tempe-
ratura sube gradualmente hasta alcanzar 0°C en 15 minutos.
Después se enfría de nuevo la solución de malonato litiado a
25 -78°C, se disuelve el cloruro de 2,2-difluor-ciclopropanocar-
bonilo en bruto en THF (10 ml), se añade por goteo durante 20
minutos y se calienta la mezcla reaccionante a 0°C, deter-
minándose el momento en el que ha finalizado la reacción me-

149

147

diante análisis por cromatografía de capa fina (CCF) (revelado con permanganato potásico). Se purifica la mezcla reaccionante con (2 x 20 ml) de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y (1 x 20 ml) de una solución saturada de salmuera. Después se extrae con (2 x 20 ml) de acetato de etilo, después se concentra con vacío la porción orgánica de la mezcla reaccionante, a continuación se adsorbe sobre gel de sílice y se cromatografía (AcOEt/heptano = 10/90). Se reúnen las fracciones deseadas y se concentran, obteniéndose el 3-(2,2-difluor-ciclopropil)-3-oxo-propionato de etilo (678 mg, rendimiento = 43%) en forma de líquido incoloro. EM (ESI⁺) = 193,34 ([M+H]⁺).

Paso C] 5-(2,2-difluor-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

15 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el 3-(2,2-difluor-ciclopropil)-3-oxo-propionato de etilo y la (2-trifluormetil-fenil)-hidrazina (paso A). EM (ESI⁺) = 305,1 ([M+H]⁺).

Paso D] 5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 89 (paso B) a partir de la 5-(2,2-difluor-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona y utilizando un tiempo de reacción de 5 minutos. EM (ESI⁺) = 319,1 ([M+H]⁺).

Paso E] 4-bromo-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso C) utilizando la 5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.

5 Paso F] 4-ciclopropil-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso D) utilizando 4-bromo-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-ciclopropil-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 359,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 92

15 4-ciclopropil-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso A] 3-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-oxo-propionato de etilo

Se agita cinc metálico (0,558 g, polvo de partículas de 20 10 micras, 8,5 mmoles) en THF (2,5 ml), se le añade ácido metanosulfónico (0,04 mmoles) y se mantiene en reflujo a 76°C durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade el 3,3-difluor-ciclobutanocarbonitrilo (500 mg, 4,3 mmoles, obtenido con arreglo a Elend y col., Synth. Comm. 35, 657, 2005) y se calienta la mezcla reaccionante durante 10 minutos más. Con una 25 bomba de jeringuilla se inyecta durante un período de 2 horas el bromoacetato de etilo (0,751 ml, 6,8 mmoles) disuelto en THF (0,5 ml) y, una vez finalizada la adición, se agita la

mezcla durante 30 minutos más. Se añade por goteo a 0°C HCl acuoso (3 ml de una solución 3 M) y después se agita la mezcla reaccionante entre 0 y 20°C durante 17 horas. Se analiza la mezcla reaccionante por EM y CCF, que permiten
5 seguir la formación del producto y el consumo de los materiales de partida y se purifica la mezcla reaccionante con (2 x 20 ml) de agua y (2 x 20 ml) de acetato de etilo, después se seca la porción orgánica (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se aísla el producto y se purifica mediante
10 cromatografía flash (AcOEt/heptano = 7/93), obteniéndose el 3-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-oxo-propionato de etilo (599 mg, rendimiento = 68%) en forma de líquido incoloro. EM (ESI⁺) = 207,1 ([M+H]⁺).

Paso B] 5-(3,3-difluor-ciclobutil)-2-(2-trifluormetil-
15 fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso A utilizando 3-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-oxo-propionato de etilo y (2-trifluormetil-fenil)-hidrazina. EM (ESI⁺) = 319,0 ([M+H]⁺).

20 Paso C] 5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso B utilizando la 5-(3,3-difluor-ciclobutil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona. EM
25 (ESI⁺) = 333,1 ([M+H]⁺).

Paso D] 4-bromo-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

180

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso C utilizando la 5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona. EM (ESI⁺) = 410,9 ([M+H]⁺).

