

COMPUESTOS DE PIRAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS

Campo de la Invención

[0001] Esta invención se refiere a nuevas pirazolonas o sales de las mismas farmacéuticamente aceptables, útiles en el tratamiento de cáncer de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos de tratamiento de cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres los cuales comprenden la administración de antagonistas selectivos de PPAR α . Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones de VHC e infecciones de VIH.

Antecedentes de la Invención

[0002] En tanto que se ha avanzado a pasos agigantados en el tratamiento de varios cánceres, en muchos casos, el tratamiento de cáncer continúa siendo una cuestión de administrar uno o más agentes anticancerosos que son marginalmente menos quimiotóxicos para las células sanas que lo que son para el cáncer en cuestión. En reconocimiento de este problema, ha habido un esfuerzo sustancial de investigación dirigido a identificar, entender y tomar ventaja del comportamiento fenotípico peculiar para ciertas células cancerosas. Se ha observado durante mucho tiempo que la mayoría de los tipos de células cancerosas genera energía para procesos celulares a través de glicolisis aeróbica en lugar de a través de fosforilación oxidante como se presenta en la célula normal. Este proceso, que se conoció como el “Efecto Warburg”, es altamente ineficiente de energía y requiere que las mitocondrias de las células cancerosas recurran a la fermentación de glucosa para compensar el déficit de energía. Debido quizá a que los investigadores a mediados de la década de 1990 estaban buscando identificar métodos de tratamiento de cáncer que tomaran ventaja del “efecto Warburg” y asociaron aspectos del metabolismo mitocondrial de las células cancerosas. Ver, por ejemplo, Wang, *et. al.*, Small mitochondrial-targeting molecules as anti-cancer agents, *Mol. Aspects Med.* Febrero de 2010; 31(1): 75-92.

[0003] Samudio, *et. al.*, *J. Clin. Invest.* 120: 142-156 (2010), describieron que en ciertas líneas de células de leucemia el “desacoplamiento mitocondrial – la continua reducción de oxígeno sin síntesis de ATP – se ha mostrado

recientemente en células leucémicas para evadir la capacidad del oxígeno para inhibir la glicolisis, y poder promover la preferencia metabólica por la glicolisis al cambiar de la oxidación de piruvato a la oxidación de ácidos grasos (FAO).” Samudio, *et. al.*, proporcionaron también datos que indican que la inhibición de FAO podrían sensibilizar a las células de leucemia humana a la apoptosis, y además que la inhibición de los FAO pueda probar ser útil en el tratamiento de leucemia.

[0004] Se conoce que PPAR α es un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Ver Pyper, *et. al.*, Nucl. Recep. Señal. 8:e002., e002 (2010). Se ha reportado que la expresión de los genes de PPAR α puede ser más alta en leucemia linfocítica crónica humana (CLL) haciendo a este tipo de cáncer sensible a terapias dirigidas para reducir los FAO (Samudio *et al.*, J. Clin. Invest. 120:142–156 (2010)). Este efecto puede generalizarse a varios tipos de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de ovario y cáncer de mama (Linher-Melville *et al.*, 2011, BMC, 4;11:56), proliferan en un ambiente rico adiposo y como resultado se puede tener impacto negativo por terapias dirigidas que reducen el metabolismo de ácidos grasos (Nieman *et al.*, 2011, Nat Med. 2011 Oct 30;17(11):1498-503). Aun otros cánceres que se basan en FAO incluyen cáncer de próstata (Liu, Prostate Cancer Prostatic Dis., 2006; 9(3):230-4), cáncer de colon (Holla *et al.*, 2011, JCB 286(34):30003-30009), cáncer pancreático (Khasawneh *et al.*, 2009, PNAS, 106(9):3354-3359) y cáncer de pulmón (Zaugg *et al.*, 2011, Genes and Development, 25:1041-1051).

[0005] GW6471 (Xu, *et. al.*, Nature 415, 813-817 (2002)) y MK-866 (Kehrer, *et. al.*, Biochem. J. 356, 899-906 (2001)) se han identificado como antagonistas de PPAR α . Además, MK-866, cuya actividad primaria es como un inhibidor de FLAP, se ha descrito que induce apoptosis en una línea celular de leucemia linfocítica crónica humana de una forma independiente de FLAP; y también se ha descrito que induce apoptosis en líneas celulares de glioblastoma y próstata.

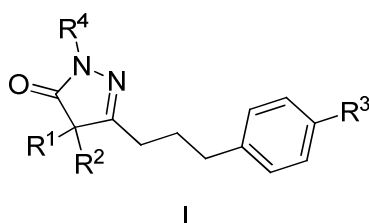
[0006] La leucemia mieloide crónica (CML) es un modelo de enfermedad de células madre hematopoyéticas (HSC). En 2008, Ito *et al.*, describieron evidencia que vincula la pérdida de la expresión de genes de leucemia promielocítica (PML) con resultados favorables en CML (Nature, 2008 June 19; 453 (7198) 1072-1078). Más recientemente Ito *et al.*, describieron que en la ruta de PML, la pérdida de PPAR δ y la inhibición acompañante de los FAO mitocondriales indujo pérdida de mantenimiento de células madre hematopoyéticas (HSC) (Nature Medicine 18, 1350-1358 (2012)). Además, Carracedo *et al.*, describieron que considerando que la expresión de PML permitió llenado luminal en cáncer de mama de membrana

basal 3D, el efecto se revirtió por inhibición de FAO (J. Invest. Clin. 2012;122(9):3088-3100). Esta y otras evidencias apoyan nuestra opinión de que la inhibición de la oxidación de ácidos grasos, por medio del antagonismo de PPAR (incluyendo PPAR α), resultará efectiva en la inhibición del diferencial de células madre de leucemia, y por tanto, resultará efectiva en la prevención del comienzo de y/o reaparición de leucemia mieloide crónica y aguda, así como otros cánceres.

[0007] También se ha mostrado que los antagonistas de PPAR α inhiben la replicación del VHC y por consiguiente resultan útiles en el tratamiento de la infección de VHC (Rakic, B. *et. al.*, Chem. & Biol. 13, 23-30 (enero 2006)). En algunas modalidades, se ha demostrado que los moduladores de PPAR inhiben la replicación viral y la transcripción viral y por consiguiente resultan útiles en el tratamiento de enfermedades virales (Capeau *et al.*, PPAR Research Volume 2009, Article ID 393408, 2 páginas). En algunas modalidades, los antagonistas de PPAR α son útiles en el tratamiento de infección de VIH. También se han descrito antagonistas de PPAR α que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos (WO2012/027482A2). Los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a diabetes, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome X, y enfermedad cardiovascular.

Breve Descripción de la Invención

[0008] La invención descrita en la presente se refiere a compuestos de la Fórmula I



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en el tratamiento de cáncer de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma, y otros cánceres. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos de tratamiento de cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos de tratamiento de cáncer de

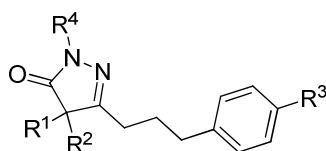
próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres a través de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de PPAR α selectivo. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones de VHC e infecciones de VIH.

Incorporación por referencia

[0009] Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan en la presente por referencia a la misma extensión como si cada publicación individual o solicitud de patente se indicara de manera específica e individualmente que se incorpore por referencia.

Descripción Detallada de la Invención

[0010] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula I



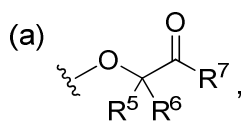
I

o unas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente $-C_{1-6}$ alquilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, o

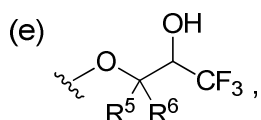
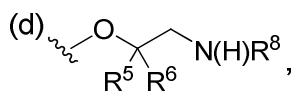
R^1 y R^2 se unen conjuntamente para formar $-C_{3-6}$ cicloalquilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo y $-CF_3$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

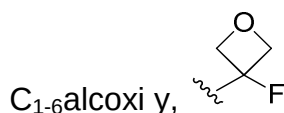


(b) arilo,

(c) heteroarilo,



en donde el arilo de la opción (b) y el heteroarilo de la opción (c) están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(H)R^8$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alquilo- $C(=O)OH$, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo- $-C_{1-6}$ alquilo, halo-



R⁴ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo,
- (b) heteroarilo,
- (c) -C₁₋₂alquilo-arilo, y
- (d) -C₁₋₂alquilo-heteroarilo,

en donde el arilo de las opciones (a) y (c), y el heteroarilo de las opciones (b) y (d), están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -OCF₃, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalcoxi, halo-C₁₋₆alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -C₃₋₆cicloalquilo, y -C₃₋₆cicloalquenilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -C₁₋₆alquilo,
- (c) arilo, y
- (d) heteroarilo,

en donde el arilo de la opción (c) y heteroarilo de la opción (d) están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C₁₋₆alquilo y -CF₃ o

R⁵ y R⁶ se unen conjuntamente para formar un -C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C₁₋₆alquilo y -CF₃;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidroxilo,
- (b) -N(H)S(=O)₂arilo,
- (c) -N(H)S(=O)₂heteroarilo,
- (d) -N(H)S(=O)₂-C₃₋₆cicloalquilo,
- (e) -N(H)S(=O)₂-C₁₋₆alquilo,
- (f) -N(H)-arilo,
- (g) -N(H)-heteroarilo,
- (h) -N(H)-C₃₋₆cicloalquilo,
- (i) -N(H)-C₁₋₆alquilo, y
- (j) -CF₃,

en donde el arilo de las opciones (b) y (f), el heteroarilo de las opciones (c) y (g), la porción alquilo de las opciones (e) y (i), y la porción cicloalquilo de las opciones (d)

y (h), están mono- o di-sustituídos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, e hidroxilo; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-S(=O)_2$ arilo,
- (c) $-S(=O)_2$ heteroarilo,
- (d) $-C(=O)$ arilo,
- (e) $-C(=O)$ heteroarilo,
- (f) $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo,
- (g) $-S(=O)_2-C_{3-6}$ cicloalquilo,
- (h) $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo, y
- (i) $-C(=O)-C_{3-6}$ cicloalquilo,

en donde el arilo de las opciones (b) y (d), y el heteroarilo de las opciones (c) y (e), la porción alquilo de las opciones (f) y (h), y la porción cicloalquilo de las opciones (g) y (i), están mono- o di-sustituídos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

[0011] Dentro de este aspecto hay un género en donde:

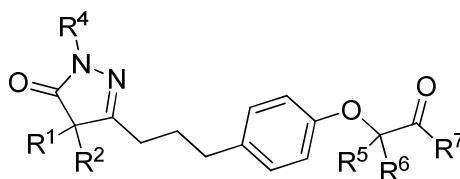
R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente metilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituído con halógeno o

R^1 y R^2 se unen conjuntamente para formar $-C_{3-6}$ cicloalquilo, opcionalmente mono o di-sustituído con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo y $-CF_3$.

[0012] Dentro de este género hay un sub-género en donde:

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente metilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituído con halógeno.

[0013] Dentro de este aspecto hay un género de la fórmula la



la

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] Dentro de este aspecto hay un género en donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) -fenilo,

- (b) -piridilo,
- (c) -CH₂-fenilo, y
- (d) -CH₂-piridilo,

en donde la porción fenilo de las opciones (a) y (c), y la porción piridilo de las opciones (b) y (d), están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -OCF₃, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, y halo-C₁₋₆alquilo.

[0015] Dentro de este aspecto hay un género en donde:
R⁵ y R⁶ se unen conjuntamente para formar un -C₃₋₆cicloalquilo.

[0016] Dentro de este aspecto hay un género en donde:
R⁷ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidroxilo,
- (b) -N(H)S(=O)₂arilo,
- (c) -N(H)S(=O)₂heteroarilo,
- (d) -N(H)S(=O)₂-C₃₋₆cicloalquilo, y
- (e) -N(H)S(=O)₂-C₁₋₆alquilo,

en donde la porción arilo de la opción (b), la porción heteroarilo de la opción (c), la porción cicloalquilo de la opción (d) y la porción alquilo de la opción (e) están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

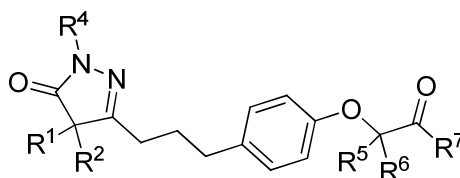
[0017] Dentro de este género hay un sub-género en donde:
R⁷ es hidroxilo.

[0018] Dentro de este aspecto hay un género en donde:
R⁸ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -S(=O)₂arilo,
- (c) -S(=O)₂heteroarilo,
- (d) -C(=O)arilo, y
- (e) -C(=O)heteroarilo,

en donde el arilo de las opciones (b) y (d), y el heteroarilo de las opciones (c) y (e), están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

[0019] Dentro de este aspecto hay un género de la fórmula la



Ia

o unas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente metilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno o

R^1 y R^2 se unen conjuntamente para formar $-C_{3-6}$ cicloalquilo, opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo y $-CF_3$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) -fenilo,
- (b) -piridilo,
- (c) $-CH_2$ -fenilo, y
- (d) $-CH_2$ -piridilo,

en donde la porción fenilo de las opciones (a) y (c), y la porción piridilo de las opciones (b) y (d), están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, y halo- $-C_{1-6}$ alquilo;

R^5 y R^6 se unen conjuntamente para formar un $-C_{3-6}$ cicloalquilo; y

R^7 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidroxilo,
- (b) $-N(H)S(=O)_2$ arilo,
- (c) $-N(H)S(=O)_2$ heteroarilo,
- (d) $-N(H)S(=O)_2-C_{3-6}$ cicloalquilo, y
- (e) $-N(H)S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo,

[0020] en donde la porción arilo de la opción (b), la porción heteroarilo de la opción (c), la porción cicloalquilo de la opción (d) y la porción alquilo de la opción (e) están mono- o di-sustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

[0021] Dentro de este género hay un sub-género en donde:

R^7 es hidroxilo.

[0022] En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0023] En otro aspecto, la invención se refiere un método de tratamiento de un cáncer que tiene impacto negativo por la disminución en su metabolismo de oxidación de ácidos grasos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0024] Dentro de este aspecto hay un género en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, y melanoma.

[0025] En otro aspecto, la invención se refiere un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0026] En otro aspecto, la invención se refiere a un método de prevención del comienzo de y/o reaparición de leucemia mieloide crónica y aguda, así como otros cánceres, a través de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

[0027] El término "paciente" incluye mamíferos tal como ratones, ratas, vacas, ovejas, puercos, conejos, cabras, caballos, monos, perros, gatos, y humanos.