5 Paso E] 4-ciclopropil-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso D utilizando la 4-bromo-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, obteniéndose la 4-ciclopropil-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona deseada en forma de goma amarilla. EM (ESI⁺) = 373,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 93

15 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,4-difluor-fenil)-hidrazina (paso A) y el trifluor-metanosulfonato de 2,2,2-trifluor-etilo (paso B) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

25 Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de aceite amarillo. EM (ESI⁺) = 359,0 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 94

4,5-diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la (2,2-dimetil-propil)-hidrazina (paso A) a través de los compuestos intermedios siguientes:

Paso A] 5-ciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona

Paso B] 5-ciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

15 Paso C] 4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Después del paso D se obtiene el compuesto epigrafiado, la 4,5-diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺) = 249,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo A

Para la producción de tabletas de la composición siguiente puede emplearse como principio activo un compuesto de la fórmula I, trabajando con arreglo a un método de por sí conocido:

	<u>por tableta</u>
principio activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg

almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

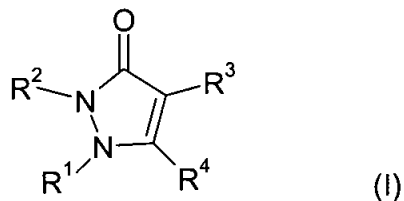
5 Ejemplo B

Para la producción de cápsulas de la composición siguiente puede utilizarse como principio activo un compuesto de la fórmula I, trabajando de un modo de por sí conocido:

	<u>por cápsula</u>
10 principio activo	100,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	<u>0,5 mg</u>
15	220,0 mg

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo, piridinilmetilo o heterociclilo; y con la condición de que, en el caso de que R^1 sea hidrógeno, entonces R^3 sea adamantanilo o adamantilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegi-
- 10 dos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;
- R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, benzotiazolilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)-
- 15 octilo, en los que biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;
- o R^1 y R^2 junto con los átomos de nitrógeno a los que están
- 20 unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)-diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, en los que la pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por grupos alquilo;
- 25 o R^1 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_m-$;

m es el número 3, 4, 5 ó 6;

R³ es ciclopropilo, arilciclopropilo, isopropilo, tert-butilo, adamantanilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que adamantanilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente

5 sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo, alquiloxialquilo, arilo,

10 lo, aralquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;

o R³ y R⁴, juntos, forman $-(CH_2)_n-$;

n es el número 3, 4, 5 ó 6;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que, en el caso de que R³ y R⁴, juntos,

15 formen $-(CH_2)_n-$, entonces R¹ sea alquilo y R² no sea hidrógeno o alquilo; y con la condición de que, en el caso de que R⁴ sea hidrógeno o alquilo, entonces R³ no sea isopropilo; y con la condición de que se excluyan la 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-tri-

20 ciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; y 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona.

25

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que:

R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, haloalquilo, arilo o heterociclilo; y con la condición de que, en el caso de que R^1 sea hidrógeno, entonces R^3 sea adamantanilo o adamantilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, biciclo(2.2.1)heptilo o biciclo(2.2.2)octilo, en los que biciclo(2.2.1)heptilo y biciclo(2.2.2)octilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, hidroxilo, halógeno y haloalquilo;

o R^1 y R^2 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, en los que pirazolidina, hexahidro-piridazina, (1,2)diazepano y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por grupos alquilo;

o R^1 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_m-$;

m es el número 3, 4, 5 ó 6;

R^4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ariloxialquilo, alquilcarbonilaminoariloxialquilo, alquiloxialquilo, arilo, aralquilo o haloalquilo;

o R^3 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_n-$; y

n es el número 3, 4, 5 ó 6.

155

158

156

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^3 es ciclopropilo, isopropilo, tert-butilo, adamantanilo o 4-metil-biciclo(2.2.2)octilo.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^3 es ciclopropilo o adamantanilo.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metil-ciclopropilo, tert-butilo, 2,2-dimetil-ciclopropilo, 10 fluor-fenoximetilo, fluor-fenil-etilo, cloro-fenoximetilo, dicloro-fenoximetilo, isopropoximetilo, metilo, hidrógeno o trifluormetilo.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, 15 1-metil-ciclopropilo, tert-butilo, 2,2-dimetil-ciclopropilo o 4-fluor-fenoximetilo.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^3 es adamantanilo y R^4 es hidrógeno, metilo o ciclopropilo.

20 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, bencilo, ciclopropilmetilo, fenilo, piridinilo o fluorfenilo.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R^1 es metilo o fenilo. 25

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de

169

nitrógeno a los que están unidos forman pirazolidina, hexahidro-piridazina o (1,2)diazepano.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^1 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_m-$,
5 en el que m es 4 ó 5.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 8, 9 y 10, en los que R^3 y R^4 , juntos, forman $-(CH_2)_n-$, en el que n es 4 ó 5.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, 11 y 12, en los que R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, 1,7,7-trimetil-biciclo(2.2.1)hept-2-ilo, naftilo, fenilo o fenilo sustituido, en los que el fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre flúor, cloro, tri-
15 fluormetilo y hidroxilo.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y de 11 a 13, en los que R^2 es metilo, fluor-fenilo, cloro-fenilo o trifluormetil-fenilo.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, elegidos entre:

4,5-diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4,5-diciclopropil-2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona,
- 15 4,5-diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(3-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-bencil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2,3-diciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]-
- 5 diazepin-1-ona;
- 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 3-ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona;
- 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- N-{4-[4-ciclopropil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- N-{4-[4-ciclopropil-1-(2-fluor-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- 25 4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-ciclopropil-1-etil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(4-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 5-(4-fluor-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 5-isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 1-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
- 1-metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
- 20 1-metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
- 2-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-ona;
- 1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
- 25 4-tert-butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-tert-butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona;
- 5 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 2-adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 4-adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-adamantan-1-il-1-bencil-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-adamantan-1-il-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-adamantan-1-il-1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

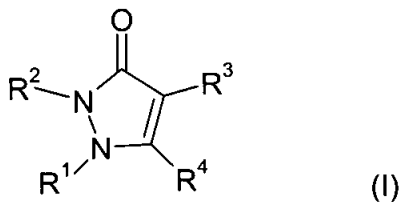
- 4-adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona;
- 5 3-adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona;
- 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-piridin-2-ona;
- 3-adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-
- 10 piridin-2-ona;
- 1,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; y
- 2,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.
- 15 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, elegidos entre:
- 4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pira-
- 20 zol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-tri-fluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-ciclopropil-5-(4-fluor-fenoximetil)-2-(2-fluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; y
3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-
- 10 piridin-2-ona.
17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, elegidos entre:
- 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-fluor-bencil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(4-fluor-bencil)-
- 20 1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4,5-diciclopropil-2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
1-bencil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4,5-diciclopropil-2-(2-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-(2,4-difluor-bencil)-2-(2,5-difluor-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 2-benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4,5-diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2-fluor-3-metil-6-trifluormetil-fenil)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-ciclopropil-1-metil-5-trifluormetil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-ciclopropil-5-(2,2-difluor-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-ciclopropil-5-(3,3-difluor-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluor-fenil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; y

4,5-diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona.

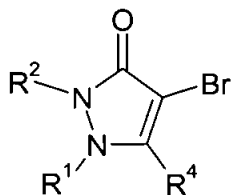
18. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula



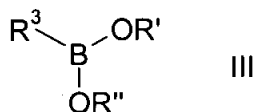
5

según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, que comprende una de las reacciones siguientes:

a) reacción de un compuesto de la fórmula

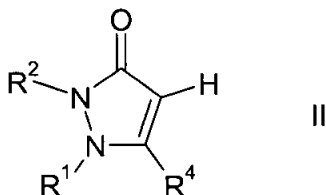


10 en presencia de un compuesto de la fórmula



con el fin de obtener un compuesto de la fórmula I;

b) reacción de un compuesto de la fórmula



15 en presencia de $\text{R}^3\text{-OH}$ con el fin de obtener un compuesto de la fórmula I;

166

en las que de R^1 a R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R' y R'' son hidrógeno o bien R' y R'' , juntos, forman un resto $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

20. Un compuesto elegido entre: 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-dihidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 10 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexahidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-bencil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-(4-metil)-fe- 15 nil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetrahidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; o 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 ó 20 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroi- 20 de-deshidrogenasa 1.

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 25 ó 20 y un vehículo terapéuticamente inerte.

23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 ó 20 para la fabricación de medi-

169

camentos destinados al tratamiento y profilaxis de diabetes, obesidad, trastornos de ingestión de comida, dislipidemia e hipertensión.

24. El uso según la reivindicación 23 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.

25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, cuando se obtiene con arreglo al procedimiento de la reivindicación 18.

26. Un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos de ingestión de comida, dislipidemia e hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 ó 20.