[0028] El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

[0029] El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆alquilo indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. En algunas modalidades, un alquilo es un C₁₋₆alquilo. Cualquier átomo puede estar sustituido opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen sin limitación metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo.

[0030] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halo. En algunas modalidades, más de un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o

14) se reemplaza por halo. En estas modalidades, los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar cada uno por el mismo halógeno (por ejemplo, fluoro) o los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por una combinación de diferentes halógenos (por ejemplo, fluoro y cloro). El "haloalquilo" también incluye porciones alquilo en las que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (a veces conocido en la presente como perhaloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo, tal como trifluorometilo). Cualquier átomo puede estar sustituido opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. En algunas modalidades, a haloalquilo es un C_{1-6} haloalquilo. En algunas modalidades, un fluoroalquilo es un C_{1-6} fluoroalquilo.

[0031] Como se le conoce en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -O-(alquilo). Alcoxi puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi. Así mismo, el término "tioalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -S-(alquilo). Los términos "haloalcoxi" y "tioalcoxi" se refieren a -O-(haloalquilo) y -S-(haloalquilo), respectivamente. El término "sulfidrilo" se refiere a -SH.

[0032] El término "aralquilo" se refiere a una porción alquilo en la que un átomo de hidrógeno de alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Uno de los carbonos de la porción alquilo sirve como el punto de fijación del grupo aralquilo a otra porción. Cualquier átomo de anillo o cadena puede estar sustituido opcionalmente por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, y 3-fenilpropilo.

[0033] El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Cualquier átomo puede estar sustituido opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos alquenilo pueden incluir, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo, y 2-hexenilo. En algunas modalidades, un alquenilo es un C_{2-6} alquenilo.

[0034] El término "heterociclo" o "heterocíclico" incluye heterocicloalquilos y heteroarilos.

[0035] El término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente, excepto cuando se indique, representa un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, estable o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, estable que comprende al menos un anillo no aromático (es decir saturado o parcialmente insaturado) que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde opcionalmente los heteroátomos de azufre y nitrógeno pueden estar

oxidados, y en donde opcionalmente el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo es un C_{2-10} heterocicloalquilo. En otras modalidades, un heterocicloalquilo es un C_{2-6} heterocicloalquilo. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades, un heteroalquilo es bicíclico. En el caso de un "heterocicloalquilo" que es un grupo bicíclico, el segundo anillo puede ser un anillo no aromático que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, como se definió anteriormente, o el segundo anillo puede ser un anillo de benceno, o un "cicloalquilo", o un "cicloalquenilo", como se define inmediatamente más adelante. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, cromano, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolina, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxazolina, oxazolidina, oxetano, piperazina, piperidina, piran, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahydrofurano, tetrahydropiran, tiamorfolina, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina, y N-óxidos de los mismos.

[0036] El término "cicloalquilo" se refiere a unos grupos de hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, u otros policíclicos totalmente saturados. Cualquier átomo puede estar substituido opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Un anillo de carbono sirve como el punto de fijación de un grupo cicloalquilo a otra porción. Las porciones cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, y norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo). En algunas modalidades, un cicloalquilo es un C_{3-10} cicloalquilo. En otras modalidades, un cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, un cicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades, un cicloalquilo es bicíclico.

[0037] El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos u otros policíclicos parcialmente insaturados. Un anillo de carbono (por ejemplo, saturado o insaturado) es el punto de fijación del sustituyente cicloalquenilo. Cualquier átomo puede estar substituido opcionalmente por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Las porciones cicloalquenilo pueden incluir, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, o norbornenilo. En algunas modalidades, un cicloalquenilo es un C_{4-10} cicloalquenilo. En otras modalidades, un cicloalquenilo es un C_{4-6} cicloalquenilo. En algunas modalidades, un cicloalquenilo es monocíclico. En algunas modalidades, un cicloalquenilo es bicíclico.

[0038] El término "cicloalquileo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico divalente que tiene el número indicado de átomos de anillo.

[0039] El término "heterocicloalquileo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo divalente monocíclico que tiene el número indicado de átomos de anillo.

[0040] El término "arilo" como se usa en la presente, se pretende que signifique cualquier anillo de carbono estable, bicíclico o monocíclico de hasta 7 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de estos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o bifenilo.

[0041] El término "heteroarilo", como se usa en la presente excepto cuando se indique, representa un sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros, estable o monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, estable que comprende al menos un anillo aromático, que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S en donde opcionalmente los heteroátomos de azufre y de hidrógeno pueden estar oxidados, y opcionalmente el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. En el caso de un "heteroarilo" que es un grupo bicíclico, el segundo anillo no necesita ser aromático y no necesita comprender un heteroátomo. En consecuencia, el "heteroarilo" incluye, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, estable que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos, como se definió inmediatamente arriba, fusionado a un anillo de benceno, o fusionado a un "heterocicloalquilo", un "cicloalquilo", o un "cicloalqueno", como se definió anteriormente. Los ejemplos de estos grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazol, bencisotiazol, bencisoxazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, y N-óxidos de los mismos.

[0042] El término "acilo", como se usa en la presente, se refiere a aquellos grupos derivados de un ácido orgánico mediante la eliminación de la porción hidroxil del ácido. En consecuencia, acilo se entiende que incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, decanoilo, pivaloilo, benzoilo y similares.

Formas de Compuestos y Sales

[0043] Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto se presentan como mezclas racémicas y racematos, mezclas enriquecidas enantioméricamente, enantiómeros simples, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Los compuestos de esta invención incluyen todos isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E), y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los compuestos de esta invención también se pueden representar en múltiples formas tauoméricas, en estos casos, la invención expresamente incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aunque sólo se pueda representar una única forma tauomérica. Todas las formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

[0044] Los compuestos de esta invención incluyen los compuestos mismos, así como sus sales y sus profármacos, si es aplicable. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un sustituyente positivamente cargado (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en la presente. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, y acetato. Así mismo, una sal se puede formar entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en la presente. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio, y un catión de antimonio tal como ion de tetrametilamonio.

[0045] Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en donde el compuesto original se modifica al producir sales de base o ácido del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maléico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

[0046] Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden

preparar sales de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Estos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico, y similares. En un aspecto de la invención las sales son de ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, y tartárico.

[0047] Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, se pueden preparar las sales de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Estas sales que se pueden preparar incluyen sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio, sal de dicitclohexilamina, sal de N-metil-D-glucamina, sal de tris(hidroximetil)metilamina, sal de arginina, sal de lisina, y similares.

[0048] Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); y "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] cada una de las cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

[0049] Los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tal como por ejemplo tritio, yodo-125 o carbono-14. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sea radiactivo o no, están destinadas a abarcarse dentro del alcance de la invención.

[0050] En algunas modalidades, los átomos de hidrógeno de los compuestos descritos en la presente se pueden reemplazar con átomos de deuterio.

[0051] En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I se preparan como profármacos. Los profármacos son por lo general precursores de fármacos que, después de la administración a un sujeto y la subsiguiente absorción, se convierten en una especie activa, o una especie más activa mediante algún proceso, tal como la conversión por una vía metabólica. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de C₁₋₆ alquilo de grupos de ácidos carboxílicos, que, después de la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

Composiciones Farmacéuticas

[0052] El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o un adyuvante que se puede administrar a un paciente, conjuntamente con un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficiente para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

[0053] El término "composición" como se usa en la presente se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término en relación a la composición farmacéutica, se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes activos, y los ingredientes inertes que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación en complejo o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha al mezclar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no pernicioso para el recipiente del mismo.

[0054] La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, los profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que son rápidamente convertibles in vivo en el compuesto requerido. En consecuencia, en los métodos de tratamiento de la presente invención, los términos "administración de" o "administrar un" compuesto abarcará el tratamiento de las varias condiciones descritas con el compuesto descrito de manera específica o con un compuesto que puede no estar descrito de manera específica, pero que convierte al compuesto específico in vivo después de administración al paciente. Se describen los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen

especies activas producidas después de la introducción de compuestos de esta invención en el medio biológico.

[0055] La cantidad administrada depende de la formulación del compuesto, ruta de administración, etc. y se determina por lo general de manera empírica en pruebas de rutina, y las variaciones ocurrirán necesariamente dependiendo de la diana, el hospedador, y la ruta de administración, etc. Por lo general, la cantidad de compuesto activo en la dosis unitaria de preparación o se puede variar o ajustar de aproximadamente 1, 3, 10 o 30 a aproximadamente 30, 100, 300 o 1000 mg, de acuerdo a la aplicación particular. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea.

Usos

[0056] En un aspecto, la invención descrita en la presente se refiere a compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en el tratamiento de cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres. En otro aspecto, la invención se refiere a un método de prevención del comienzo de y/o reaparición de leucemia mieloide crónica y aguda, así como otros cánceres. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos de tratamiento de cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos de tratamiento de cáncer de próstata, de mama, de colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres que comprende administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de PPAR α selectivo. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de la misma como se define en cualquier parte de la presente al paciente. En otro aspecto, el uso de un compuesto de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte de la presente en la preparación de, o para su uso como, un medicamento para el tratamiento (por ejemplo, control, alivio, o ralentización del progreso de) o

prevención (por ejemplo, retraso del comienzo de o reducción del riesgo de desarrollo) de una o más enfermedades, trastornos, o condiciones provocadas por, o asociadas con, cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, leucemia mieloide crónica o aguda, melanoma y otros cánceres.

[0057] En un aspecto la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer que tiene impacto negativo por la disminución en su metabolismo por medio de oxidación de ácidos grasos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer que tiene un metabolismo que depende de la oxidación de ácidos grasos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Administración

[0058] Los compuestos y composiciones descritos en la presente se pueden, por ejemplo, administrar de forma oral, de forma parenteral (por ejemplo, de forma subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional y por inyección intracraneal o técnicas de infusión), por un aerosol de inhalación, de forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un depósito implantado, por inyección, de forma subdérmica, intraperitoneal, transmucosal, o en una preparación oftálmica, con una dosis que va de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, (por ejemplo, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg) cada 4 a 120 horas, o de acuerdo a los requerimientos del fármaco en particular. La interrelación de dosis para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describen por Freireich et al., Cáncer Chemother. Rep. 50, 219 (1966). El área de superficie corporal se puede determinar aproximadamente de la altura y el peso del paciente. Ver, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). En ciertas modalidades, las composiciones se administran por administración oral o por inyección. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o una composición de compuesto para lograr el

efecto indicado o deseado. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o de manera alternativa, como una infusión continua. Tal administración se puede usar como una terapia aguda o crónica.

[0059] Se pueden requerir dosis más altas o más bajas que aquellas citadas anteriormente. Los regímenes de tratamiento y dosis específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, género, dieta, tiempo de la administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la severidad y el curso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, y el juicio del médico encargado del tratamiento.

[0060] Las formas de dosificación incluyen de aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 500 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 250 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 50 miligramos, o de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos) de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte de la presente. Las formas de dosificación pueden incluir adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

[0061] En un aspecto los compuestos de la invención se pueden co-administrar con uno o más agentes anticancerosos adicionales. Los agentes anticancerosos adicionales incluyen, pero no se limitan a agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida, o melfalán; antimetabolitos tales como metotrexato, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, azatioprene, pirimidines, o 5-fluorouracil; agentes antimitóticos tal como vincristina, paclitaxel, vinorelbina o docetaxaxel; unos inhibidores de topoisomerasa tales como doxorubicina o irinotecán; derivados de platino tales como cisplatino, carboplatino o oxaliplatino; terapias hormonales tales como tamoxifeno; inhibidores de aromatasa tales como bicalutamida, anastrozol, exemestano o letrozol; inhibidores de señalización tales como imatinib, gefitinib o erlotinib; anticuerpos monoclonales tales como rituximab, trastuzumab, gemtuzumab o

ozogamicina; agentes de diferenciación tales como tretinoína o trióxido de arsénico; agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab, sorafinib o sunitinib; modificadores de la respuesta biológica tales como interferón-alfa; inhibidores de topoisomerasa tales como camptotecinas (incluyendo irinotecán y topotecan), amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, o tenipósido; antibióticos citotóxicos tal como actinomicina, antraciclinas que incluyen doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina o mitomicina; alcaloides de vinca tales como vincristina, vinblastina, viorelbina o vindesina; podofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido; o inhibidores mTOR tales como rapamicina, temsirolimus y everolimus.

[0062] Otros agentes anticancerosos para uso en combinación con los compuestos incluyen uno o más de los siguientes: abiraterona; adriamicina; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; everolimus; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gama-I b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; sodio de lometrexol; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; sodio de metotrexato;

metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; sodio porfímero; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; rapamicina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno, sodio de esparfosato; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenuro; talisomicina; sodio de tecogalán; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; temsirolimus; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; vinblastina sulfato; vincristina sulfato; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

[0063] En ciertas modalidades, los agentes adicionales se pueden administrar por separado (por ejemplo, de manera secuencial; en diferentes horarios superpuestos), como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de esta invención (por ejemplo, uno o más compuestos de la Fórmula (I) y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas, incluyendo cualquier subgénero o compuestos específicos de los mismos). En otras modalidades, estos agentes pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados conjuntamente con los compuestos de esta invención en una sola composición. En aún otra modalidad, estos agentes se pueden dar como una dosis separada que se administra a aproximadamente el mismo tiempo como el de uno o más compuestos de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas, incluyendo cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de los mismos) se administran (por ejemplo, de manera simultánea con la administración de uno o más compuestos de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas, incluyendo cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de los mismos)). Cuando las composiciones de esta invención incluyen una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes adicionales profilácticos o terapéuticos, tanto el compuesto como el agente adicional se pueden presentar en niveles de dosificación de entre

aproximadamente 1 a 100%, y más preferentemente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

[0064] Las composiciones de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo no tóxico convencional farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o amortiguadores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración.

[0065] Las composiciones de esta invención se pueden administrar de manera oral en una forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitándose a, cápsulas, tabletas, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de tabletas para uso oral, se usan comúnmente portadores que incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas y/o emulsiones se administran de manera oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa y después se puede combinar con agentes de suspensión y/o de emulsión. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes endulzantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Función Biológica

[0066] Se puede demostrar la utilidad de la invención por uno o más de los siguientes métodos u otros métodos conocidos en la técnica:

Ensayo Indicador de PPAR α Humano

[0067] Se realizó el examen de los compuestos de prueba para las actividades agonistas o antagonistas contra los receptores PPAR α humanos usando un equipo comercial, Sistema de Ensayo Indicador de PPAR α humano (Indigo Biosciences, Cat. #IB00111).

[0068] Este sistema de ensayo de receptor nuclear utiliza células mamíferas no humanas, patentadas, diseñadas para proporcionar la expresión constitutiva de alto nivel de PPAR α humano. Puesto que estas células incorporan un gen indicador de luciferasa sensible a PPAR α , la cuantificación de la actividad de luciferasa expresada proporciona una medida suplente sensible de la actividad de PPAR α en las células tratadas. La aplicación primaria de este sistema de ensayo indicador está en el examen de las muestras de prueba que cuantifican cualquier actividad funcional, ya sea agonista o antagonista, que se pueda ejercer en contra de PPAR α humano.

[0069] En tanto que este ensayo se puede usar para medir el agonismo, cada uno de los ejemplos, *vide infra*, exhibe antagonismo en lugar de agonismo. De manera breve, se dispensan las células indicadoras en las concavidades de la placa de ensayo y entonces de manera inmediata se dosifican con compuestos de prueba. Después de una incubación durante toda la noche, se descartan los medios de tratamiento y se adiciona el Reactivo de Detección de Luciferasa (LDR). La intensidad de la emisión de la luz de la reacción de luciferasa subsiguiente proporciona una medida sensible que es directamente proporcional al nivel relativo de la activación de PPARα en las células indicadoras.

Ejemplo	PPARα IC ₅₀ (nM)	MS* (ESI)
1	15	479
2	2.1	618
3	160	568
4	240	569
5	280	569
6	420	574
7	900	491
8	62	491
9	1,000	437
10	410	409
11	8.1	465
12	22	465
13	360	501, 503
14	260	499
15	130	503
16	140	463
17	140	505
18	120	509
19	3.8	477
20	19	477
21	35	478
22	0.90	616
23	13	505
24	1.4	503

Ejemplo	PPARα IC ₅₀ (nM)	MS* (ESI)
25	1.0	642
26	110	542
27	410	584
28	0.97	519
29	69	558
30	710	600
31	2.6	463
32	250	502
33	500	544
34	960	517
35	32	503
36	27	519
37	2.8	485
38	25	511
39	3.1	517
40	20	491
41	15,000	533
42	34,000	533
43	1,200	531
44	610	529
45	840	488
46	1,300	628
47	580	592
48	4.7	525
49	54	449
50	2.4	489
51	58	489
52	4.1	503
53- enantiómero#1	820	539
53- enantiómero#2	2.1	539
54- enantiómero#1	640	539

Ejemplo	PPARα IC ₅₀ (nM)	MS* (ESI)
54- enantiómero#2	8.9	539
55	110	555
57	54	553
58	880	525
59	430	609
60	10	639

*datos espectroscópicos de masas

Ensayos de Selectividad de la Diana

[0070] Para determinar la selectividad de las especies, se usó un Sistema de Ensayo Indicador de PPARα de Ratón (Indigo Biosciences, Cat. #M00111). Se evaluó la actividad de los compuestos de prueba para antagonizar o agonizar otras isoformas de PPAR humano, por ejemplo β/δ y γ, usando los equipos correspondientes de Indigo Biosciences (Cat. #IB00121 y #IB00101, respectivamente). Además de la actividad de PPAR, también se estudiaron los compuestos para actividad contra otros receptores hormonales nucleares que incluyen receptor β de estrógeno, receptor de glucocorticoide y receptor β de la tiroides usando equipos comercialmente disponibles (Indigo Biosciences, Cat. #IB00411, IB00201 y IB01101, respectivamente). Cada sistema de ensayo de Indigo Biosciences usa tecnología análoga al equipo de PPARα Humano, con la variación que es que las células usadas por cada ensayo se diseñaron para sobre-expresar el receptor de interés. Además, se usó el agonista de receptor apropiado (incluido con cada equipo) a ~EC₈₀ para ensayos en los que se estaba evaluando la potencia antagonista.

Selectividad Diana – Resultados de Ensayo de Examen Inverso

Ejemplo	PPAR alfa IC ₅₀ (nM)	PPAR beta/delta IC ₅₀ (nM)	PPAR gama IC ₅₀ (nM)	Receptor β de tiroides IC ₅₀ (nM)	Receptor de Glucocorticoide IC ₅₀ (nM)	β Receptor de estrógeno IC (nM)
50	2.4	22,000	56,000	61,000	36,000	36,000

Medida de viabilidad celular

[0071] Se cultivaron células CLL purificadas a 2×10^5 células/200 μL de RPMI1640 complementado con FCS al 10% en placas de 96 concavidades bajo varias condiciones de tratamiento. La determinación de la viabilidad de células CLL se basó en el análisis del potencial de transmembrana mitocondrial ($\Delta\Psi\text{m}$) usando permeabilidad de la membrana celular y yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina (DiOC6) (Invitrogen) a yoduro de propidio (PI) (Sigma). Para los ensayos de viabilidad, se recolectaron 100 μL del cultivo celular en los puntos de tiempo indicados y se transfirió a tubos de polipropileno que contienen 100 μL de DiOC6 40 μM y PI 10 $\mu\text{g/mL}$ en medios de cultivo. Se incubaron las células entonces a 37 °C durante 15 min y se analizaron dentro de 30 min por citometría de flujo usando un citómetro de flujo Accuri C6. Se determinó el porcentaje de células viables al sincronizar en células brillantes a DiOC6 y negativas a PI.

Modelo de cáncer in vivo: modelo B16F10 de metástasis pulmonar

[0072] Se cultivan células B16F10 en medio de crecimiento normal, se recolectaron cuando son aproximadamente 50% confluentes y se inyectan dentro de ratones C57BL/6 por la vena de la cola (50,000 células por ratón en 200 μL). Se tratan los ratones diariamente con el compuesto de prueba. En el día 21, se sacrifican los ratones. Los pulmones se recolectan y se colocan dentro de la solución de Fekete durante la noche para facilitar la visualización de los tumores. Se enumeran los nódulos negros.

[0073] Se realizan la estadística por ANOVA con la prueba de comparación múltiple de Dunnett retrospectiva para determinar las diferencias estadísticas del grupo de tratamiento con vehículo (* significa $P < 0.05$ en tanto que *** significa $P < 0.001$).

Síntesis

[0074] Los materiales de inicio usados para la síntesis ya sea se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tal como, pero no limitados a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific, y similares. Los métodos generales para la preparación de compuestos se puede modificar mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados para la introducción de las varias porciones encontradas en las estructuras como se proporciona en la presente.

[0075] En tanto que en la presente se han mostrado y descrito modalidades preferidas de la presente invención, será obvio para aquellos expertos en la técnica que estas modalidades se proporcionan a manera de ejemplo únicamente.

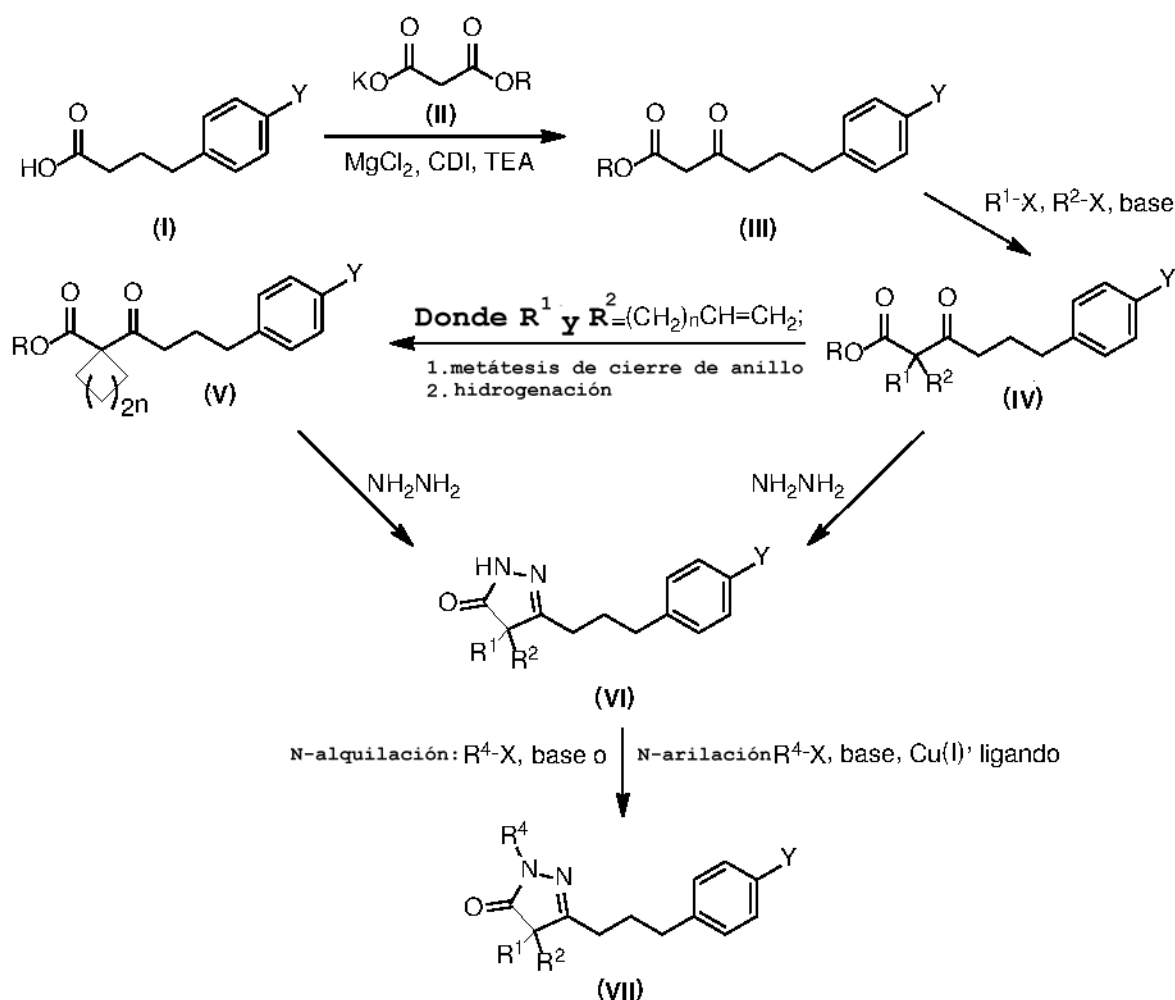
Se presentarán numerosas variaciones, cambios, y sustituciones ahora para aquellos expertos en la técnica sin desviarse de la invención. Se debe entender que en la presente se pueden emplear varias alternativas a las modalidades de la invención descritas en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes se cubran en consecuencia.

Esquema de Síntesis General para Compuestos de Ejemplo

[0076] El núcleo de pirazalona encontrado en los compuestos ejemplificados se pueden obtener de manera conveniente, por ejemplo, del ácido carboxílico correspondiente (**I**, **Esquema de reacción 1**) por medio de su condensación decarbolixativa inicial de Claisen con un monoéster apropiado de ácido malónico (**II**, **Esquema de reacción 1**). Esta condensación se puede, por ejemplo, llevar a cabo en la presencia de un reactivo de activación apropiado tal como carbonildiimidazol (es decir CDI), un ácido de Lewis apropiado tal como cloruro de magnesio, y una base apropiada tal como trietilamina (es decir TEA). El β -ketoéster resultante **III** entonces se di-alquila, ya sea de manera secuencial o en un solo paso, mediante, por ejemplo, su tratamiento con una base apropiada tal como NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, u otros, seguido por la adición de un reactivo adecuado de alquilación, denotado genéricamente como R¹-X y R²-X en el **Esquema de reacción 1**. En los ejemplos donde R¹ y R² se unen para formar un anillo, el compuesto intermedio requerido se puede sintetizar de manera más conveniente usando, por ejemplo, metátesis de cierre de anillo por la cual el grupo funcional olefina presente en tanto R¹ como R² en **IV** se suelda conjuntamente por un mediador adecuado, tal como el catalizador de metátesis de Grubb (tanto la generación 1 como la generación 2) o de Schrock, con la extrusión concomitante de gas eteno. La hidrogenación subsiguiente del alqueno cíclico resultante, usando por ejemplo gas hidrógeno y paladio, administraría el carbacilo saturado **V** necesario. El calentamiento de ya sea **IV** o **V** con hidracina en un solvente de alcohol tal como, por ejemplo, etanol o metanol, en un recipiente de reacción cerrado otorgaría entonces la pirazalona **VI**. Esto a su vez se puede funcionalizar, según sea apropiado, por medio de ya sea una simple reacción de desplazamiento nucleofílico (en los casos donde R⁴ es un grupo alquilo o heteroalquilo) o por medio de una reacción de N-arilación catalizada con cobre (en los casos donde R⁴ es un grupo arilo o heteroarilo). En el caso anterior, una base tal como, aunque no limitada a, NaH, Cs₂CO₃ o K₂CO₃ se adiciona junto con R⁴-X a la pirazalona **VI** en un solvente aprótico, polar. En este último caso, una fuente conveniente de

cobre(I) tal como yoduro de cobre, un ligando adecuado tal como prolina, y una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , se calientan junto con $\text{R}^4\text{-X}$ a la pirazolona **VI** en un solvente aprótico, polar.

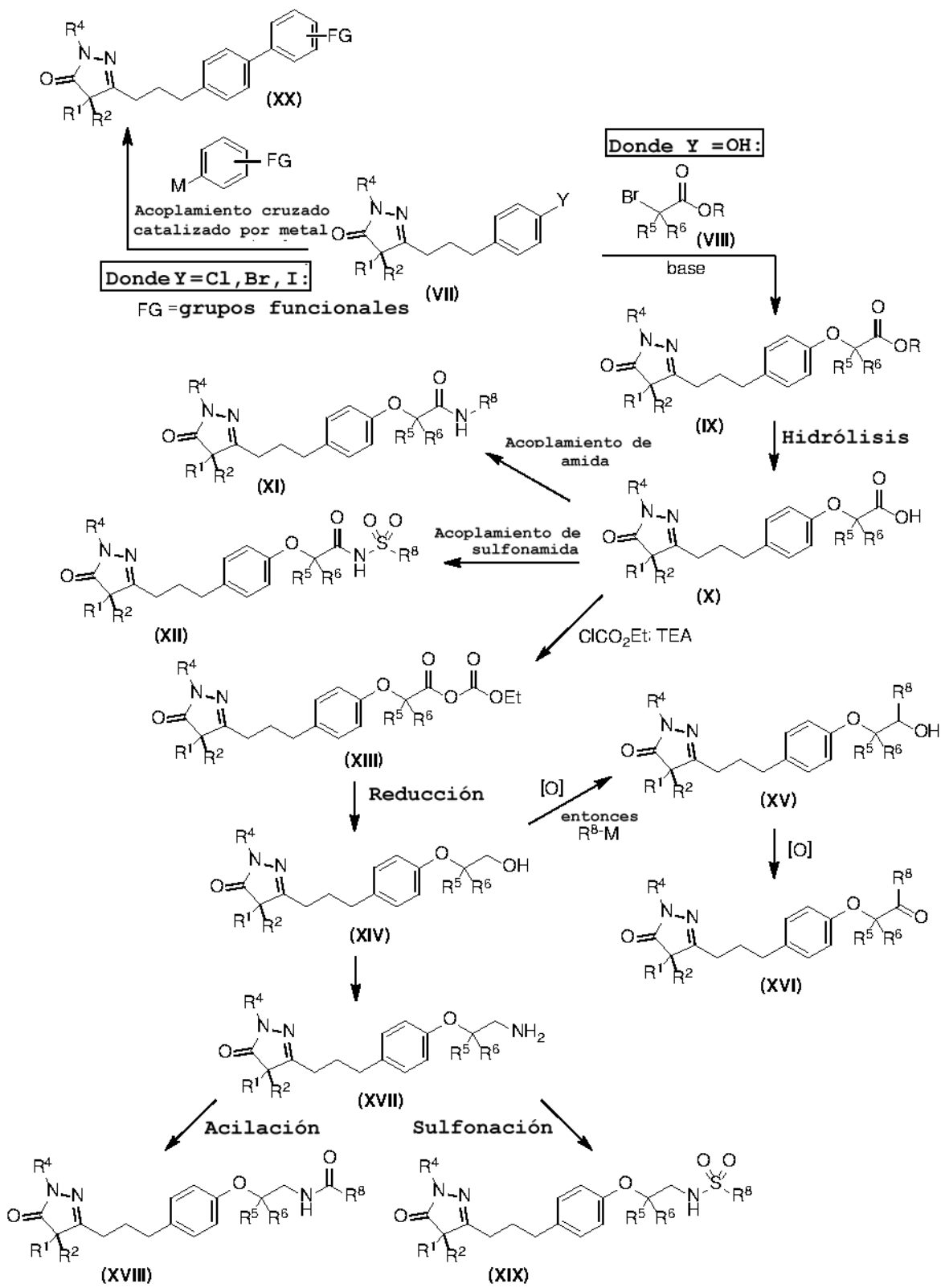
Esquema de reacción 1



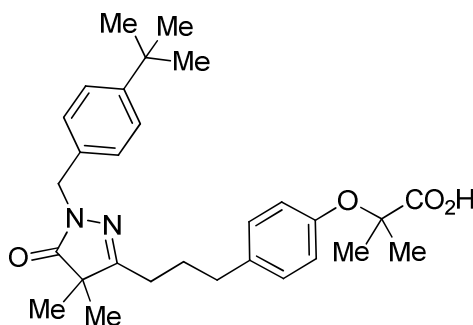
[0077] La funcionalización de la pirazolona **VII** también se puede lograr rápidamente (**Esquema de reacción 2**). En los casos donde Y es OH, se puede cumplir de manera conveniente la O-alkilación al hacer reaccionar **VII** con, por ejemplo, un haluro activado tal como **VIII** en la presencia de una base apropiada tal como Cs_2CO_3 , NaOEt , NaH , o similares. El éster fibrato **IX** resultante se puede entonces hidrolizar para administrar el ácido **X** correspondiente. El ácido se puede acoplar adicionalmente con una amina (para dar amida **XI**) o un sulfonamida (para administrar sulfonamida de acilo **XII**) por medio del uso de un reactivo de acoplamiento apropiado tal como HATU, EEDQ, EDC, CDI, o similares, y en la presencia de una base apropiada tal como TEA, base de Hunig, DABCO, DMAP, o similares. De manera alternativa, se puede reducir el ácido **X** a su alcohol **XIV** correspondiente, mediante su conversión inicial al anhídrido **XIII** mezclado y el tratamiento subsiguiente con agentes tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, o similares. A su vez, se puede convertir el alcohol **XIV** primario al alcohol

XV secundario por medio de un protocolo de dos pasos: (1) oxidación con reactivos tales como perodinano de Dess-Martin, SO_3 -piridina, Reactivo de Swern, o similares, y (2) reacción con un reactivo organometálico adecuado representado de manera genérica como $\text{R}^8\text{-M}$. Un evento oxidativo subsiguiente distribuiría la cetona **XVI**. De manera alternativa, se puede transformar el alcohol **XIV** a amina **XVII** usando una variedad de enfoques conocidos para aquellos expertos en la técnica (por ejemplo la reducción mediada por paladio de una azida intermedia admitida usando el reordenamiento de Curtius). La derivación adicional de la amina **XVII** a la amida **XVIII** (por medio de, por ejemplo, la acilación con $\text{R}^8\text{-C(=O)Cl}$) o a sulfonamida **XIX** (por medio de, por ejemplo, la sulfonilación con $\text{R}^8\text{-S(=O)}_2\text{Cl}$) también podría llevarse a cabo usando procedimientos normales conocidos para aquellos expertos en la técnica. En el caso donde Y es Cl, Br, o I (**Esquema de reacción 2**), se pueden emplear acoplamientos cruzados catalizados por metal tal como la reacción de Suzuki, la reacción de Stille, la reacción de Negishi, o similares, para facilitar adicionalmente la diversificación estructural de pirazol **VII**. Una vez más, se puede prever fácilmente las manipulaciones de los grupos funcionales en biarilo **XX** (denotado genéricamente como FG en el **Esquema de reacción 2**) usando algunas de, pero no limitadas a, las transformaciones químicas descritas previamente (es decir acilación, sulfonilación, oxidación, reducción, alquilación, arilación, hidrólisis, adición o similares).

Esquema de reacción 2



Ejemplo 1: ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[0078] Paso 1: A una solución en etanol (0.8 M) de ácido 4-(4-hidroxifenil)butanóico (1 eq.) se adicionó etóxido de sodio recién preparado (2 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces a reflujo durante 30 min antes de que se adicionara 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (3 eq.) puro y gota a gota durante 5 min. La suspensión de reacción ahora negra se calentó a reflujo durante otras 2 h antes de que se agregara otra porción de etóxido de sodio (1 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces a reflujo durante 16 h antes de que se inactivara cuidadosamente con la adición de HCl ac. al 10%. Después de la eliminación de los volátiles *in vacuo*, el aceite café resultante se repartió entre EtOAc y agua. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La trituración del producto crudo obtenido de este modo en hexanos otorgó el producto deseado como un sólido café claro (85% de rendimiento).

[0079] Paso 2: A una solución de acetonitrilo (0.05 M) de ácido 4-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-butanóico (1 eq.) del paso anterior se adicionó CDI (1.1 eq.). La solución amarilla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2.5 h antes de que se adicionara gota a gota, durante un periodo de 1.5 h, en una suspensión blanca de 3-metoxi-3-oxopropanoate de potasio (2.1 eq.), cloruro de magnesio (2.5 eq.) y trietilamina (3.2 eq.). La suspensión resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h y finalmente se calentó a reflujo durante otras 24 h. La suspensión de la reacción cruda obtenida se enfrió de este modo a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Los insolubles se removieron entonces por medio de filtración y se enjuagaron adicionalmente con EtOAc y DCM. El filtrado obtenido de este modo se concentró *in vacuo*, se recogió en EtOAc y se lavó de manera secuencial con HCl ac. al 10%, agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite dorado (96% de rendimiento) que se puede usar sin purificación adicional.

[0080] Paso 3: A una solución en DMSO (0.1 M) de 6-(4-((1-etoxi-2-metil-1-

oxopropan-2-il)oxi)fenil)-3-oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó carbonato de cesio (3 eq.) y yodometano (3 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda obtenida de este modo se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con agua fría, HCl ac. al 10%, NaOH 1 N ac., agua y finalmente salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 3:7) el producto deseado como un aceite incoloro (74% de rendimiento).

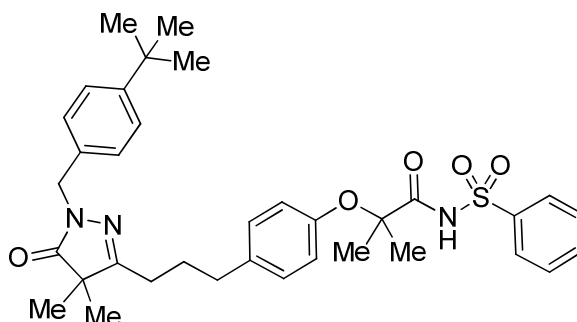
[0081] Paso 4: A una solución en etanol (0.7 M) de 6-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-2,2-dimetil-3-oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó monohidrato de hidracina (1.5 eq.). El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y se calentó a 80 °C detrás de una protección contra estallidos durante 48 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, entonces los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite incoloro (82% de rendimiento).

[0082] Paso 5: A una solución de acetonitrilo (0.15 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó bromuro de 4-*ter*-butilbencilo (1.2 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 3:7) el producto deseado como un aceite incoloro (85% de rendimiento).

[0083] Paso 6: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.13 M) de 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a

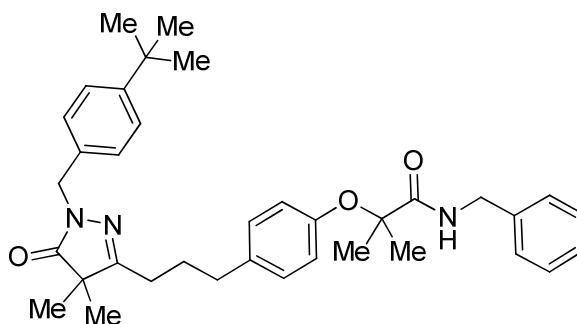
temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~3. Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La trituración del producto crudo obtenido de este modo en hexanos otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (96% de rendimiento). LC-MS: 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metil-*N*-(fenilsulfonil)propanamida:



[0084] A una solución en diclorometano (0.1 M) de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico (1 eq., Ejemplo 1) se adicionó sulfonamida de fenilo (1.4 eq.) y DMAP (1 eq.). La mezcla resultante se sometió a ultrasonido brevemente (~ 5 min) antes de que se adicionara EDC (1.4 eq.) puro y en una porción rápida. Después de 72 h, se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante obtenido de este modo se sometió directamente a la purificación por medio de cromatografía en columna de fase inversa (C₁₈, elución en gradiente, H₂O:MeCN (v/v) 9:1 + TFA al 0.1% → MeCN + TFA al 0.1%) para otorgar el producto de título como un sólido blanco (42% de rendimiento). LC-MS: 618 (M+H)⁺.

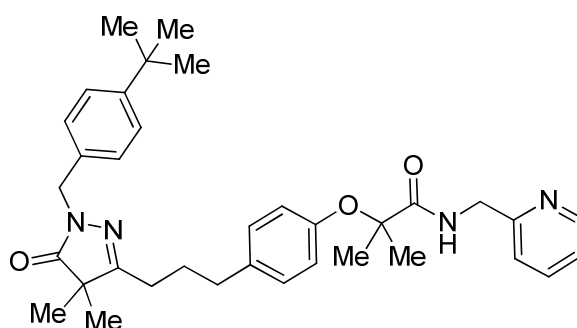
Ejemplo 3: *N*-bencil-2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanamida:



[0085] A una solución en DMF (0.1 M) de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico (1 eq., Ejemplo 1) se adicionó bencilamina (1 eq.) y HATU (1.2

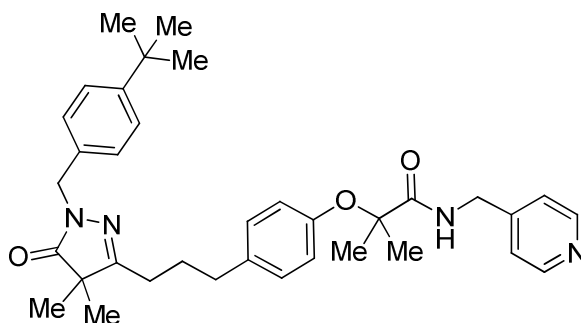
eq.). La solución resultante se sometió a ultrasonido brevemente (~ 5 min) antes de que se adicionara la base de Hunig (1.5 eq.) pura y en una porción rápida. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con agua, HCl ac. al 10%, NaOH ac. 1N y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 3:7) el compuesto de título como un aceite incoloro (88% de rendimiento). LC-MS: 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metil-*N*-(piridin-2-ilmetil)propanamida:



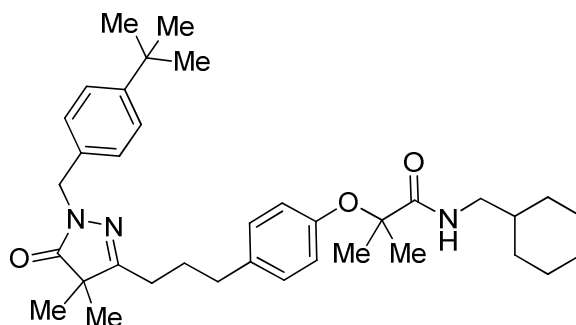
[0086] Preparada de una manera análoga al Ejemplo 3 pero usando piridin-2-ilmetanamina en lugar de bencilamina como la pareja de acoplamiento de amina. LC-MS: 569 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)propanamida:



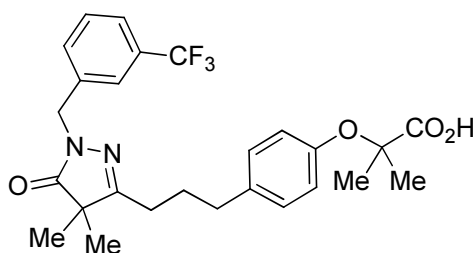
[0087] Preparada de una manera análoga al Ejemplo 3 pero usando piridin-4-ilmetanamina en lugar de bencilamina como la pareja de acoplamiento de amina. LC-MS: 569 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-*N*-(ciclohexilmetil)-2-metilpropanamida:



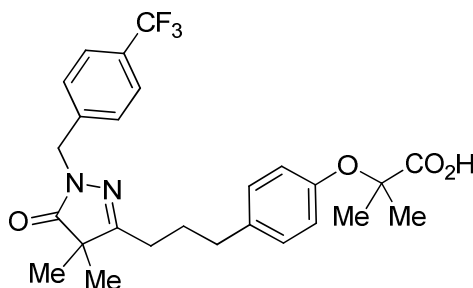
[0088] Preparada de una manera análoga al Ejemplo 3 pero usando ciclohexilamina en lugar de bencilamina como la pareja de acoplamiento de amina. LC-MS: 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



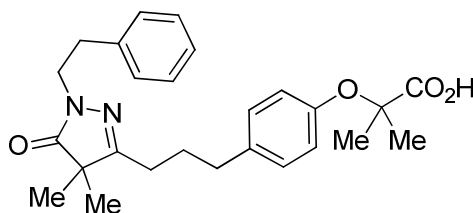
[0089] Preparada de una manera análoga al Ejemplo 1 pero usando bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo en lugar de bromuro de 4-*ter*-butilbencilo como el electrófilo en el Paso 5. LC-MS: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[0090] Preparado de una manera análoga al Ejemplo 1 pero usando bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo en lugar de 4-*ter*-butilbencilo bromuro como el electrófilo en el Paso 5. LC-MS: 491 (M+H)⁺.

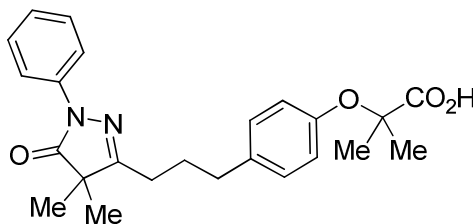
Ejemplo 9: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-fenetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[0091] Preparado de una manera análoga al Ejemplo 1 pero usando 2.8 eq.

de (2-bromoetil)benceno en lugar de bromuro de 4-*ter*-butilbencilo como el electrófilo en el Paso 5. LC-MS: 437 (M+H)⁺.

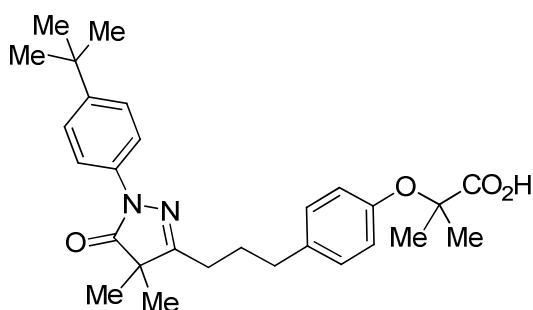
Ejemplo 10: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[0092] Paso 1: A una solución en DMSO (0.13 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq., Ejemplo 1, Paso 4) se adicionó yodobenceno (1.5 eq.), yoduro de cobre(I) (0.1 eq.), L-prolina (0.2 eq.) y carbonato de potasio (2.5 eq.). La suspensión resultante entonces se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex: EtOAc (v/v) 9:1 → 1:1) el producto deseado como un aceite amarillo pálido que se solidificó al dejarlo en reposo (76% de rendimiento).

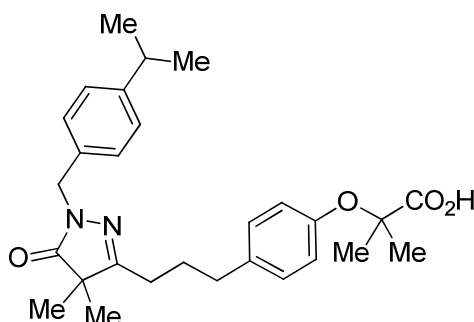
[0093] Paso 2: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.05 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. de 2 N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~3. Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con éter y EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La trituración del producto crudo obtenido de este modo en hexanos otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (99% de rendimiento). LC-MS: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: ácido 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



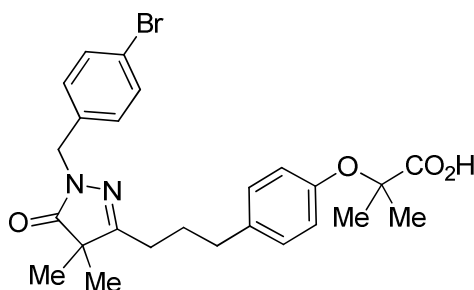
[0094] Preparado de una manera análoga al Ejemplo **10** pero usando 1-(*ter*-butil)-4-yodobenceno en lugar de yodobenceno como la pareja de acoplamiento de yoduro de arilo en el Paso 1. LC-MS: 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: ácido 2-(4-(3-(1-(4-isopropilbencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[0095] Preparado de una manera análoga al Ejemplo **1** pero usando 1-(bromometil)-4-isopropilbenceno en lugar de bromuro de 4-*ter*-butilbencilo como el electrófilo en el Paso 5. LC-MS: 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 13: ácido 2-(4-(3-(1-(4-bromobencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:

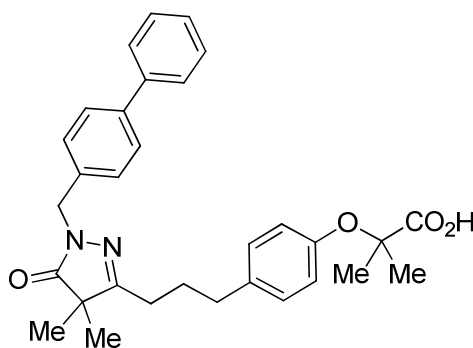


[0096] Paso 1: A una solución de acetonitrilo (0.07 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq., Ejemplo **1**, Paso 4) se adicionó bromuro de 4-bromobencilo (1.2 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se

concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex: EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ 3:7) el producto deseado como un aceite incoloro (82% de rendimiento).

[0097] Paso 2: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.05 M) de 2-(4-(3-(1-(4-bromobencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~ 3 . Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con éter y EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La trituración del producto crudo obtenido de este modo en hexanos otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (99% de rendimiento). LC-MS: 501. 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 14: ácido 2-(4-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:

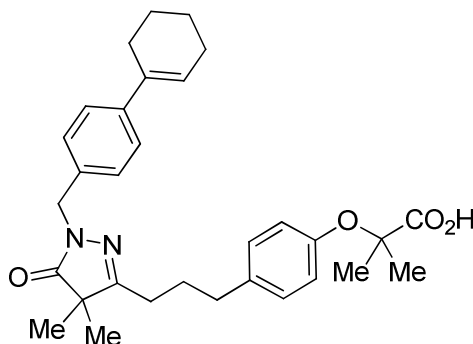


[0098] Paso 1: A una solución en DME:agua (v/v) 3:1 (0.03 M) de 2-(4-(3-(1-(4-bromobencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq., Ejemplo 13, Paso 1) se adicionó ácido fenilborónico (1.2 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La mezcla bifásica resultante se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo

otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex: EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ 3:7) el producto deseado como un aceite amarillo pálido (61% de rendimiento).

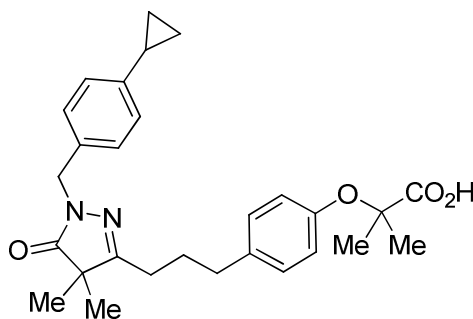
[0099] Paso 2: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.05 M) de 2-(4-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~ 3 . Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con éter y EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La trituración del producto crudo obtenido de este modo en hexanos otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (95% de rendimiento). LC-MS: 499 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 15: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[00100] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 14** pero usando ácido 1-ciclohexen-1-ilborónico, éster de pinacol en lugar de ácido fenilborónico como la pareja de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

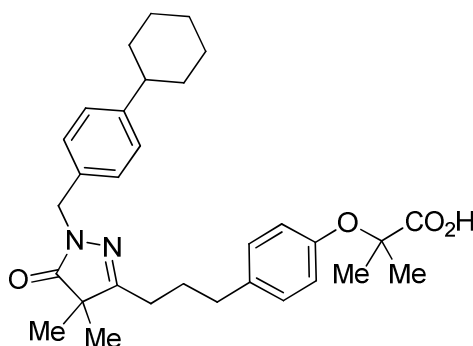
Ejemplo 16: ácido 2-(4-(3-(1-(4-ciclopropilbencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[00101] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 14** pero usando acetato de paladio(II) (0.1 eq.) y triciclohexilfosfina (0.2 eq.) en lugar de

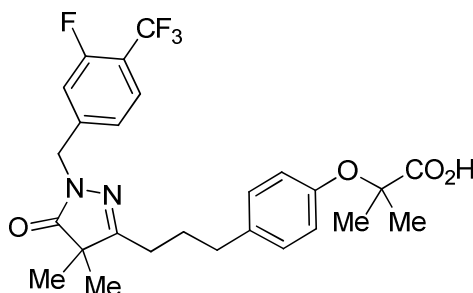
tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como el sistema de catalizador, ácido ciclopropilborónico (5 eq.) en lugar de ácido fenilborónico como la pareja de acoplamiento, fosfato de potasio (3.5 eq.) en lugar de carbonato de potasio como la base, y tolueno en lugar de DME como el co-solvente de reacción en el Paso 1. LC-MS: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: ácido 2-(4-(3-(1-(4-ciclohexilbencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[00102] A una solución en etanol (0.01 M) de ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico (1 eq., Ejemplo 15) se adicionó negro de paladio (0.1 eq., p/p al 10% (seco) sobre carbón). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (3.4 atm (50 lb/pulg²), 3x). Entonces, la mezcla de reacción se agitó en un Hidrogenador Parr bajo 3.4 atm (50 lb/pulg²) de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con DCM y se filtró a través de un lecho de celita humedecida con DCM. Los insolubles entonces se lavaron adicionalmente con DCM y EtOAc. La concentración del filtrado obtenido de este modo in vacuo otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (70% de rendimiento). LC-MS: 505 (M+H)⁺.

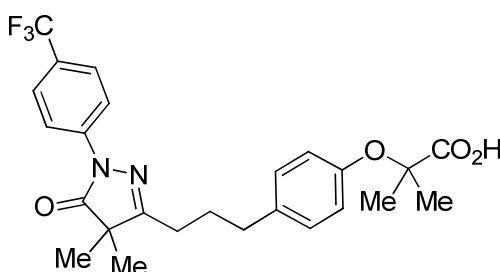
Ejemplo 18: ácido 2-(4-(3-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[00103] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 1** pero usando bromuro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo en lugar de bromuro de 4-ter-butilbencilo como el electrófilo en el Paso 5. LC-MS: 509 (M+H)⁺.

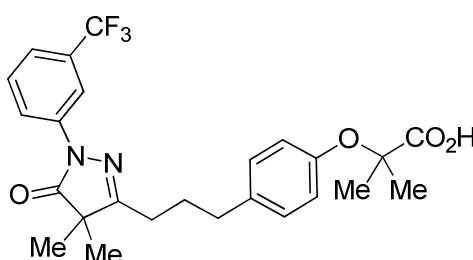
Ejemplo 19: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-

1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



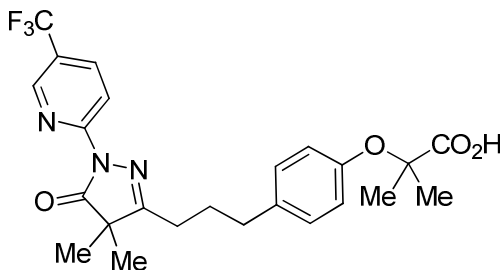
[00104] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 4-yodobenzotrifluoruro en lugar de yodobenceno como la pareja de acoplamiento de yoduro de arilo en el Paso 1. LC-MS: 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(3-(trifluoro-metil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



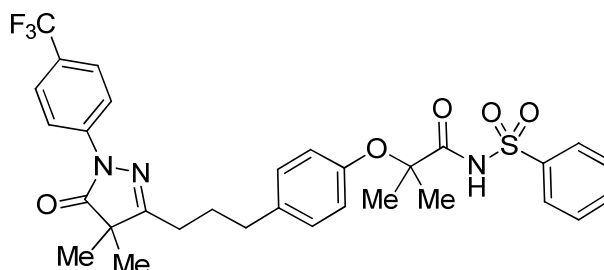
[00105] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 3-yodobenzotrifluoruro en lugar de yodobenceno como la pareja de acoplamiento de yoduro de arilo en el Paso 1. LC-MS: 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



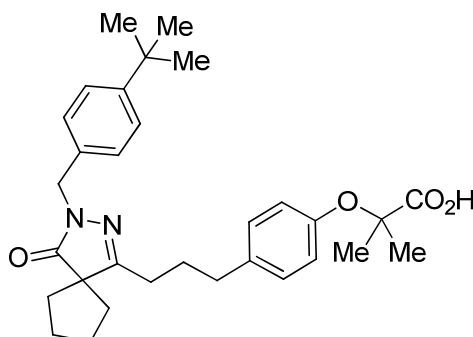
[00106] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 2-yodo-5-(trifluorometil)piridina en lugar de yodobenceno como la pareja de acoplamiento de yoduro de arilo en el Paso 1. LC-MS: 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluoro-metil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metil-*N*-(fenilsulfonil)propanamida:



[00107] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 2** pero usando ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico (**Ejemplo 19**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico como la pareja de acoplamiento. LC-MS: 616 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: ácido 2-(4-(3-(3-(4-(ter-butil)bencil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[00108] Paso 1: A una solución en DMSO (0.1 M) de 6-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-3-oxohexanoato de metilo (1 eq., **Ejemplo 1**, Paso 2) se adicionó carbonato de cesio (3 eq.) y bromuro de alilo (3 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda obtenida de este modo se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con agua fría, HCl ac. al 10%, NaOH ac. 1N, agua y finalmente salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 1:1) el producto deseado como un aceite incoloro (62% de rendimiento).

[00109] Paso 2: A una solución recién desoxigenada en 1,2-dicloroetano (0.002 M) de 2,2-dialilo-6-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-3-oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó el catalizador de Grubb, segunda generación (0.05 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente, con un desfogue para permitir la desgasificación del etileno producido, durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo verde resultante se sometió directamente a purificación por medio de

cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ 1:1) para otorgar el producto deseado como un aceite incoloro (89% de rendimiento).

[00110] Paso 3: Una solución en acetato de etilo (0.07 M) de 1-(4-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-butanoilo)ciclopent-3-enocarboxilato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó negro de paladio (0.1 eq., p/p al 10% (húmedo) sobre carbono). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x). Entonces, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera estática de hidrógeno mantenida con un globo durante 16 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con DCM y se filtró a través de un lecho de celita humedecida por DCM. Los insolubles entonces se lavaron adicionalmente con DCM. La concentración del filtrado obtenido de este modo *in vacuo* otorgó el compuesto deseado como un aceite incoloro (94% de rendimiento).

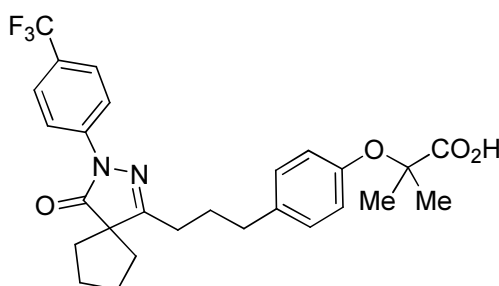
[00111] Paso 4: A una solución en etanol (0.18 M) de 1-(4-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)butanoilo)-ciclopentanocarboxilato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó monohidrato de hidracina (1.5 eq.). El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y se calentó a 80 °C detrás de una protección contra estallidos durante 96 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ 3:7) el producto deseado como un aceite incoloro que se solidificó al dejarlo en reposo (70% de rendimiento).

[00112] Paso 5: A una solución en acetonitrilo (0.16 M) de 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó bromuro de 4-ter-butilbencilo (1.2 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc (v/v) 1:1) el producto deseado como un aceite amarillo pálido (96% de rendimiento).

[00113] Paso 6: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.15 M) de 2-(4-(3-

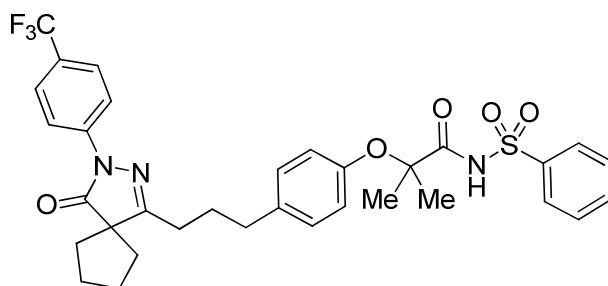
(3-(4-(*ter*-butil)bencil-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~3. Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La trituración del producto crudo obtenido de este modo en hexanos otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (85% de rendimiento). LC-MS: 505 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)-fenoxi)propanóico:



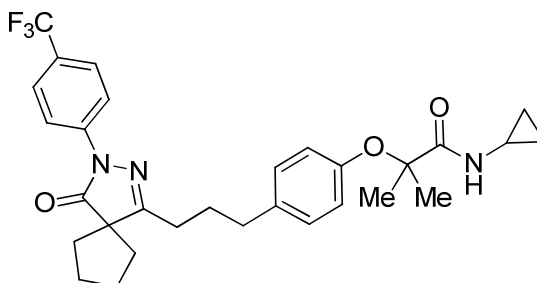
[00114] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 4-yodobenzotrifluoruro en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (Ejemplo 23, Paso 4) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 25: 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-*N*-(fenilsulfonil)propanamida:



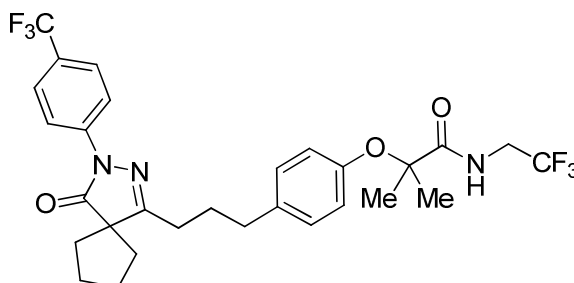
[00115] Preparada de una manera análoga al **Ejemplo 2** pero usando ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico (Ejemplo 24) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico como la pareja de acoplamiento. LC-MS: 642 (M+H)⁺.

Ejemplo 26: N-ciclopropil-2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(tri-fluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanamida:



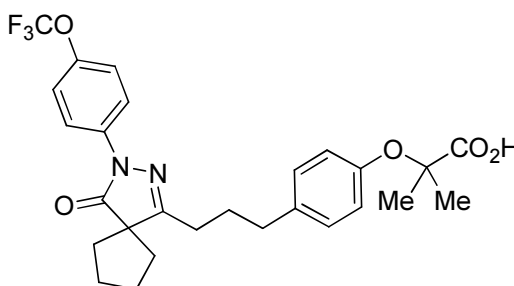
[00116] Preparada de una manera análoga al **Ejemplo 3** pero usando ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico (**Ejemplo 24**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico, y ciclopropilamina en lugar de bencilamina como las parejas de acoplamiento. LC-MS: 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida:



[00117] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 3** pero usando ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-propanóico (**Ejemplo 24**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico, y 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de bencilamina como las parejas de acoplamiento. LC-MS: 584 (M+H)⁺.

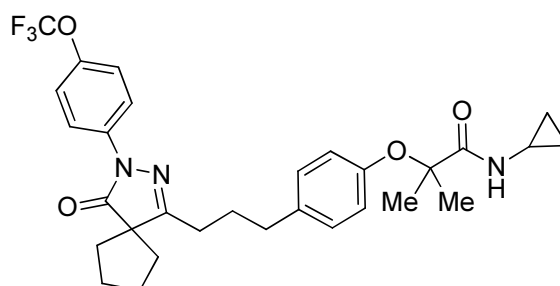
Ejemplo 28: ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)-fenoxi)propanóico:



[00118] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-

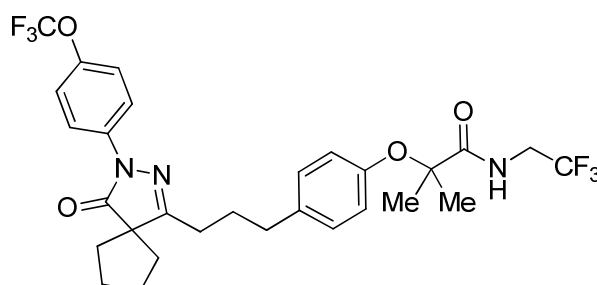
oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: N-ciclopropil-2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanamida:



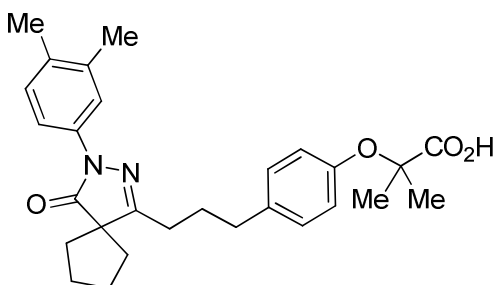
[00119] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 3** pero usando ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-propanóico (**Ejemplo 28**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico, y ciclopropilamina en lugar de bencilamina como las parejas de acoplamiento. LC-MS: 558 (M+H)⁺.

Ejemplo 30: 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida:



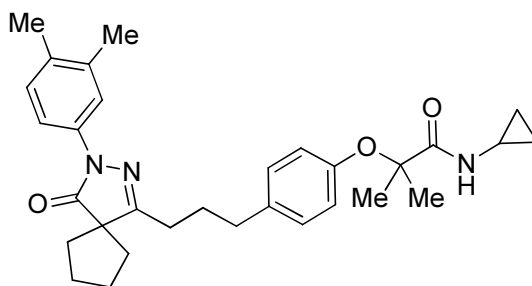
[00120] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 3** pero usando ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico (**Ejemplo 28**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico, y 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de bencilamina como las parejas de acoplamiento. LC-MS: 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 31: ácido 2-(4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



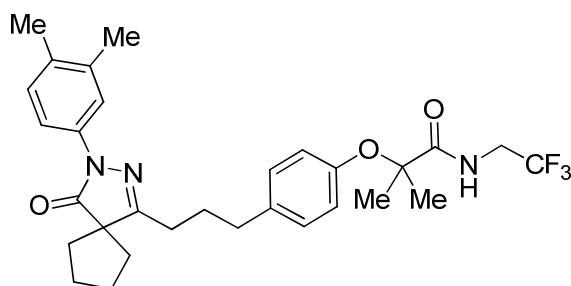
[00121] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 4-yodo-1,2-dimetilbenceno en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: N-ciclopropil-2-(4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanamida:



[00122] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 3** pero usando ácido 2-(4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico (**Ejemplo 31**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butyl)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoico, y ciclopropilamina en lugar de bencilamina como las parejas de acoplamiento. LC-MS: 502 (M+H)⁺.

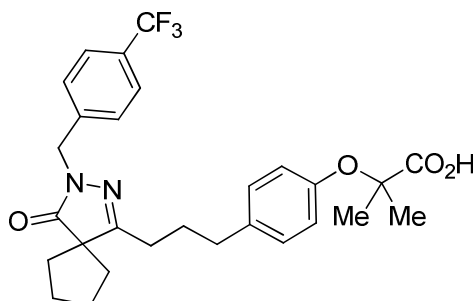
Ejemplo 33: 2-(4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida:



[00123] Preparada de una manera análoga al **Ejemplo 3** pero usando ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoico (**Ejemplo 31**) en lugar de ácido 2-(4-(3-(1-(4-(ter-butyl)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-

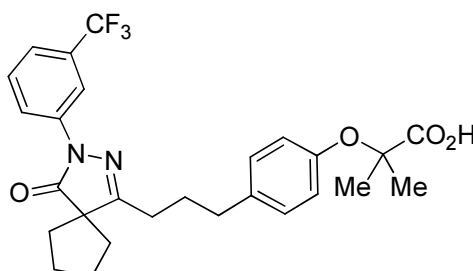
metilpropanóico, y 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de bencilamina como las parejas de acoplamiento. LC-MS: 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico:



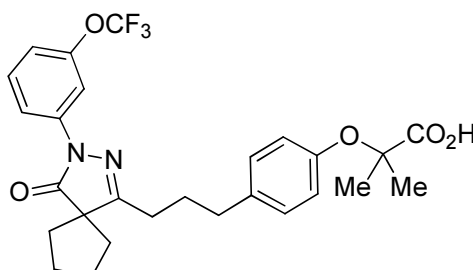
Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 23** pero usando bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo en lugar de bromuro de 4-*ter*-butilbencilo como el electrófilo en el Paso 5. LC-MS: 517 (M+H)⁺.

Ejemplo 35: ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico:



[00124] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 3-yodobenzotrifluoruro en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 503 (M+H)⁺.

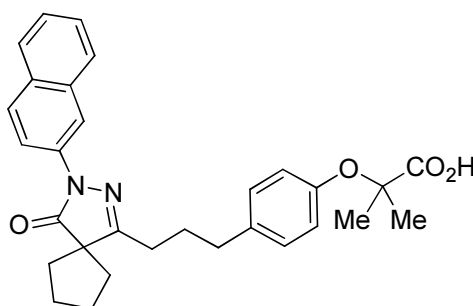
Ejemplo 36: ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico:



[00125] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 3-

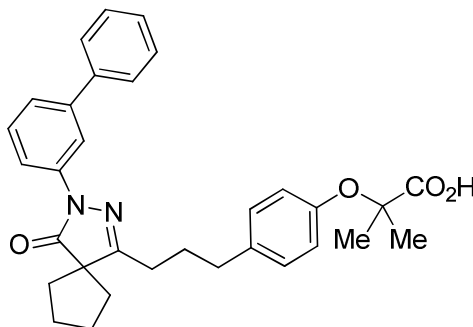
(trifluorometoxi)yodobenceno en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: ácido 2-metil-2-(4-(3-(3-(naftalen-2-il)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico:



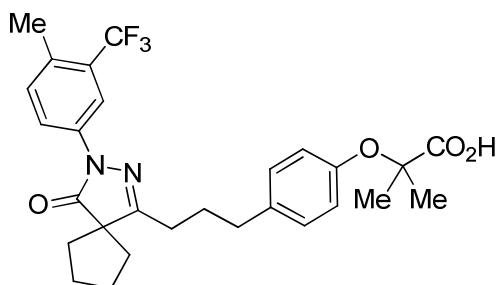
[00126] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 2-yodonaftaleno en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: ácido 2-(4-(3-(3-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



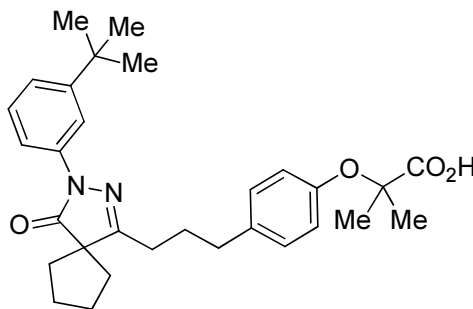
[00127] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 3-yodobifenilo en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 511 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: ácido 2-metil-2-(4-(3-(3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico:



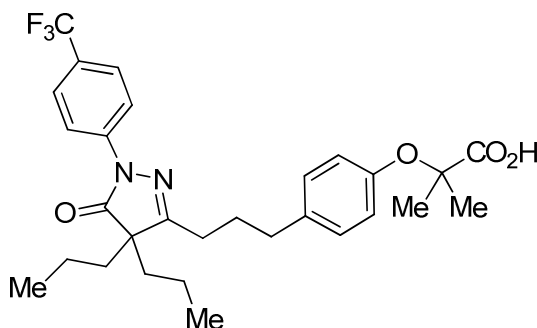
[00128] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 5-yodo-2-metilbenzotrifluoruro en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 517 (M+H)⁺.

Ejemplo 40: ácido 2-(4-(3-(3-(3-(*ter*-butil)fenil)-4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico:



[00129] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 10** pero usando 1-(*ter*-butil)-3-yodobenceno en lugar de yodobenceno, y 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (**Ejemplo 23, Paso 4**) en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo como parejas de acoplamiento en el Paso 1. LC-MS: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: ácido 2-metil-2-(4-(3-(5-oxo-4,4-dipropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)propanóico:



[00130] Paso 1: A una solución en etanol (0.2 M) de 2,2-dialilo-6-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-3-oxohexanoato de etilo (1 eq., Ejemplo 23, Paso 1) se adicionó negro de paladio (0.1 eq., p/p al 10% (húmedo) sobre

carbono). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x). Entonces, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera estática de hidrógeno mantenida con un globo durante 16 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con DCM y se filtró a través de un lecho de celita humedecida por DCM. Los insolubles entonces se lavaron adicionalmente con DCM. La concentración del filtrado obtenido de este modo *in vacuo* otorgó el compuesto deseado como un aceite incoloro (93% de rendimiento).

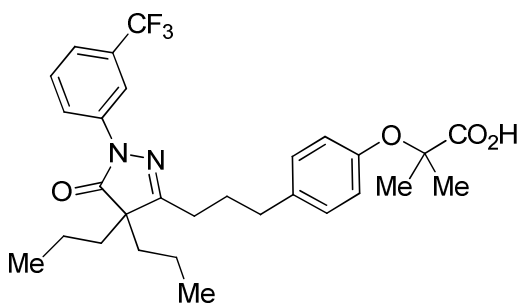
[00131] Paso 2: A una solución en etanol (0.18 M) de 6-(4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)fenil)-3-oxo-2,2-dipropilhexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó monohidrato de hidracina (1.5 eq.). El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y se calentó a 120 °C detrás de una protección contra estallidos durante 96 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex → Hex:EtOAc (v/v) 1:1) el producto deseado como un aceite incoloro (5% de rendimiento).

[00132] Paso 3: A una solución en DMSO (0.03 M) de 2-metil-2-(4-(3-(5-oxo-4,4-dipropil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó 4-yodobenzotrifluoruro (1.5 eq.), yoduro de cobre(I) (0.1 eq.), L-prolina (0.2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La suspensión resultante entonces se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 1:1) el producto deseado como un aceite amarillo pálido (36% de rendimiento).

[00133] Paso 4: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.1 M) de 2-metil-2-(4-(3-(5-oxo-4,4-dipropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)propanoato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido

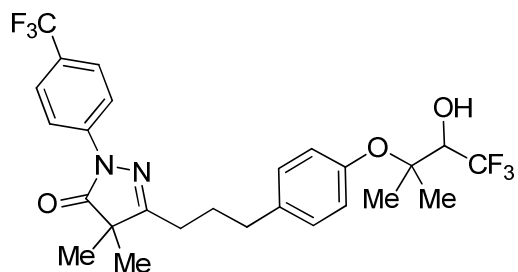
de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~3. Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el compuesto de título como un aceite viscoso (76% de rendimiento). LC-MS: 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: ácido 2-metil-2-(4-(3-(5-oxo-4,4-dipropil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)propanóico:



[00134] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 41** pero usando 3-yodobenzotrifluoruro en lugar de 4-yodobenzotrifluoruro como la pareja de acoplamiento de yoduro de arilo en el Paso 3. LC-MS: 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: 4,4-dimetil-3-(3-(4-((4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-metilbutan-2-il)oxi)fenil)propil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5(4H)-ona:



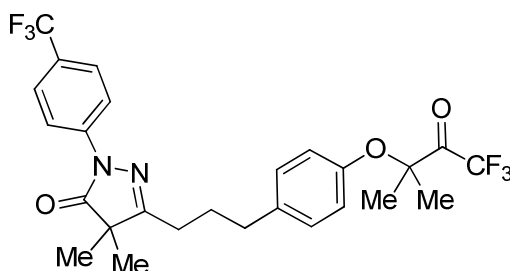
[00135] Paso 1: A una solución en THF (0.23 M) de ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanóico (1 eq., **Ejemplo 19**) se adicionó de manera secuencial a 0°C base de Hunig (1.5 eq.) y cloroformiato de etilo (1.2 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h. La ahora suspensión blanca se inactivó con metanol (30 eq.) y entonces se adicionó borohidruro de sodio (6 eq.) poco a poco durante un periodo de 5 min. Después de otras 5 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto

crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc (v/v) 1:1) el producto deseado como un aceite viscoso (90% de rendimiento).

[00136] Paso 2: A una solución en DCM (0.08 M) de 3-(3-(4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)propil)-4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó de manera secuencial a 0°C bicarbonato de sodio (1.5 eq.) y periodinano de Dess-Martin (1.5 eq.). La suspensión resultante entonces se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h antes de que se diluyera con éter y se inactivara con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con NaOH ac. 1N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite viscoso que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

[00137] Paso 3: A una solución en THF (0.04 M) e 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-metilpropanal (1 eq.) del paso anterior se adicionó de manera secuencial trimetil(trifluorometil)silano (4 eq.) y TBAF (0.2 eq., 1.0 M en THF). La solución resultante amarilla dorada entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h antes de que se adicionaran 1.5 eq. de TBAF. Después de otros 30 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con HCl ac. al 10%, agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex $\rightarrow$ Hex:acetona (v/v) 4:1) el compuesto de título como un aceite amarillo pálido (68% de rendimiento en 2 pasos). LC-MS: 531 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

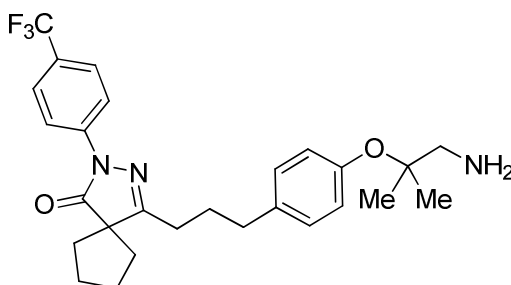
Ejemplo 44: 4,4-dimetil-3-(3-(4-((4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutan-2-il)oxi)fenil)propil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona:



[00138] A una solución en DCM (0.01 M) de 4,4-dimetil-3-(3-(4-((4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-metilbutan-2-il)oxi)fenil)propil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq., **Ejemplo 43**) se adicionó de manera secuencial a 0°C bicarbonato de sodio (1.5 eq.) y periodinano Dess-Martin (4.5 eq.). La suspensión

resultante entonces se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h antes de que se diluyera con éter y se desactivara con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con NaOH ac. 1N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc (v/v) 1:1) el compuesto de título como una mezcla de la cetona (mayor) y el hidrato correspondiente (menor). LC-MS: 529 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 45: 4-(3-(4-((1-amino-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)propil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona:



[00139] Paso 1: A una solución en THF (0.13 M) de ácido 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propanóico (1 eq., Ejemplo **24**) se adicionó de manera secuencial a 0°C trietilamina (1.5 eq.) y cloroformiato de etilo (1.2 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h. La ahora suspensión amarilla pálida se inactivó con metanol (30 eq.) y entonces se adiciono borohidruro de sodio (6 eq.) poco a poco durante un periodo de 5 min. Después de otras 8 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1N, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este otorgó modo por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ EtOAc) el producto deseado como una espuma blanca (78% de rendimiento).

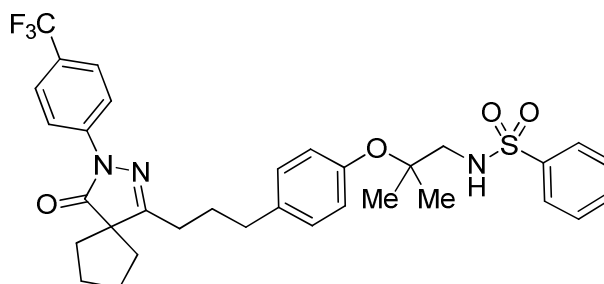
[00140] Paso 2: A una solución en DCM (0.04 M) de 4-(3-(4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)propil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó de manera secuencial a 0°C trietilamina (1.5 eq.) y cloruro de metasulfonilo (1.5 eq.). La suspensión resultante entonces se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h antes de que se diluyera con éter y se lavó de manera secuencial con agua fría, HCl ac. frío al 10% y salmuera fría. La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4 y se

filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite amarillo pálido que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

[00141] Paso 3: A una solución en DMSO (0.01 M) de metanosulfonato de 2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó azida sódica (10 eq.). El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y se calentó a 140 °C durante 16 h detrás de una protección contra estallidos. La suspensión café oscura resultante se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con agua, HCl ac. al 10%, agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex → Hex:EtOAc (v/v) 1:1) el compuesto de título como un aceite amarillo pálido (91% de rendimiento en 2 pasos).

[00142] Paso 4: A una solución en etanol (0.01 M) de 4-(3-(4-((1-azido-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)propil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó negro de paladio (0.1 eq., p/p al 10% (húmedo) sobre carbono). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x). Entonces, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera estática de hidrógeno mantenida con un globo durante 3 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con DCM y se filtró a través de un lecho de celita humedecida por DCM. Los insolubles entonces se lavaron adicionalmente con DCM. La concentración del filtrado obtenido de este modo *in vacuo* otorgó el compuesto de título como un aceite incoloro (85% de rendimiento). LC-MS: 488 (M+H)⁺.

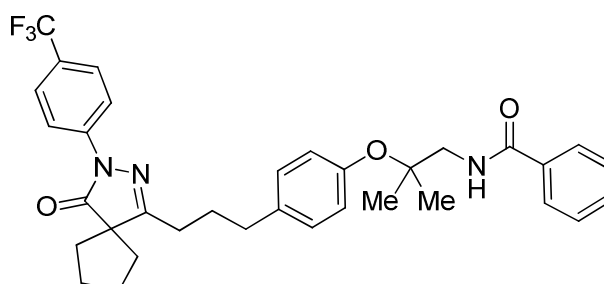
Ejemplo 46: N-(2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propil)bencenosulfonamida:



[00143] A una solución en DCM (0.006 M) de 4-(3-(4-((1-amino-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)propil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-3-en-1-ona (1 eq., **Ejemplo 45**) se adicionó de manera secuencial trietilamina (1 eq.) y cloruro de bencenosulfonilo (1.1 eq.). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo

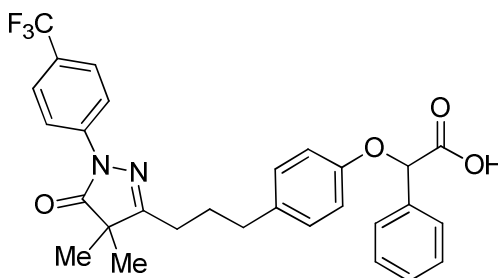
resultante se sometió directamente a HPLC preparativa (elución en gradiente: H₂O:MeCN (v/v) 7:3 + TFA al 0.1% → MeCN + TFA al 0.1%). El compuesto de título se obtuvo como una espuma blanca. LC-MS: 628 (M+H)⁺.

Ejemplo 47: *N*-(2-metil-2-(4-(3-(4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-1-il)propil)fenoxi)propil)benzamida:



[00144] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 46** pero usando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo como el electrófilo. LC-MS: 592 (M+H)⁺.

Ejemplo 48: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilacético:



[00145] Paso 1: A una solución en acetonitrilo (0.05 M) de ácido 4-(4-metoxifenil)butanóico (1 eq.) se adicionó CDI (1.1 eq.). La solución amarilla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2.5 h antes de que se adicionara gota a gota, durante un periodo de 1.5 h, en una suspensión blanca de 3-metoxi-3-oxopropanoato de potasio (2.1 eq.), cloruro de magnesio (2.5 eq.) y trietilamina (3.2 eq.). La suspensión resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h y finalmente se calentó a reflujo durante otras 96 h. La suspensión de reacción cruda obtenida se enfrió de este modo a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Los insolubles se removieron entonces por medio de filtración y se enjuagaron adicionalmente con EtOAc y DCM. El filtrado obtenido de este modo se concentró *in vacuo*, se recogió en EtOAc y se lavó de manera secuencial con HCl ac. al 10%, agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite anaranjado que se puede usar sin purificación adicional.

[00146] Paso 2: A una solución en DMSO (0.2 M) de 6-(4-metoxifenil)-3-

oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó carbonato de cesio (3 eq.) y yodometano (3 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda obtenida de este modo se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con agua fría, HCl ac. al 10%, NaOH ac. 1N, agua y finalmente salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite amarillo dorado que se puede usar sin purificación adicional.

[00147] Paso 3: A una solución en etanol (0.75 M) de 6-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó monohidrato de hidracina (4 eq.). El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y se calentó a 80 °C detrás de una protección contra estallidos durante 48 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un aceite amarillo dorado que se puede usar sin purificación adicional.

[00148] Paso 4: A una solución en DMSO (0.13 M) de 3-(3-(4-metoxifenil)propil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó 4-yodobenzotrifluoruro (1.5 eq.), yoduro de cobre(I) (0.1 eq.), L-prolina (0.2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La suspensión resultante entonces se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 1:1) el producto deseado como un aceite amarillo pálido que se solidificó al dejarlo en reposo (74% de rendimiento en 4 pasos).

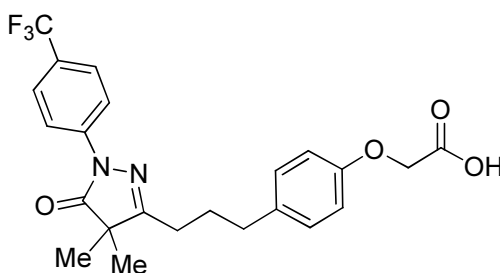
[00149] Paso 5: A una solución en DCM (0.07 M) de 3-(3-(4-metoxifenil)propil)-4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó a -78 °C tribromuro de boro (3 eq., 1 M en DCM) gota

a gota durante un periodo de 5 min. La solución resultante entonces se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 16 h antes de que se inactivara la reacción, a -78°C , con la adición gota a gota de metanol. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc y se lavó de manera secuencial con HCl ac. al 10%, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 4:1 $\rightarrow$ EtOAc) el producto deseado como un aceite amarillo pálido que se solidificó al dejarlo en reposo (98% de rendimiento).

[00150] Paso 6: A una solución en DMSO (0.07 M) de 3-(3-(4-hidroxifenil)propil)-4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)-fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó carbonato de cesio (1.5 eq.) y 2-bromo-2-fenilacetato de etilo (1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 h antes de que se inactivara la reacción con la adición de HCl ac. al 10% y éter. La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ 3:7) el producto deseado como un aceite incoloro (89% de rendimiento).

[00151] Paso 7: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.024 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de etilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 1.5 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~ 3 . Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (95% de rendimiento). LC-MS: 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

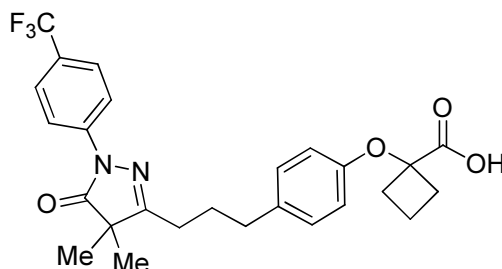
Ejemplo 49: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)acético:



[00152] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 48** pero usando 2-

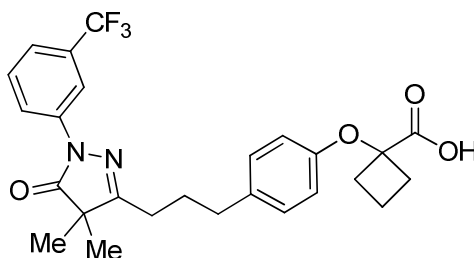
bromoacetato de etilo en lugar de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo como el electrófilo en el Paso 6. LC-MS: 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 50: ácido 1-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico:



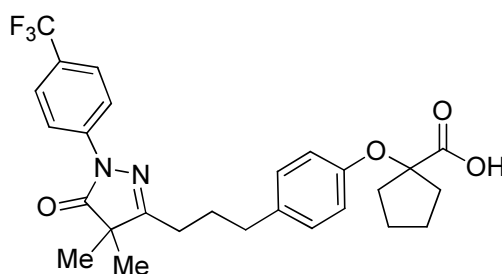
[00153] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 48** pero usando 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo en lugar de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo como el electrófilo, 100 °C como la temperatura de reacción y 40 h como el tiempo de reacción en el Paso 6. LC-MS: 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 51: ácido 1-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico:



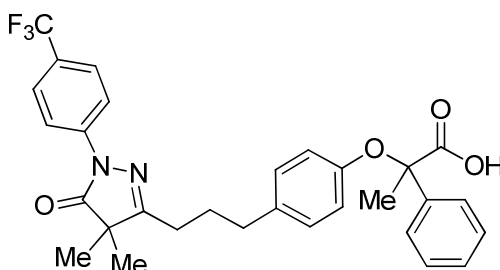
[00154] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 48** pero usando 3-yodobenzotrifluoruro en lugar de 4-yodobenzotrifluoruro en el Paso 4. Además en el Paso 6, se usó 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo en lugar de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo como el electrófilo, 120 °C fue la temperatura de reacción óptima y la alquilación se llevó a cabo durante 24 h. LC-MS: 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 52: ácido 1-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico:



[00155] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 48** pero usando 1-bromociclopentanocarboxilato de etilo en lugar de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo como el electrófilo, 120 °C como la temperatura de reacción y 56 h como el tiempo de reacción en el Paso 6. LC-MS: 503 (M+H)⁺.

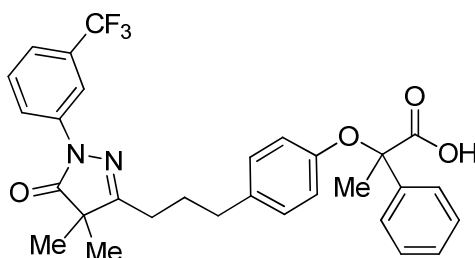
Ejemplo 53: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilpropanóico:



[00156] Paso 1: A una solución en THF (0.05 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de metilo (1 eq., Ejemplo 48, Paso 6) se adicionó gota a gota KHMDS (1.5 eq., solución de 1 M THF) a -78°C durante un periodo de 5 min. La solución rosa resultante se dejó agitar a -78°C durante otros 20 min antes de que se adicionara yodometano (1.5 eq.) puro, gota a gota durante un periodo de 2 min. La mezcla de reacción entonces se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda entonces se diluyó con éter lavado de manera secuencial con HCl ac. al 10%, agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 $\rightarrow$ 3:7) el producto racémico como un aceite incoloro pálido (89% de rendimiento). Entonces se separaron los enantiómeros en una HPLC quiral (columna ChiralPak AD de Daicel Chemical Industries: ID# AD00CJ-DK005, elución isocrática, EtOH:Hexanos (v/v) 1:1, 25 minutos de ejecución). Tiempo de retención del Enantiómero **1**: 12.2 min. Tiempo de retención del Enantiómero **2**: 14.7 min.

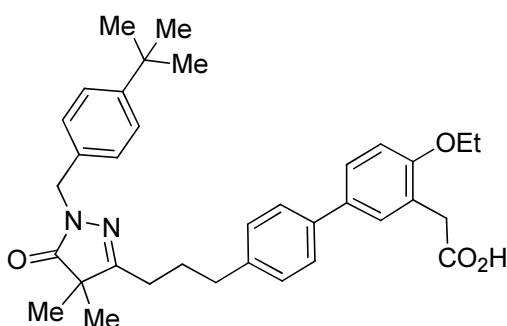
[00157] Paso 2: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.019 M) de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilpropanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (3 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 1.5 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1N a pH de ~ 3 . Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el compuesto de título como un sólido blanco (Enantiómero **1**: 96% de rendimiento; Enantiómero **2**: 93% de rendimiento). LC-MS: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 54: ácido 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilpropanóico:



[00158] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 44** pero usando 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de etilo en lugar de 2-(4-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenoxi)-2-fenilacetato de metilo como el sustrato en el Paso 1. Además, la separación quiral se llevó a cabo usando un protocolo modificado (columna ChiralPak AD de Daicel Chemical Industries: ID# AD00CJ-DK005, elución isocrática, EtOH: Hexanos (v/v) 35:65, 15 minutos de ejecución). Tiempo de retención del Enantiómero **1**: 7.2 min. Tiempo de retención del Enantiómero **2**: 10.7 min. LC-MS: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 55: ácido 2-(4'-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[00159] Paso 1: A una solución en acetonitrilo (0.14 M) de ácido 4-(4-bromofenil)butanóico (1 eq.) se adicionó CDI (1.1 eq.). La solución amarilla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2.5 h antes de que se adicionara gota a gota, durante un periodo de 1.5 h, en una suspensión blanca de potasio 3-metoxi-3-oxopropanoate (2.1 eq.), cloruro de magnesio (2.5 eq.) y trietilamina (3.2 eq.). La suspensión resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h y finalmente se calentó a reflujo durante otras 8 h. La suspensión de la reacción cruda obtenida se enfrió de este modo a temperatura ambiente y se filtró. Entonces se concentró el filtrado *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre DCM y ácido cítrico ac. al 20%. La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el producto deseado como un sólido blanco (33% de rendimiento) que se puede usar sin purificación adicional.

[00160] Paso 2: A una solución en DMSO (0.12 M) de 6-(4-bromofenil)-3-

oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó carbonato de cesio (3 eq.) y yodometano (3 eq.). La mezcla resultante entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda obtenida de este modo se diluyó con éter y se lavó de manera secuencial con agua fría, HCl ac. al 10%, NaOH ac. 1N, agua y finalmente salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex → Hex:EtOAc (v/v) 3:2) el producto deseado como un aceite incoloro (92% de rendimiento).

[00161] Paso 3: A una solución en etanol (0.2 M) de 6-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-3-oxohexanoato de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó monohidrato de hidracina (8 eq.). El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y se calentó a 50 °C detrás de una protección contra estallidos durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución isocrática, Hex:acetona (v/v) 3:1) el producto deseado como un aceite amarillo dorado (92% de rendimiento).

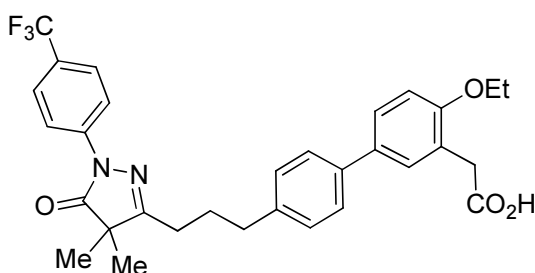
[00162] Paso 4: A una solución en acetonitrilo (0.06 M) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó bromuro de 4-*ter*-butilbencilo (1.1 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre DCM y HCl ac. al 10%. Entonces se lavó adicionalmente la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex → Hex:EtOAc (v/v) 3:2) el producto deseado como un aceite incoloro (91% de rendimiento).

[00163] Paso 5: A una solución en dioxano:agua (v/v) 3:1 (0.1 M) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó 2-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (1.1 eq., preparado de acuerdo al procedimiento de patente encontrado en WO/2013/134562), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1

eq.) y bicarbonato de sodio (15 eq.). La mezcla bifásica resultante se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución isocrática, Hex:EtOAc (v/v) 7:3) el producto deseado como un aceite amarillo pálido (60% de rendimiento).

[00164] Paso 6: A una solución en THF:MeOH (v/v) 2:1 (0.035 M) de ácido 2-(4'-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético de metilo (1 eq.) del paso anterior se adicionó hidróxido de litio (10 eq., solución ac. 2N). La mezcla bifásica resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 48 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se acidificó con ácido cítrico ac. al 20%. Entonces la suspensión acuosa obtenida de este modo se extrajo con EtOAc. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* otorgó el compuesto de título como una espuma blanca (99% de rendimiento). LC-MS: 555 (M+H)⁺.

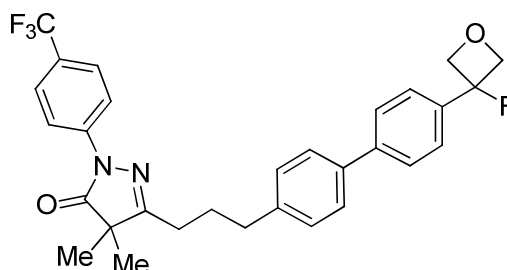
Ejemplo 56: ácido 2-(4'-(3-(4,4-dimetil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[00165] Preparado de una manera análoga al **Ejemplo 55** sin embargo la funcionalización del núcleo de pirazalona (es decir Paso 4) se lleva a cabo como sigue: A una solución en DMSO (0.21 M) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó 4-yodobenzotrifluoruro (1.5 eq.), yoduro de cobre(I) (0.1 eq.), L-prolina (0.2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La suspensión resultante entonces se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó

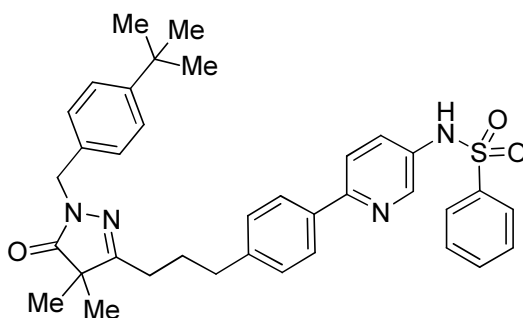
a 95 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex:EtOAc (v/v) 9:1 → 3:7) el producto deseado como un sólido rosado. LC-MS: 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 57: 3-(3-(4'-(3-fluorooxetan-3-il)-[1,1'bifenil]-4-il)propil)-4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5(4H)-ona:



[00166] A una solución en DME:agua (v/v) 2:1 (0.11 M) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (1 eq., **Ejemplo 56, Paso 4**) se adicionó 2-(4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.2 eq., preparado de acuerdo al procedimiento de patente encontrado en WO/2013/134562), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La mezcla bifásica resultante se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar la suspensión de reacción a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10% y se extrajo con éter. Entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados adicionalmente con NaOH ac. 1N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución isocrática, Hex:EtOAc (v/v) 7:3) el producto de título como un sólido blanco (55% de rendimiento). LC-MS: 525 (M+H)⁺.

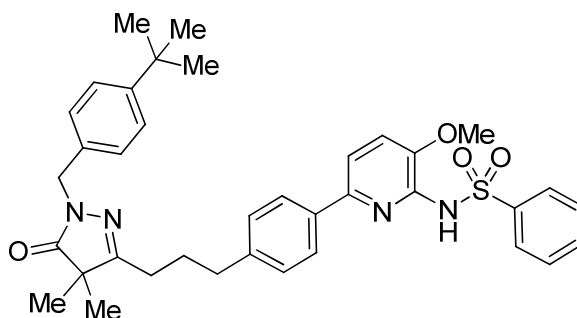
Ejemplo 58: N-(6-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida:



[00167] Paso 1: A una solución en dioxano (0.08 M) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq., Ejemplo 55, Paso 4) se adicionó acetato de potasio (3 eq.), bis(pinacolato)diboro (1.3 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (0.1 eq.). La suspensión rosa resultante se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. Entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, Hex → Hex:EtOAc (v/v) 3:2) el producto deseado como un aceite amarillo pálido (73% de rendimiento)

[00168] Paso 2: A una solución en dioxano:agua (v/v) 3:1 (0.035 M) de 1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó *N*-(6-bromopiridin-3-il)bencenosulfonamida (1.1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 eq.) y bicarbonato de sodio (15 eq.). La mezcla bifásica resultante se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 5 min. El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución isocrática, Hex:EtOAc (v/v) 45:55) el producto de título como un sólido de color blanquecino (45% de rendimiento). LC-MS: 609 (M+H)⁺.

Ejemplo 59: *N*-(6-(4-(3-(1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propil)fenil)-3-metoxipiridin-2-il)bencenosulfonamida:



[00169] Paso 1: A una solución en dioxano:agua (v/v) 3:1 (0.036 M) de 1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq., **Ejemplo 58, Paso 1**) se adicionó 6-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (1.1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 eq.) y bicarbonato de sodio (15 eq.). La mezcla bifásica resultante se desoxigenó por medio de una purga sub-superficial con una corriente de nitrógeno durante 5 min. El recipiente de reacción entonces se selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Entonces el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución isocrática, Hex:EtOAc (v/v) 45:55) el producto deseado como un sólido de color blanquecino (80% de rendimiento).

[00170] Paso 2: A una solución en metanol:EtOAc (v/v) 1:1 (0.02 M) de 1-(4-(*ter*-butil)bencil)-3-(3-(4-(5-metoxi-6-nitropiridin-2-il)fenil)propil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó negro de paladio (0.1 eq., p/p al 10% (seco) sobre carbón). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x). Entonces, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera estática de hidrógeno mantenida con un globo durante 16 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con DCM y se filtró a través de un lecho de celita humedecida por DCM. Los insolubles entonces se lavaron adicionalmente con DCM. La concentración del filtrado obtenido de este modo *in vacuo* otorgó el producto deseado como un sólido de color blanquecino (88% de rendimiento).

[00171] Paso 3: A una solución en piridina (0.04 M) de 3-(3-(4-(6-amino-5-metoxipiridin-2-il)fenil)propil)-1-(4-(*ter*-butil)bencil)-4,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (1 eq.) del paso anterior se adicionó cloruro de bencenosulfonilo (1.1 eq.). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, entonces se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo resultante se recogió en EtOAc. Entonces se lavó el extracto de EtOAc de manera secuencial con CuSO₄ ac. sat., NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in*

vacuo. La purificación del producto crudo obtenido de este modo otorgó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución isocrática, Hex:acetona (v/v) 3:2) el producto deseado como un sólido beige (16% de rendimiento). LC-MS: 639 $(\text{M}+\text{H})^+$.