27. El método según la reivindicación 26 para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II.

28. La invención tal como se ha descrito.

168

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-01-29-040
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 23203

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada Certificado es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 06-06-2006 (día sexto de junio de dos mil seis)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2006 No. 157

(firma: ilegible)

Notario Público

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

171

169

APOSTILLA

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

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Oficial
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

Certificado

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 5. en Basilea | 6. el día 7 de junio de 2006 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 5190/8984 | |
| 9. Sello/Estampilla
Cancillería de la Ciudad de Basilea | 10. Firma (ilegible)
Heidi Fischer |

172

170

Caso 23203

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Kurt Amrein, bioquímico, ciudadano suizo
Letternweg 8
CH-4452 Itingen, Suiza

Daniel Hunziker, químico, ciudadano suizo
Buerklistrasse 14
CH-4313 Moehlin, Suiza

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán
Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL, Suiza

Alexander V. Mayweg, químico, ciudadano alemán
Martinsgasse 8, CH-4051, Basilea, Suiza

Werner Neidhart, químico, ciudadano alemán
9 rue du Steinler
F-68220 Hagenthal le Bas, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de Pirazolona como Inhibidores 11-Beta HSD1

173

171

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
23203 EP	31.08.2005	05107970.5

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera

174

172

solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza el 25 de octubre de 2005

Se requiere legalización

(firma: ilegible)	Kurt Amrein
(firma: ilegible)	Daniel Hunziker
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Alexander V. Mayweg,
(firma: ilegible)	Werner Neidhart

ms

173

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Kurt Amrein, bioquímico
Daniel Hunziker, químico
Bernd Kuhn, químico
Alexander V. Mayweg, químico
Werner Neidhart, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza, 31 de octubre de 2005

No. 17 (ilegible) 25

(firma: ilegible)

Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de enero de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

176

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

005322
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 JAN 30 P 12:31

W
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

174

Colombia

Case 23203

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled Certificate is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland this 06-06-2006 (sixth day of June two thousand and six)

P. Kuster
M. K.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001-Basel

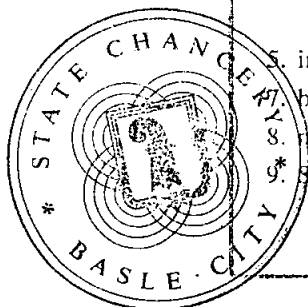
150. P. J. 2006 No. 203

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by *P. Kuster*
3. in his/her function as *off. Notar*
4. and certified by the seal of the *Gemeinsamer*

Certified - 7. Juni 2006



5. in Basel (Bâle)
6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. *5190/2984*
9. Seal / stamp:

10. Signature: *Heidi Fischer*
Heidi Fischer

177

THE
LIBRARY
OF THE
CONGRESS



NO. 1017 ON

Assignment

I/WE, the undersigned

Kurt Amrein, biochemist, a Swiss citizen
Lettenweg 8
CH-4452 Itingen, Switzerland

Daniel Hunziker, chemist, a Swiss citizen
Buerklistrasse 14
CH-4313 Moehlin, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
~~Sommattweg 42~~ ~~CH-4410 Liestal, Switzerland~~ Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL, Switzerland

Alexander V. Mayweg, chemist, a German citizen
~~Hangstrasse 34~~ ~~D-79539 Loerrach, Germany~~ Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Switzerland

Werner Neidhart, chemist, a German citizen
9 rue du Steinler
F-68220 Hagenthal le Bas, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Pyrazolone Derivatives *as 11-Beta HSD1 Inhibitors*

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
23203 EP	31.08.2005	05107970.5

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland on October 25, 2005.

Notarization required

Kurt Amrein

Kurt Amrein

Daniel Hunziker

Daniel Hunziker

Bernd Kuhn

Bernd Kuhn

Alexander V. Mayweg

Alexander V. Mayweg

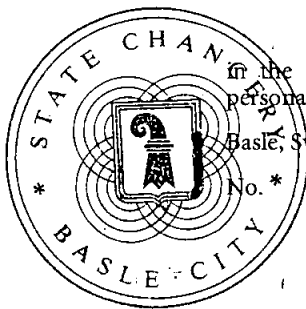
Werner Neidhart

Werner Neidhart

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Kurt Amrein, biochemist
Daniel Hunziker, chemist
Bernd Kuhn, chemist
Alexander V. Mayweg, chemist
Werner Neidhart, chemist



in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No. * 31. Okt. 2005

17525

State Chancery of the
Canton of Basle-City

Eg

Friedrich Eggen

176 479
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009496- -00000-0000

Fecha: 2008-01-31 16:37:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[x] ✓

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1 ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1 ✓
- ◆ Descripción de la invención [x] 38 ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2 ✓

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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Nova Ortiz
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

177

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 180

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F.HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	8 9496
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/065471
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	5511
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

08 ABR. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall