

(10) International Publication Number
WO 2016/185423 A1(43) International Publication Date
24 November 2016 (24.11.2016)

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 231/06 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/4155** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2016/052948

(22) International Filing Date:

19 May 2016 (19.05.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/163,552	19 May 2015 (19.05.2015)	US
62/167,359	28 May 2015 (28.05.2015)	US
62/197,602	28 July 2015 (28.07.2015)	US

(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED** [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS (GB).

(72) Inventors: **ANDERSON, Niall Andrew**; Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **BANDY-OPADHYAY, Deepak**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **DAUGAN, Alain Claude-Marie**; 25-27 avenue du Québec, 91951 Les Ulis Cedex (FR). **DONCHE, Frederic G.**; 25-27 avenue du

Québec, 91951 Les Ulis Cedex (FR). **EIDAM, Patrick M.**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **FAUCHER, Nicolas Eric**; 25-27 avenue du Québec, 91951 Les Ulis Cedex (FR). **GEORGE, Nicolas S.**; 25-27 avenue du Québec, 91951 Les Ulis Cedex (FR). **HARRIS, Philip Anthony**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **JEONG, Jae U.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **KING, Bryan W.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **SEHON, Clark A.**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **WHITE, Gemma Victoria**; Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **WISNOSKI, David Duff**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US).

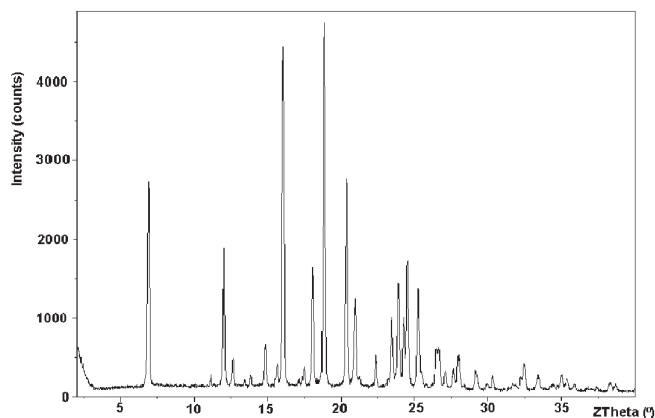
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDES AS KINASE INHIBITORS

FIG. 5



(57) Abstract: Disclosed are compounds having the formula: (I) wherein R^1 , R^2 , and R^3 are as defined herein, and methods of making and using the same.



LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of
the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU65907	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2016/052948	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2016 (19-05-2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2015 (19-05-2015)
Applicant GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 5

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/052948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D231/06 C07D401/04 C07D401/06 C07D403/04 C07D405/04 C07D405/06 C07D409/14 C07D417/14 C07D487/04 A61K31/4155 A61P25/00 A61P31/04											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP 0 295 695 A2 (YAMASHITA HIROYUKI [JP] ET AL) 21 December 1988 (1988-12-21) cited in the application</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>page 12; compound 62 claims 1, 3 page 6 - page 12; compounds 1-11, 13-16, 26, 27, 59-64 page 3, line 4 - line 7 ----- -/--</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP 0 295 695 A2 (YAMASHITA HIROYUKI [JP] ET AL) 21 December 1988 (1988-12-21) cited in the application	26	A	page 12; compound 62 claims 1, 3 page 6 - page 12; compounds 1-11, 13-16, 26, 27, 59-64 page 3, line 4 - line 7 ----- -/--	1-25
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	EP 0 295 695 A2 (YAMASHITA HIROYUKI [JP] ET AL) 21 December 1988 (1988-12-21) cited in the application	26									
A	page 12; compound 62 claims 1, 3 page 6 - page 12; compounds 1-11, 13-16, 26, 27, 59-64 page 3, line 4 - line 7 ----- -/--	1-25									
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.											
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report									
27 June 2016		04/07/2016									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beligny, Samuel									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2016/052948

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIN-HUA LIU ET AL: "Design and synthesis of-phenylacetyl (sulfonyl) 4,5-dihydropyrazole derivatives as potential antitumor agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 10, 17 March 2011 (2011-03-17), pages 2916-2920, XP028208748, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.03.066 [retrieved on 2011-03-23]	26
A	page 2917; compounds 4a-4g page 2917 - page 2918; tables 1, 2	1-25
X	LIU ET AL: "Synthesis and biological activity of arylpyrazole derivatives", HECHENG HUAXUE / CHINESE JOURNAL OF SYNTHETIC CHEMISTRY, CHENGDU YUJI HUAXUESUO, CHINA, vol. 15, no. 2, 2007, pages 212-215, XP008180688, ISSN: 1005-1511	26
A	page 213; compounds 3a-3e,3g page 215; table 3	1-25
A	LIU, XIN-HUA; ZHU, JING; PAN, CHUN-XIU; SONG, BAO-AN: "Synthesis and fungicidal activity of novel 5-arylpyrazole derivatives", YINGYONG HUAXUE (CHINESE JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY), vol. 24, no. 10, 2007, pages 1162-1166, XP008180689, ISSN: 1000-0518 page 1162; compounds 3ac, 3ad, 3ae, 3af, 3ag, 3ah page 1165; table 4	1-26
A	WO 2014/125444 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 21 August 2014 (2014-08-21) cited in the application claims 1, 56	1-26
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2016/052948

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG YANG ET AL: "Dihydropyrazole derivatives as telomerase inhibitors: Structure-based design, synthesis, SAR and anticancer evaluation in vitro and in vivo", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 112, 2007, pages 231-251, XP029450402, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2016.02.009	26
A	page 232; compound 2011 page 235; compounds 7d-7i, 7m-7o, 7r, 7s, 7u page 245; table 8	1-25
X,P	----- XIAO XUAN ET AL: "Identification of human telomerase inhibitors having the core of N-acyl-4,5-dihydropyrazole with anticancer effects", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 6, 10 February 2016 (2016-02-10), pages 1508-1511, XP029436559, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.02.025	26
A,P	page 1509; table 1; compounds 5e, 5f -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/052948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0295695	A2	21-12-1988	CA 1311760 C 22-12-1992
		CN 88103735 A 28-12-1988	
		DE 3889974 D1 14-07-1994	
		DE 3889974 T2 15-09-1994	
		EP 0295695 A2 21-12-1988	
		HU 199825 B 28-03-1990	
		HU 202106 B 28-02-1991	
		US 4839376 A 13-06-1989	
		US 4990529 A 05-02-1991	

WO 2014125444	A1	21-08-2014	AU 2014217453 A1 13-08-2015
		CA 2900695 A1 21-08-2014	
		CN 105121432 A 02-12-2015	
		CR 20150420 A 19-10-2015	
		DO P2015000196 A 15-05-2016	
		EA 201591506 A1 29-01-2016	
		EP 2956452 A1 23-12-2015	
		JP 2016512488 A 28-04-2016	
		KR 20150119174 A 23-10-2015	
		PE 17522015 A1 25-11-2015	
		PH 12015501675 A1 19-10-2015	
		SG 11201505796T A 28-08-2015	
		TW 201443042 A 16-11-2014	
		US 2015353533 A1 10-12-2015	
		UY 35330 A 29-08-2014	
		WO 2014125444 A1 21-08-2014	

AMIDAS HETEROCÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a amidas heterocíclicas que inhiben la quinasa RIP1 y a métodos de fabricación y uso de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1), denominada originalmente RIP, es una proteína serina/treonina quinasa de la familia TKL implicada en la señalización inmunitaria innata. La quinasa RIP1 es una proteína que contiene un dominio RHIM, con un dominio de quinasa N-terminal y un dominio de muerte C-terminal ((2005) Trends Biochem. Sci. 30, 151-159). El dominio de muerte de RIP1 media la interacción con otros dominios de muerte que contienen proteínas incluyendo Fas y TNFR-1 ((1995) Cell 81 513-523), TRAIL-R1 y TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) y TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396), mientras que el dominio RHIM es crucial para la unión de otros dominios RHIM que contienen proteínas tales como TRIF ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) y RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542) y ejerce muchos de sus efectos a través de estas interacciones. La RIP1 es un regulador central de la señalización celular, y está implicada en la mediación tanto de las rutas por-supervivencia como de las rutas de muerte celular programada lo que será expuesto más adelante.

El papel de la RIP1 en la señalización celular ha sido evaluado en diferentes condiciones [incluyendo TLR3 ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL (Cell Signal. 2015 Feb;27(2):306-14), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)], pero se entiende mejor en el contexto de la mediación de señales aguas abajo del receptor de muerte TNFR1 ((2003) Cell 114, 181-190). La implicación del TNFR con el TNF lleva a su oligomerización, y al reclutamiento de múltiples proteínas, incluyendo la RIP1 poliubiquitinada ligada a K63 lineal ((2006) Mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) J. Mol. Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) Nat. Immunol. 9, 1037-1046) y cIAPs ((2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783), a la cola citoplasmática del receptor. Este complejo que es dependiente de RIP1 como una proteína de andamiaje (scaffolding protein) (es decir quinasa independiente), denominado complejo I, proporciona una plataforma para la señalización pro-supervivencia a través de la activación de las rutas de las quinasas NFkB y MAP ((2010) Sci. Signal. 115, re4).

Alternativamente, la unión del TNF a su receptor en condiciones que promueven la desubiquitinación de RIP1 (por proteínas tales como A20 y CYLD o la inhibición de las cIAPs) produce la internalización del receptor y la formación del complejo II o DISC (complejo de señalización inductor de muerte) ((2011) Cell Death Dis. 2, e230). La formación del DISC, que
5 contiene RIP1, TRADD, FADD y caspasa 8, produce la activación de la caspasa 8 y el inicio de la muerte celular apoptótica programada también de un modo independiente de la quinasa RIP1 ((2012) FEBS J 278, 877-887). La apoptosis es en gran medida una forma latente de muerte celular, y está implicada en procesos de rutina tales como el desarrollo y la homeostasis celular.

En condiciones en las que se forma el DISC y se expresa la RIP3, pero se inhibe la
10 apoptosis (tales como delección de FADD/caspasa 8, inhibición de caspasa o infección vírica), existe una posibilidad dependiente de una tercera quinasa RIP1. La RIP3 puede entrar ahora en este complejo, ser fosforilada por la RIP1 e iniciar una muerte celular necrótica programada independiente de la caspasa, a través de la activación de MLKL y PGAM5 ((2012) Cell 148, 213-227); ((2012) Cell 148, 228-243); ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327). Como
15 opuesta a la apoptosis, la necrosis programada (no se debe confundir con la necrosis pasiva que no es programada) produce la liberación de patrones moleculares asociados peligrosos (DAMPs) a partir de la célula. Estos DAMPs son capaces de proporcionar una “señal de peligro” a las células y tejidos circundantes, provocando respuestas proinflamatorias incluyendo la activación del inflammasoma, producción de citoquinas y reclutamiento celular ((2008 Nat. Rev. Immunol 8, 279-
20 289).

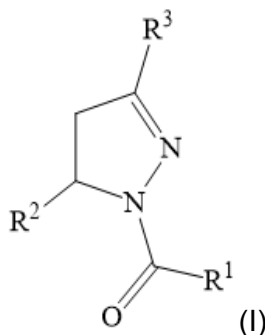
La desregulación de la muerte celular programada mediada por la quinasa RIP1 ha sido relacionada con diversas enfermedades inflamatorias, como se demuestra mediante el uso de ratones desprovistos de RIP3 (en los que la necrosis programada mediada por RIP1 está completamente bloqueada) y mediante Necrostatina-1 (un dispositivo inhibidor de la actividad de la
25 quinasa RIP1 con escasa biodisponibilidad oral). Se ha demostrado que el ratón desprovisto de RIP3 está protegido frente a la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) ((2011) Nature 477, 330-334), psoriasis ((2011) Immunity 35, 572-582), necrosis fotorreceptora inducida por desprendimiento de retina ((2010) PNAS 107, 21695-21700), retinitis pigmentosa ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598–14603), pancreatitis aguda
30 inducida por ceruleína ((2009) Cell 137, 1100-1111) y síndrome de sepsis/respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ((2011) Immunity 35, 908-918). Se ha demostrado que la necrostatina-1 es eficaz para aliviar la lesión cerebral isquémica ((2005) Nat. Chem. Biol. 1, 112-119), la lesión por

isquemia/reperfusión retinal ((2010) J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576), la enfermedad de Huntington ((2011) Cell Death Dis. 2 e115), la lesión por isquemia/reperfusión renal ((2012) Kidney Int. 81, 751-761), la lesión renal inducida por cisplatino ((2012) Ren. Fail. 34, 373-377) y la lesión cerebral traumática ((2012) Neurochem. Res. 37, 1849-1858). Otras enfermedades o trastornos regulados al menos en parte por la apoptosis, necrosis o producción de citoquina dependiente de la RIP1, incluyen neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos ((2013) Genes Dev. 27: 1640-1649), infecciones bacterianas e infecciones víricas ((2014) Cell Host & Microbe 15, 23-35) (incluyendo, pero sin limitarse a, tuberculosis y gripe ((2013) Cell 153, 1-14)) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449).

Un inhibidor de molécula pequeña, potente, selectivo, de la actividad de la quinasa RIP1 bloqueará la necrosis celular dependiente de RIP1 y de este modo proporcionará un beneficio terapéutico en enfermedades o sucesos asociados con los DAMPs, muerte celular, y/o inflamación.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I):



en donde:

R^1 es alcoxi(C_1-C_4)- CH_2 -, fenil-alcoxi(C_1-C_4)- CH_2 -, o un grupo alquilo(C_2-C_6), alquino(C_2-C_4), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_4) sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C_1-C_4),

en donde dicho grupo alquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C_1-C_4),

halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido,

en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquil(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y

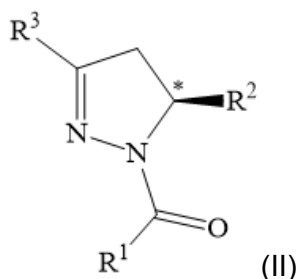
R³ es H o halógeno;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, con la condición de

que el compuesto no es ciclohexil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona.

Los compuestos según la fórmula (I), o las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, inhiben la actividad y/o la función de la quinasa RIP1. Por consiguiente, estos compuestos pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1. Dichas enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1 son enfermedades o trastornos que están mediados por la activación de la quinasa RIP1, y, por lo tanto, son enfermedades o trastornos en los que la inhibición de la quinasa RIP1 puede proporcionar beneficios.

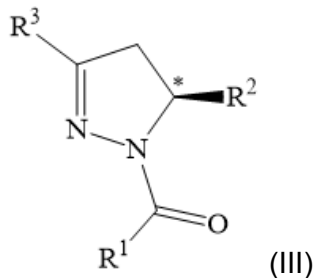
En particular, los compuestos de la fórmula (I) que inhiben la actividad y/o la función de la quinasa RIP1 tienen la estereoquímica que se indica en la fórmula (II):



en donde R^1 , R^2 , y R^3 se definen de acuerdo con la fórmula (I). En general, basándose en las definiciones de R^2 y R^3 proporcionadas en este documento, la estereoquímica en el centro de carbono quiral * es (S).

Los compuestos de la fórmula (I) que tienen estereoquímica (R) en el centro de carbono quiral * (en general, basada en las definiciones de R^2 y R^3 proporcionadas en este documento) pueden ser instrumentos útiles como controles negativos para ayudar a confirmar los efectos del enantiómero activo (S) sobre el objetivo.

La invención se refiere además a un compuesto según la fórmula (III):



en donde:

R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, un indoilo insustituido, un grupo alquilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonilamino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido,

en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo, fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-
5 alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y
R³ es H, halógeno, o metilo;
o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, para uso en terapia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La Figura 1A presenta la pérdida de temperatura con el tiempo en los ratones después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 13 o vehículo seguida por la administración simultánea i.v. de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 1B presenta la pérdida de temperatura en ratones 2,5 horas después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 13 o vehículo seguida por la administración
15 simultánea i.v. de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 2A presenta la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 193 o vehículo seguida por la administración simultánea i.v. de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 2B presenta la pérdida de temperatura en ratones 3 horas después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 193 o vehículo seguida por la administración
20 simultánea i.v. de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 3A presenta la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 203 o vehículo seguida por la administración simultánea i.v. de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 3B presenta la pérdida de temperatura en ratones 2,5 horas después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 203 o vehículo seguida por la administración
25 simultánea i.v. de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 4A presenta la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 203 o vehículo seguida por la administración
30 i.v. de TNF de ratón.

La Figura 4B presenta la pérdida de temperatura en ratones 7,5 horas después de la pre-administración oral del compuesto del Ejemplo 203 o vehículo seguida por la administración i.v. de

TNF de ratón.

La Figura 5 es un difractograma de rayos X de polvo (PXRD) de una forma cristalina de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización, la invención se refiere también a un compuesto según la fórmula (I), en donde:

R^1 es un grupo alquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_4-C_6), cicloalquil(C_4C_6)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

10 en donde dicho grupo alquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_4-C_6), cicloalquil(C_4C_6)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)-CO-, halo-alquil(C_1-C_4)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros
15 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)-CO-, halo-alquilo(C_1-C_4), y halo-alquil(C_1-C_4)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C_4-C_6) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9
20 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)-CO-, halo-alquilo(C_1-C_4), y halo-alquil(C_1-C_4)-CO-;

R^2 es un grupo fenilo, cicloalquilo(C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3
25 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), y ciano; y

R^3 es H;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo,

30 con la condición de que el compuesto no es ciclohexil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona.

En otra realización, R^1 es un grupo alquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_4-C_6), cicloalquil(C_4-C_6)-

alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, sustituido o insustituido, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y R³ es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La invención se refiere además a un compuesto según la fórmula (III), en donde:

R¹ es un indoilo insustituido o un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6

miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y

R³ es H o metilo;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La invención se refiere además a un compuesto según la fórmula (III), en donde:

R¹ es un indoilo insustituido o un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, sustituido o insustituido, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y

R³ es H o metilo; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula (III), en donde:

R¹ es un indoilo insustituido o un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y

R³ es H o metilo; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización, un compuesto de la fórmula (III) excluye la ciclohexil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona, o una sal de la misma.

En otra realización, un compuesto de la fórmula (III) excluye los siguientes compuestos:

(4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil-metanona,

[4,5-dihidro-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,

(4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-furanil-metanona,
 [5-(2-furanil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 (4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-fenil-metanona,
 (4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-4-piridinil-metanona,
 5 (4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-piridinil-metanona,
 [4,5-dihidro-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 (4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-pirazinil-metanona,
 [5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 10 [4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 15 [4,5-dihidro-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 (4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)[4-(trifluorometil)fenil]-metanona,
 y
 (4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-tienil-metanona,
 o una sal de los mismos.
 20 En otra realización, un compuesto de la fórmula (III) excluye los siguientes compuestos:
 [5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il](2-fluorofenil)-metanona,
 [5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il][4-(trifluorometil)fenil]-metanona,
 1-[5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-1-hexanona,
 25 1-[5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-1-butanona,
 1-[5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-1-propanona,
 [5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,
 [5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il](2-fluorofenil)-metanona,
 [5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il][4-(trifluorometil)fenil]-metanona,
 30 1-[5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-1-pentanona,
 1-[5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-1-butanona,
 1-[5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]-1-propanona,

[4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]fenil-metanona,
(4,5-dihidro-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-4-piridinil-metanona,

y

[5-(2-furanil)-4,5-dihidro-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenil-metanona,

5 o una sal de los mismos.

En otra realización, un compuesto de la fórmula (III) excluye los siguientes compuestos:

(4,5-dihidro-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)fenil-metanona,

1-[(5S)-4,5-dihidro-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-3-fenil-1-propanona,

[4,5-dihidro-5-(2-hidroxil-3-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenil-metanona,

10 (2-clorofenil)[4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]-metanona,

[4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il](2-metilfenil)-metanona,

[4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il](4-metilfenil)-metanona,

[4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenil-metanona,

[2,5-dihidro-5-(1H-indol-3-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il]-4-piridinil-metanona, y

15 [2,5-dihidro-5-(1H-indol-3-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil-metanona,

o una sal de los mismos.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" representa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo(C₂-C₆)" se refiere a un resto alquilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, y *t*-butilo.

Cuando un término sustituyente tal como "alquilo" se usa en combinación con otro término sustituyente, por ejemplo, como en "cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-", el término sustituyente de enlace (p. ej., alquilo) pretende englobar un resto multivalente, en donde el punto de unión es a través del sustituyente de enlace. En general, el sustituyente de enlace es divalente. Un ejemplo de un grupo "cicloalquil(C₃-C₇)-alquil-" incluye, pero no se limita a, ciclopentil-metil-.

El término "halo-alquilo(C₁-C₄)" representa un grupo que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser el mismo o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos "halo-alquilo(C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos 1 y

hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo y propenilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-oxi-", que contiene un resto alquilo unido a través de un átomo de oxígeno de enlace. Por ejemplo, el término "alcoxi(C₁-C₄)" representa un resto hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de oxígeno de enlace. Los ejemplos de grupos "alcoxi(C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, y *t*-butoxi.

El término "halo-alcoxi(C₁-C₄)" se refiere a un grupo "haloalquil-oxi-", que contiene un resto "halo-alquilo(C₁-C₄)" unido a través de un átomo de oxígeno de enlace, cuyo halo-alquilo(C₁-C₄) se refiere a un resto que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser el mismo o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "halo-alcoxi(C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi), -OCH₂CF₃ (trifluoroetoxi), y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi).

Un grupo carbocíclico es un grupo cíclico en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono, que puede ser saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o totalmente insaturado (aromático). El término "carbocíclico" incluye los grupos cicloalquilo y arilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico, saturado, no aromático, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo(C₃-C₆)" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos "cicloalquilo(C₃-C₆)" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los términos "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" se refieren a un grupo que contiene un resto cicloalquilo, definido anteriormente en este documento, unido a través de un átomo de oxígeno de enlace. Los ejemplos de grupos "cicloalquiloxi(C₃-C₆)" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, y ciclohexiloxi.

"Arilo" se refiere a un grupo o resto que comprende un radical hidrocarbonado aromático, monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo y que tiene al menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos "arilo" son fenilo, naftilo, indenilo, y dihidroindenilo (indanilo). En general, arilo es fenilo.

El término "arilo carbocíclico de 9-10 miembros" se refiere a un grupo o resto bicíclico que comprende específicamente un resto fenilo fusionado con un resto carbocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos de grupos "arilo carbocíclico de 9-10 miembros"

incluyen dihidroindenilo (indanilo) y tetrahidronaftilo.

Un grupo heterocíclico es un grupo cíclico que tiene, como miembros del anillo, átomos de al menos dos elementos diferentes, cuyo grupo cíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o totalmente insaturado (aromático).

5 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico, no aromático, que contiene 3-10 átomos en el anillo, que es saturado y que contiene uno o más (en general uno o dos) heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, tiiranilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, 10 piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatolanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo de 4 miembros" incluyen oxetanilo, tietanilo y azetidinilo.

El término "heterocicloalquilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico, no 15 aromático, que está completamente saturado, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, el cual incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

20 "Heteroarilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico aromático, que contiene 5 a 10 átomos en el anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término engloba también los grupos arilo heterocíclicos bicíclicos que contienen un resto de anillo arilo fusionado con un resto de anillo heterocicloalquilo o un resto de anillo heteroarilo fusionado con un resto de anillo cicloalquilo.

25 Ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo (piridil-N-óxido), piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, bencimidazolilo, 30 dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo.

El término "arilo heterocíclico de 9-10 miembros" se refiere a un grupo o resto bicíclico que comprende específicamente un resto fenilo fusionado a un resto heterocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente saturado. Ejemplos de grupos "arilo heterocíclico de 9-10 miembros" incluyen 2,3-dihidrobenzofurilo (dihidrobenzofuranilo), 2,3-dihidrobenzotienilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo (dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidroindolilo, tetrahydroquinolinilo, y tetrahydroisoquinolinilo.

Como se usa en este documento, "heteroarilo de 5-6 miembros" representa un grupo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, incluyendo al menos un átomo de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados, contienen un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo, y opcionalmente contienen 1, 2, o 3 átomos adicionales de nitrógeno en el anillo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados, contienen 1, 2, o 3 heteroátomos de nitrógeno en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen furilo (furanilo), tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxo-oxadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados, incluyen piridinilo, oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen grupos heteroarilo (heteroarilo de 9 miembros) fusionados en 6,5 y grupos heteroarilo (heteroarilo de 10 miembros) fusionados en 6,6. Ejemplos de grupos heteroarilo (heteroarilo de 9 miembros) fusionados en 6,5 incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzo-1,3-dioxilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo e imidazopiridinilo.

A menos que se especifique otra cosa, todos los sistemas de anillos bicíclicos pueden estar unidos en cualquier posición adecuada sobre cualquiera de los anillos.

Los términos "halógeno" y "halo" representan los sustituyentes cloro, fluoro, bromo, o yodo. "Oxo" representa un resto oxígeno unido con doble enlace; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo ($C = O$). "Hidroxi" o "hidroxilo" pretenden indicar el radical -OH. Como se usa en este documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en este documento, el término "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo) o anillo o resto

(tal como un anillo o resto carbocíclico o heterocíclico) puede estar insustituido, o el grupo, anillo o resto puede estar sustituido con uno o más sustituyentes definidos. En el caso en que los grupos se puedan seleccionar de un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser el mismo o diferentes.

5 El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre un número de posibles sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

El término "farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y formas farmacéuticas que son, dentro del alcance de un buen criterio médico, 10 adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación razonable beneficio/riesgo.

Los compuestos de esta invención contienen uno o más centros asimétricos (denominados también centros quirales), tales como un carbono quiral, o un resto –SO– quiral. La estereoquímica 15 del centro quiral de carbono presente en los compuestos de esta invención se representa en general en los nombres y/o en las estructuras químicas de los compuestos ilustrados en este documento. Los compuestos de esta invención que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoisoméricamente enriquecidas, o como 20 estereoisómeros individuales enantioméricamente o diastereoisoméricamente puros.

En aquellos casos en que la estereoquímica del centro de carbono quiral presente en los compuestos de esta invención no esté representada en el nombre del compuesto o en la estructura química que lo acompaña, se entenderá que el compuesto está presente como una 25 mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros. Se entiende que los expertos en la técnica pueden obtener cualquiera de los isómeros (R) o (S) de cualquier mezcla de estereoisómeros de un compuesto descrita en este documento utilizando las técnicas de resolución descritas aquí o utilizando otras técnicas de resolución convencionales.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto descritos en este documento se pueden resolver (o las mezclas de estereoisómeros se pueden enriquecer) utilizando métodos conocidos 30 por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede llevar a cabo (1) por la formación de sales, complejos u otros derivados diastereoisoméricos; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómeros, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática;

o (3) por cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Los expertos en la técnica apreciarán que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se necesita una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante la conversión de un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Las definiciones alternativas para los diferentes grupos y grupos sustituyentes de las fórmulas (I), (II), y/o (III) proporcionadas a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir en particular cada especie de compuesto descrito aquí, individualmente, así como los grupos de una o más especies de compuesto. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes. Los compuestos de la invención son solamente aquellos que se considera que son "químicamente estables" como podrá ser apreciado por los expertos en la técnica.

Como se usa en este documento, los términos "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de esta invención" significan un compuesto de las fórmulas (I), (II), y/o (III), como se definen aquí, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o de no sal (p. ej., como una forma de ácido o base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física de los mismos (p. ej., incluyendo formas no sólidas (p. ej., formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (p. ej., formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas solvato, incluyendo las formas hidrato (p. ej., mono, di y hemi hidratos)), y mezclas de diferentes formas.

Por consiguiente, se incluyen dentro de la presente invención los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), como se definen en este documento, en cualquier forma de sal o de no sal y en cualquier forma física de los mismos, y mezclas de diferentes formas. Aunque se incluyen todos dentro de la presente invención, se debe entender que los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), como se definen en este documento, en cualquier forma de sal o de no sal, y en cualquier forma física de los mismos, pueden tener niveles variables de actividad, diferentes biodisponibilidades y diferentes propiedades de manipulación con fines de formulación.

En realizaciones de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R^1 es alcoxi(C_1-C_4)CH₂-, fenil-alcoxi(C_1-C_4)-CH₂-, o un grupo alquilo(C_2-C_6), alquino(C_2-C_4), cicloalquilo(C_3-C_6),

cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-, sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

5 en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi-(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

10 en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

20 dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-.

25 En realizaciones de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, o un grupo alquilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-, sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

30 en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), o cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄); o

en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄);

o dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄).

En otra realización, R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-

C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-. En realizaciones específicas, R¹ es metoximetil- o benciloximetil-.

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo alquilo(C₃-C₆) insustituido. En realizaciones específicas, R¹ es *isopropilo*, *terc*-butilo, 2-metil-butan-1-ilo, o 2,3-dimetil-butan-1-ilo. En realizaciones seleccionadas, R¹ es *terc*-butilo.

En otras realizaciones de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆) sustituido, sustituido con un grupo ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), o un (benciloxi)carbonil)amino. En otras realizaciones, R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₅), sustituido con un grupo ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), o un (benciloxi)carbonil)amino. En realizaciones específicas, R¹ es 1-ciano-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, ((benciloxi)carbonil)amino-etil- o 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo.

En otras realizaciones de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆) sustituido, sustituido con un grupo hidroxilo o un (benciloxi)carbonil)amino. En otras realizaciones, R¹ es un grupo (C₂-C₅)-alquilo, sustituido con un grupo hidroxilo o un (benciloxi)carbonil)amino. En realizaciones específicas, R¹ es ((benciloxi)carbonil)amino-etil- o 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo.

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un alquínilo(C₂-C₄) sustituido, sustituido con fenilo. En una realización específica, R¹ es feniletinil-.

En otras realizaciones, R¹ es un grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-sustituido o insustituido. En realizaciones específicas, R¹ es un grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o cicloalquil(C₄-C₆)-alquil- insustituido. En realizaciones más específicas, R¹ es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopentilmetil-.

En otras realizaciones, R¹ es un grupo cicloalquilo(C₃-C₆) o cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-,

sustituido, sustituido con alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), o ciano. En realizaciones específicas, R¹ es 1-(metil)cicloprop-1-ilo, 1-(trifluorometil)cicloprop-1-ilo, 1-(ciano)cicloprop-1-ilo o 1-(ciano)ciclopent-1-ilo.

En otras realizaciones más, R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido. Todavía en otras realizaciones, R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄).

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo heterocicloalquilo contiene un átomo de oxígeno. En una realización específica, R¹ es tetrahidropiraniilo o tetrahidrofuraniilo insustituido. Más específicamente, R¹ es tetrahidropiran-3-ilo (tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo), o tetrahidropiran-4-ilo (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo).

En otra realización, R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido, en donde el grupo heterocicloalquilo contiene un átomo de nitrógeno. En esta realización, R¹ es un grupo piperidinilo sustituido. En otra realización, R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄).

En otra realización, cuando R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En otra realización, cuando R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), sustituido además con halógeno

o alquilo(C₁-C₄), en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En otra realización, cuando R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, en donde el heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, está sustituido con alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, o halo-alquilo(C₁-C₂)-CO-.

En otra realización, R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO-, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂-, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO-, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9 miembros, en donde dicho fenil-CO- opcionalmente sustituido o heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En otra realización, R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido) sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄), en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente

seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO-, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂-, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO-, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9 miembros, en donde dicho fenil-CO- opcionalmente sustituido o heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está
5 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En otra realización, R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que
10 contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, y en donde el heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, está sustituido con alquilo(C₁-C₄).

En realizaciones específicas, R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido. En esta realización,
15 R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO-, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂-, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO-, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9 miembros, en donde dicho fenil-CO- opcionalmente sustituido o
20 heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En realizaciones específicas, R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido además
25 con halógeno o alquilo(C₁-C₄). En esta realización, R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO-, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂-, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO-, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9 miembros, en donde dicho
30 fenil-CO- opcionalmente sustituido o heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-

C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros,

en donde el grupo piperidin-4-ilo sustituido está sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄).

En realizaciones específicas, R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido. En esta realización, R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, está sustituido con alquilo(C₁-C₄).

En una realización adicional de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO-, (CH₃)₂CHCO-, -COCH₂CN, CH₃OCH₂CO-, CF₃CO-, CH₃CH₂NHCO-, ciclopropil-CO-, ciclobutil-CO-, ciclopentil-CO-, ciclohexil-CO-, ciclohexil-CH₂CO-, piridin-2-il-CO-, piridin-3-il-CO-, piridin-4-il-CO-, 5-cloro-piridin-2-il-CO-, 5-fluoro-piridin-2-il-CO-, 6-cloro-piridin-2-il-CO-, 6-cloro-piridin-3-il-CO-, 4-metil-piridin-2-il-CO-, 6-metil-piridin-2-il-CO-, pirimidin-2-ilo, fenil-CO-, fenil-SO₂-, 4-clorofenil-CO-, 4-fluorofenil-CO-, 4-metoxifenil-CO-, 4-cianofenil-CO-, 2,4-difluorofenil-CO-, 3,5-difluorofenil-CO-, bencil-CO-, tiazol-2-il-CO-, tiazol-4-il-CO-, tiazol-5-il-CO-, isotiazol-3-il-CO-, isotiazol-4-il-CO-, isotiazol-5-il-CO-, oxazol-2-il-CO-, oxazol-4-il-CO-, oxazol-5-il-CO-, isoxazol-5-il-CO-, 1-metil-1H-imidazol-2-il-CO-, 1-metil-1H-pirrol-2-il-CO-, 1-metil-1H-pirazol-3-il-CO-, 1-metil-1H-pirazol-4-il-CO-, 1-metil-1H-pirazol-5-il-CO-, 3-metil-1H-pirazol-5-il-CO-, 2-metiloxazol-4-il-CO-, 2-metiloxazol-5-il-CO-, 5-metilisoxazol-3-il-CO-, 5-metilisoxazol-4-il-CO-, 5-metiltien-2-il-CO- (5-metil-tiofen-2-il-CO-), 1-metil-1H-imidazol-4-il-CO-, 2-metiltiazol-4-il-CO-, 2-metiltiazol-5-il-CO-, 4-metiltiazol-2-il-CO-, 5-metiltiazol-2-il-CO-, 2,4-dimetiltiazol-5-il-CO-, 1H-pirazol-4-il-CO-, 1H-pirazol-3-il-CO-, 1H-1,2,3-triazol-4-il-CO-, 1H-1,2,5-tiadiazol-3-il-CO-, 1H-1,2,3-tiadiazol-5-il-CO-, benzo[d]tiazol-2-il-CO-, benzo[d]isoxazol-3-il-CO-, benzo[d][1,2,3]triazol-6-il-CO-, 1H-indol-2-il-CO-, 1H-indol-3-il-CO-, 1H-indazol-6-il-CO-1H-indazol-6-il-CO-, imidazo[1,2-b]piridazin-2-il-CO-, 5-ciclopropilisoxazol-3-il o 4-morfolinofenilo.

Específicamente, R¹ es piperidin-4-ilo, sustituido en N con los sustituyentes indicados anteriormente.

En una realización adicional de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con CH₃CO-, CF₃CO-, o 1-metil-1H-pirrol-2-il-CO-. Específicamente, R¹ es piperidin-4-ilo, sustituido sobre N con CH₃CO-, CF₃CO-, o 1-metil-1H-pirrol-2-il-CO-. En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido con CH₃CO-. Por consiguiente, en realizaciones específicas, R¹ es 1-

(acetil)piperidin-4-il-, 1(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il- o 1-(1-metil-1*H*-pirrolil-2-carbonil)piperidin-4-il-. En otras realizaciones específicas, R¹ es 1-(acetil)piperidin-4-il-. En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido con metilo o fluoro y sustituido además con CH₃CO- o fenil-CO-.

5 En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), cuando R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno o alquilo(C₁-C₄) y está sustituido además con un fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido, en donde el grupo fenilo, heteroarilo de 6
10 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₃), y halo-alquil(C₁-C₃)-CO-.

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), cuando R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo
15 piperidinilo sustituido), el heterocicloalquilo (el grupo piperidinilo sustituido) está sustituido con un fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido, en donde el grupo fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₃), y halo-
20 alquilo(C₁-C₃)-CO-.

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido, que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), en donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno o alquilo(C₁-C₄) y está sustituido además con un grupo fenilo, heteroarilo de
25 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo
30 piperidinilo sustituido), en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, está

opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), en donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un
5 sustituyente halógeno o alquilo(C₁-C₄) y está sustituido además con un fenilo insustituido, un heteroarilo de 6 miembros sustituido o insustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 9 miembros insustituido, en donde el grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido está sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo
10 heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido que contiene un átomo de nitrógeno (un grupo piperidinilo sustituido), en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un fenilo insustituido, un heteroarilo de 6 miembros sustituido o insustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 9 miembros insustituido, en donde el grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, está sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un piperidin-4-ilo
15 sustituido, sustituido con un halógeno o alquilo(C₁-C₄) y sustituido además con un fenilo insustituido, un heteroarilo de 6 miembros sustituido o insustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 9 miembros insustituido, en donde el grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, está sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un piperidin-4-ilo
20 sustituido, sustituido con un fenilo insustituido, un heteroarilo de 6 miembros sustituido o insustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 9 miembros insustituido, en donde el grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, está sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización, R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un fenilo o heteroarilo
25 de 9 miembros insustituido.

En otra realización, R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un halógeno o
alquilo(C₁-C₄) y sustituido además con un heteroarilo de 6 miembros sustituido o insustituido que
contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en donde dicho heteroarilo de 6 miembros sustituido,
30 está sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En otra realización, R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un heteroarilo de 6
miembros sustituido o insustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en donde dicho

heteroarilo de 6 miembros sustituido, está sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄).

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un halógeno o alquilo(C₁-C₄) y sustituido además con un fenilo o benzoxazolilo insustituido, o un piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄), particularmente fluoro, metilo o trifluorometilo

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un fenilo o benzoxazolilo insustituido, o un piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄), particularmente fluoro, metilo o trifluorometilo.

En realizaciones más específicas, R¹ es 1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 4-fluoro-1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 4-metil-1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-ilo (o 1-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ilo), 1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 4-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(fenil)piperidin-4-ilo, 1-(piridin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(tiazol-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-ilo, o 5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo

En otras realizaciones más específicas, R¹ es 1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(fenil)piperidin-4-ilo, 1-(piridin-2-il)piperidin-4-ilo, 1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-ilo, o 5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo

En una realización de los compuestos de la fórmula (III), R¹ es un indoilo insustituido; particularmente, R¹ es indoil-2-ilo.

En otra realización de los compuestos de la fórmula (III), R¹ es un fenilo insustituido. En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (III), R¹ es un fenilo sustituido, en donde el fenilo está sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₄); particularmente, R¹ es 3-metil-fenilo (*m*-tolilo) o un 4-metil-fenilo (*p*-tolilo).

En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (III), R¹ es un heteroarilo de 5 miembros sustituido, sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₄). En otra realización de los compuestos de la fórmula (III), R¹ es un heteroarilo de 5 miembros insustituido, particularmente, R¹ es tien-2-ilo.

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6

miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), y ciano.

En otra realización, R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

En otra realización, R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₅-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, insustituido, o un fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido, donde dicho fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

En otra realización, R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₅-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros insustituido; o un fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido, donde dicho fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

En otra realización, R^2 es un grupo fenilo, cicloalquilo(C_5-C_6), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros insustituido, o un fenilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido, en donde el fenilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), halo-alcoxi(C_1-C_4), y ciano.

En otra realización, R^2 es un grupo fenilo, cicloalquilo(C_5-C_6), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, insustituido, o un fenilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido, en donde el fenilo o el heteroarilo de 6 miembros sustituido, está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), y ciano.

En realizaciones específicas, cuando R^2 es un heteroarilo de 6 miembros sustituido o insustituido, el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R^2 es fenilo insustituido.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), halo-alcoxi(C_1-C_4), y ciano. En realizaciones seleccionadas, R^2 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, y ciano.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), y ciano. En realizaciones seleccionadas, R^2 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, y ciano. En otras realizaciones seleccionadas R^2 es un fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo, específicamente 1 o 2 grupos fluoro. En realizaciones específicas R^2 es fenilo, sustituido con 2 sustituyentes fluoro.

En realizaciones específicas, R^2 es 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, o 4-cloro-3-fluorofenilo.

En realizaciones específicas, R^2 es 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-

cianofenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, o 3-fluoro-4-metilfenilo. En otras realizaciones específicas, R² es 3,5-difluorofenilo.

En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R² es cicloalquilo(C₅-C₆) insustituido, particularmente, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 En una realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R² es heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, insustituido, particularmente, R² es heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene oxígeno, insustituido, particularmente, tetrahidropiran-2-ilo (tetrahidro-2H-piran-2-ilo).

10 En otra realización, R² es un heteroarilo de 5 miembros insustituido. En una realización específica, R² es oxazolilo insustituido, particularmente, oxazol-4-ilo.

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R² es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄).

15 En otra realización, R² es un piridinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄). En otra realización, R² es un piridinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄).

20 En otra realización, R² es un piridinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, metilo, y metoxi. En otra realización, R² es un piridinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, metilo y metoxi.

25 En realizaciones específicas, R² es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, o 5-metilpirazin-2-ilo.

30 En realizaciones seleccionadas R² es un fenilo sustituido o insustituido o un piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o el piridilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄), específicamente cloro, fluoro, metilo y metoxi.

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R² es un grupo heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, particularmente, un indolilo insustituido (1H-

indolilo). En realizaciones específicas, R^2 es indol-4-ilo, indol-5-ilo, o indol-6-ilo.

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R^2 es un grupo arilo carbocíclico de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, particularmente, un indanilo (2,3-dihidroindenilo) insustituido. En realizaciones específicas, R^2 es 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilo.

5 En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), R^2 es un grupo arilo heterocíclico de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, particularmente, un dihidrobenzofuranilo, benzo-1,3-dioxolilo o dihidrobenzo[1,4]dioxinilo insustituido. En realizaciones específicas, R^2 es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo o 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo.

10 En realizaciones seleccionadas de los compuestos de la fórmula (III), R^3 es H. En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (III), R^3 es metilo. En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (III), R^3 es halógeno, específicamente bromo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R^1 es un grupo alquilo(C_3 - C_6) insustituido; R^2 es un fenilo sustituido o insustituido o un piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o un piridilo sustituido
15 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1 - C_4), halo-alquilo(C_1 - C_4), y alcoxi(C_1 - C_4); R^3 es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización específica, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R^1 es *terc*-butilo; R^2 es un fenilo sustituido o insustituido o un
20 piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o el piridilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1 - C_4), halo-alquilo(C_1 - C_4), y alcoxi(C_1 - C_4); R^3 es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R^1 es un grupo alquilo(C_2 - C_5) sustituido, en donde dicho alquilo(C_2 - C_5)
25 sustituido está sustituido con un hidroxilo o un grupo (benciloxi)carbonil)amino; R^2 es un fenilo sustituido o insustituido o un piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o el piridilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C_1 - C_4), halo-alquilo(C_1 - C_4), y alcoxi(C_1 - C_4); R^3 es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

30 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R^1 es tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo insustituido; R^2 es un fenilo sustituido o insustituido o un piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o el

piridilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄); R³ es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5 miembros sustituido, está sustituido con alquilo(C₁-C₄); R² es un fenilo sustituido o insustituido o un piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o el piridilo sustituido, está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄); R³ es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. En una realización específica, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R¹ es un piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con alquil(C₁-C₄)-CO-; R² es un fenilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄); R³ es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), (II), o (III), en donde R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con un fenilo o benzoxazolilo insustituido, o un piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₄), o halo-alquilo(C₁-C₄); R² es un fenilo sustituido o insustituido o un piridilo sustituido o insustituido, en donde el fenilo sustituido o el piridilo sustituido está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄); R³ es H; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se deberá apreciar que la presente invención engloba compuestos de las fórmulas (I), (II), o (III), como la base libre y como sales de la misma, por ejemplo, como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización la invención se refiere a compuestos de las fórmulas (I), (II), o (III), en la forma de una base libre. En otra realización la invención se refiere a compuestos de las fórmulas (I), (II), o (III), en la forma de una sal, particularmente, una sal farmacéuticamente aceptable. Se deberá apreciar además que, en una realización, la invención se refiere a compuestos de los Ejemplos en la forma de una base libre. En otra realización la invención se refiere a compuestos de los Ejemplos en la forma de una sal, particularmente, una sal

farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de esta invención incluyen los siguientes compuestos descritos en este documento:

- (5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
5 (1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
(1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
(1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
10 (5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
(S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
(S)-1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-fenilpiperidin-4-il)metanona,
15 (1-fenilpiperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
ciclohexil(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
ciclopentil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona,
2-ciclopentil-1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanona,
20 1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
ciclohexil(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,3-dimetilbutan-1-ona,
(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
(S)-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
25 2-metil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
ciclobutil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona,
2-metil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ona,
2-ciclopentil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanona,
30 2,3-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ona,
1-(5-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
(S)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,

2,2-dimetil-1-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 (S)-2,2-dimetil-1-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 1-(5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (S)-1-(5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 5 1-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(5-metilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 (S)-2,2-dimetil-1-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 10 (S)-2,2-dimetil-1-(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 1-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-(3-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-ciclohexil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (S)-1-(5-ciclohexil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 15 1-(5-ciclopentil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(oxazol-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(o-tolil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 20 (S)-2,2-dimetil-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 1-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (S)-1-(5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 25 (S)-1-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 2,2-dimetil-1-(5-(5-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 2,2-dimetil-1-(5-(5-metilpirazin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 30 1-(5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-(5-cloropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-(3-fluoro-5-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,

1-(5-(2-fluoro-5-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 4-(1-pivaloil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo,
 3-(1-pivaloil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo,
 1-(5-(1H-indol-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 5 1-(5-(1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (S)-1-(5-(1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(5-(1H-indol-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (S)-1-(5-(1H-indol-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 (1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 10 ((2*R*)-1-oxo-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de bencilo,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 (S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 (1-metil-1H-pirrol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 15 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 2,2,2-trifluoro-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 (1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 20 como la base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Compuestos representativos de esta invención incluyen además los siguientes compuestos:

(S)-(1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 25 (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (S)-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 1-(4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-fenilpiperidin-4-il)metanona,
 30 (S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona,
 (5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 (5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona,

(S)-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (S)-4-(1-pivaloil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona,
 2,2-dimetil-3-oxo-3-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 5 2-metoxi-2-metil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona,
 1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopentanocarbonitrilo,
 (3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (5-(5-metilpirazin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 10 (4-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-(5-metilpirazin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(ciclohexanecarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)propan-1-ona,
 2-metil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)propan-1-ona,
 15 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-picolinoil)piperidin-4-il)metanona,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidina-2-carbonil)piperidin-4-il)metanona,
 (1-(4-morfolinobenzoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(5-cloropicolinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-isonicotinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 20 (1-(6-metilpicolinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(6-cloropicolinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(6-cloronicotinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-nicotinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(5-fluoropicolinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 25 (1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 2-fenil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (1-(4-metoxibenzoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-2-carbonil)piperidin-4-il)metanona,
 (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 30 oxazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-metil-1H-imidazol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-metil-1H-pirazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,

(1-metil-1H-pirazol-3-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (2-metiloxazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-metil-1H-imidazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (2-metiltiazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 5 (1-(4-metilpicolinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (5-metiltiophen-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-(1H-pirazol-4-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (2-metiltiazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 isotiazol-5-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 10 (2-metiloxazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-metil-1H-pirazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (5-metilisoxazol-3-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 2-(benciloxi)-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanona,
 (1-(4-fluorobenzoi)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 15 (1-(2,4-difluorobenzoi)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 4-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carbonil)benzonitrilo,
 (1-(1H-pirazol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 3-oxo-3-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)propanonitrilo,
 (2,4-dimetiltiazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 20 (1-(3,5-difluorobenzoi)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 benzo[d]tiazol-2-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-(1H-indazol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 25 (1-fenil-1H-imidazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(1H-indazol-6-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 imidazo[1,2-b]piridazin-2-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 3-fenil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona,
 30 benzo[d]isoxazol-3-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 oxazol-5-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 oxazol-2-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,

(3-metil-1H-pirazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (5-metiltiazol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 isoxazol-5-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-5-carbonil)piperidin-4-il)metanona,
 5 isoxazol-3-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-4-carbonil)piperidin-4-il)metanona,
 (1-(1,2,5-tiadiazol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 isotiazol-4-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (4-metiltiazol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 10 (5-metiloxazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona,
 (1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metanona,
 2-metoxi-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 15 1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)butan-1-ona,
 (1-benzoylpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 2-ciclohexil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (1-benzoyl-4-metilpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 1-(4-metil-4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 20 (1-(1H-indol-2-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(1H-indol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 1-(4-(5-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 1-(4-(5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-
 25 il)metanona,
 (5-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-
 il)metanona,
 (5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(oxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)metanona,
 (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 30 4-(1-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidina-4-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo,
 (4-fluoro-1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 (1-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,

N-etil-4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxamida,
 1-(3-bromo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
 1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 5 1-(4-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (S)-1-(4-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 1-(4-(5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 10 (S)-1-(4-(5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 1-(4-(5-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 (S)-1-(4-(5-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 ((1-metilciclopropil)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona,
 1-(4-(5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 15 (1-(4-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona,
 1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo,
 (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metanona,
 como la base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los
 mismos.

20 En una realización, esta invención se refiere a (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, esta invención se refiere a (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona. En otra realización más, el compuesto de la invención es una forma cristalina de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona
 25 caracterizada por el modelo PXRD de la Figura 5.

La invención incluye también diversas formas deuteradas de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y/o (III). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser reemplazado independientemente con un átomo de deuterio. Los expertos en la técnica sabrán cómo sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y/o (III). Por
 30 ejemplo, se pueden emplear materiales de partida deuterados, comercialmente disponibles, en la preparación de análogos deuterados de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y/o (III) o se pueden sintetizar estos análogos utilizando técnicas convencionales que emplean reactivos

deuterados (p. ej. mediante reducción utilizando deuteruro de litio y aluminio o borodeuteruro de sodio o por intercambio de metal-halógeno seguido por sofocación con D₂O o metanol-*d*₃).

Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden formar solvatos (particularmente, hidratos) de un compuesto de las fórmulas (I), (II), o (III), incluyendo solvatos de sales de un compuesto de las fórmulas (I), (II), o (III), cuando se incorporan moléculas de disolvente a la red cristalina durante la cristalización. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de sales y/o hidratos.

Cuando un compuesto descrito o su sal es nombrado o representado estructuralmente, se debe entender que el compuesto o la sal, incluyendo los solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o la sal, o los solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, pueden presentar también polimorfismo (es decir la capacidad de existir en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como “polimorfos.” Se debe entender que cuando se nombra o se representa estructuralmente, el compuesto descrito, o los solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, se incluyen también todos sus polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetamiento, ordenación geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, puede tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR, y modelos de difracción de rayos X en polvo, que se pueden utilizar para identificación. Un experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones utilizadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

Es bien conocido y entendido por los expertos en la técnica que el aparato empleado, la humedad, temperatura, orientación de los cristales en polvo, y otros parámetros implicados en la obtención de un gráfico de difracción de rayos X en polvo (PXRD) pueden producir alguna variabilidad en el aspecto, intensidades, y posiciones de las líneas del difractograma. Los expertos en la técnica son capaces de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma, o una forma diferente, de una forma conocida comparando los difractogramas PXRD. Por ejemplo, los expertos en la técnica pueden superponer un modelo de PXRD de una muestra de ensayo de una forma cristalina con el modelo de PXRD de una forma conocida, y utilizando su experiencia y conocimientos en la materia, determinar fácilmente si el modelo de PXRD de la

muestra concuerda sustancialmente con el modelo de PXRD de la forma conocida. Si el modelo de PXRD concuerda sustancialmente con la forma conocida, se puede identificar de forma fácil y segura la forma de la muestra ya que tiene la misma forma que la forma cristalina conocida. Similarmente, los expertos en la técnica son capaces de determinar si un ángulo de difracción
5 dado (expresado en $^{\circ}2\theta$) obtenido de un modelo de PXRD está aproximadamente en la misma posición que el valor descrito.

Por ejemplo, el modelo de PXRD puede ser idéntico al de la Figura 5, o más probablemente puede ser algo diferente. Dicho modelo de PXRD puede no presentar necesariamente cada una de las líneas de los modelos de difracción presentados en este documento, y/o puede mostrar un
10 ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas que resultan de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la técnica puede superponer un modelo de PXRD de una muestra de una forma cristalina de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona con el modelo de PXRD de la Fig. 5, y utilizando su experiencia y conocimientos en la materia, puede determinar
15 fácilmente si el modelo de PXRD de la muestra concuerda sustancialmente con el modelo de PXRD de la Figura 5. Si el modelo de PXRD concuerda sustancialmente con la Fig. 5, se puede identificar de forma fácil y segura la forma de la muestra ya que tiene la misma forma que la forma cristalina de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona descrita en este documento. Similarmente, los expertos en la técnica son capaces de determinar si
20 un ángulo de difracción dado (expresado en $^{\circ}2\theta$) obtenido de un modelo de PXRD está aproximadamente en la misma posición que el valor descrito.

Una realización de esta invención se refiere a una forma cristalina de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona que proporciona un modelo de PXRD sustancialmente concordante con la Figura 5.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de las fórmulas (I), (II),
25 y (III), son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas pueden incluir sales de adición de ácido o base.

Como se usa en este documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos (p. ej. hidratos e hidratos
30 de sales) de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III) que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable.

Las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III) y sus sales y solvatos.

5 Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto de las fórmulas (I), (II), y (III). Si un compuesto básico de las fórmulas (I), (II), o (III) se aísla como una sal, se puede preparar la correspondiente forma de base libre de dicho compuesto por cualquier método apropiado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, de forma apropiada una base inorgánica u orgánica que tiene un pK_a
10 más alto que la forma de base libre del compuesto. Similarmente, si un compuesto descrito que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se aísla como una sal, se puede preparar la correspondiente forma de ácido libre de dicho compuesto por cualquier método apropiado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, de forma apropiada un ácido inorgánico u orgánico que tiene un pK_a más bajo que la
15 forma de ácido libre del compuesto. Esta invención proporciona también la conversión de una sal de un compuesto de esta invención, p. ej., una sal hidrocloreto, en otra sal de un compuesto de esta invención, p. ej., una sal sulfato.

Las sales de los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III) que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar por cualquier método apropiado conocido en la
20 técnica, tal como el tratamiento de la base libre con un ácido. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables así formadas incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, canforato, canfor-sulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formato,
25 fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroyoduro, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, proprionato,
30 piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato, y 4-aminosalicilato.

Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se pueden preparar por reacción con una base apropiada. Una sal farmacéuticamente aceptable de este tipo se puede preparar con una base que aporta un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, *bis*-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaina, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

Se debe entender que si un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III) contiene dos o más restos básicos, la estequiometría de formación de sales puede incluir 1, 2 o más equivalentes de ácido. Dichas sales contendrían 1, 2 o más contraiones ácidos, por ejemplo, un diacetato o una sal dihidrocloruro.

Puesto que los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se destinan al uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que se proporcionan cada uno de ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos con 60 % de pureza, más adecuadamente al menos 75 % de pureza y preferiblemente al menos 85 %, especialmente al menos 98 % de pureza (los % están en base peso a peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de esta invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1. Dichas enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1 son enfermedades o trastornos que están mediados por la activación de la quinasa RIP1, y por lo tanto, son enfermedades o trastornos en los que la inhibición de la quinasa RIP1 puede producir beneficios.

En esta invención, las enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1 son enfermedades o trastornos que están mediados por la activación de la quinasa RIP1, y por lo tanto, son enfermedades o trastornos en los que la inhibición de quinasa RIP1 puede proporcionar beneficios. Dichas enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1 son enfermedades/trastornos que probablemente están regulados al menos en parte por la necrosis

programada, apoptosis o la producción de citoquinas inflamatorias, particularmente la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina (y degeneración), retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA)), artritis psoriásica), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (APS), vasculitis, osteoartritis, daños/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria (PSC), toxicidad por acetaminofeno, hepatotoxicidad), daño/lesión del riñón (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos p. ej. cisplatino, lesión aguda de riñón (AKI)) enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (ITP autoinmune), rechazo de trasplante (rechazo de órganos, tejidos y células de trasplante), lesiones de órganos sólidos por isquemia-reperfusión, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), accidente cerebrovascular (CVA, ictus), infarto de miocardio (MI), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), lesión cerebral hipóxica neonatal, lesión cerebral isquémica, lesión cerebral traumática, enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), quemaduras, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado con la enzima convertidora de interleuquina-1 (ICE, conocida también como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), daños inducidos por el humo del cigarrillo, fibrosis quística, síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), un tumor neoplásico, periodontitis, NEMO-mutaciones (mutaciones del gen modulador esencial NF-kappa-B (conocido también como IKK gamma o IKKG)), particularmente, síndrome de NEMO-deficiencia, deficiencia de HOIL-1 ((conocido también como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 de IRP2 hemo-oxidada), síndrome de deficiencia del complejo del conjunto de cadena lineal de ubiquitina (LUBAC), neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como influenza, staphylococcus, y mycobacterium (tuberculosis)), y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, incluyendo gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis,

galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad infantil de almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia juvenil de hexosaminidasa A, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis neuronal cerioidea, enfermedad de Pompe, pichodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs, y enfermedad de Wolman), síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, glaucoma, lesión de la médula espinal, adenocarcinoma ductal de páncreas, carcinoma hepatocelular, mesotelioma, melanoma, insuficiencia hepática aguda y protección/mitigación de la radiación, trastornos auditivos tales como pérdida de oído inducida por el ruido y fármacos asociados con ototoxicidad tales como cisplatino, o para el tratamiento de células *ex vivo* para conservar la vitalidad y la función.

Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de las siguientes enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1: enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina (y degeneración), retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA), artritis psoriásica), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome anti-fosfolípidos (APS), vasculitis, osteoartritis, daños/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria (PSC), toxicidad por acetaminofeno, hepatotoxicidad), daño/lesión del riñón (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos p. ej. cisplatino, lesión aguda de riñón (AKI)) enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (ITP autoinmune), rechazo de trasplante (rechazo de órganos, tejidos y células de trasplante), lesiones de órganos sólidos por isquemia-reperfusión, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), accidente cerebrovascular (CVA, ictus), infarto de miocardio (MI), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), lesión cerebral hipóxica neonatal, enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), quemaduras, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado con la enzima

convertidora de interleuquina-1 (ICE, conocida también como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), daños inducidos por el humo del cigarrillo, fibrosis quística, síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), un tumor neoplásico, periodontitis, NEMO-mutaciones (mutaciones del gen modulador esencial NF-kappa-B (conocido también como IKK gamma o IKKG)), particularmente, síndrome de NEMO-deficiencia, deficiencia de HOIL-1 ((conocido también como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 de IRP2 hemo-oxidada), síndrome de deficiencia del complejo del conjunto de cadena lineal de ubiquitina (LUBAC), neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como influenza, staphylococcus, y mycobacterium (tuberculosis)), y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, e incluyendo gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolipidosis, enfermedad infantil de almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia juvenil de hexosaminidasa A, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis neuronal ceroida, enfermedad de Pompe, pichodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs, y enfermedad de Wolman), síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, y/o para el tratamiento de células ex vivo para conservar la vitalidad y la función.

Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de las siguientes enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1, esto es, enfermedades/trastornos que están probablemente regulados al menos en parte por la actividad de la quinasa RIP1, particularmente la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, daños inducidos por el humo del cigarrillo, fibrosis quística, psoriasis, desprendimiento de retina y degeneración, retinitis pigmentosa, degeneración macular, dermatitis atópica, lesiones de quemaduras, periodontitis, una infección bacteriana o vírica (una infección con un patógeno, incluyendo pero sin limitarse a influenza, staphylococcus, y/o mycobacterium (tuberculosis), esclerodermia sistémica (particularmente, tratamiento tópico de las áreas de la piel

endurecidas y/o tirantes), y/o lesión de órganos sólidos por isquemia-reperfusión/rechazo de trasplante (particularmente, tratamiento tópico del órgano donante (particularmente trasplantes de riñón, hígado, y corazón y/o pulmón), perfusión del órgano receptor), y tratamiento tópico de los intestinos.

5 Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento de glaucoma.

Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser particularmente útiles para el
10 tratamiento del adenocarcinoma ductal de páncreas, carcinoma hepatocelular, mesotelioma, o melanoma.

Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser particularmente útiles para el
tratamiento de las siguientes enfermedades o trastornos mediados por la quinasa RIP1: artritis
15 reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), y psoriasis.

El tratamiento de las enfermedades/trastornos indicados antes, puede implicarse, más específicamente, en la mejora de las lesiones o daños de órganos sufridos como resultado de las indicadas enfermedades/trastornos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser
20 particularmente útiles para la mejora de lesiones o daños del tejido cerebral después de una lesión cerebral isquémica o una lesión cerebral traumática, o para la mejora de lesiones o daños del tejido cardíaco después de un infarto de miocardio, o para la mejora de lesiones o daños del tejido cerebral asociados con la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, o para la mejora de lesiones o daños del tejido hepático asociados con esteatohepatitis
25 no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, o colangitis esclerosante primaria, o sobredosis de acetaminofeno.

Los compuestos de esta invención pueden ser particularmente útiles para la mejora de lesiones o daños de órganos sufridos como resultado de la terapia de radiación, o para la mejora de lesiones o daños del tejido medular después de una lesión de la médula espinal o para la
30 mejora de lesiones o daños del tejido hepático asociados con insuficiencia hepática aguda. Los compuestos de esta invención pueden ser particularmente útiles para la mejora de trastornos

auditivos tales como pérdida de oído inducida por el ruido o trastornos auditivos después de la administración de fármacos o sustancias ototóxicas p. ej. cisplatino.

Los compuestos de esta invención pueden ser particularmente útiles para la mejora de lesiones o daños del tejido de órganos sólidos (particularmente riñón, hígado, y corazón y/o pulmón) después de un trasplante o de la administración de fármacos o sustancias nefrotóxicas p. ej. cisplatino. Se debe entender que la mejora de dichos daños del tejido se puede conseguir cuando sea posible, por pre-tratamiento con un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, por pre-tratamiento de un paciente antes de la administración de cisplatino o pre-tratamiento de un órgano o del receptor del órgano antes de la operación de trasplante. La mejora de dicho daño del tejido se puede conseguir por tratamiento con un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante la operación de trasplante. La mejora de dichos daños del tejido se puede conseguir también por tratamiento a corto plazo de un paciente con un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, después de la operación de trasplante.

En una realización, los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento del desprendimiento de retina, degeneración macular, y retinitis pigmentosa.

En otra realización, los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En una realización, los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento de una lesión cerebral traumática.

En otra realización, los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, y enfermedad de Niemann-Pick.

El tratamiento del desprendimiento de retina, degeneración macular, retinitis pigmentosa, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, y enfermedad de Niemann-Pick puede ocuparse, más específicamente, de la mejora de las lesiones o daños de órganos sufridos como resultado de estas enfermedades/trastornos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser

particularmente útiles para la mejora de lesiones o daños del tejido cerebral después de una lesión cerebral traumática, o para la mejora de lesiones o daños del tejido cerebral asociados con la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, y enfermedad de Niemann-Pick.

5 En otra realización, los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento del desprendimiento de retina, degeneración macular, y retinitis pigmentosa, y para la mejora de lesiones o daños del tejido cerebral como resultado de esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral
10 amiotrófica, y enfermedad de Niemann-Pick.

El tratamiento de las enfermedades mediadas por RIP1 se puede llevar a cabo utilizando un compuesto de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple, particularmente para el tratamiento de casos rebeldes, tal como en combinación con
15 otros agentes anti-inflamatorios y/o agentes anti-TNF, que se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces como es conocido en la técnica.

Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear solos o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, p. ej., compuestos farmacéuticamente
20 activos o productos biológicos (p. ej., anticuerpos monoclonales). Las terapias de combinación según la presente invención comprenden así la administración de al menos un compuesto de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferiblemente, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al
25 menos un compuesto de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo, específicamente uno o dos agentes terapéuticamente activos distintos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo.

Por ejemplo, la mejora de los daños de tejido se puede conseguir por tratamiento con un
30 compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo durante la operación de trasplante. La mejora de los daños de tejido se puede conseguir también por tratamiento a corto plazo de un paciente con un

compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo después de la operación de trasplante. La mejora de los daños de tejido *ex vivo*, esto es la conservación *ex vivo* de tejidos, órganos y células se puede conseguir también por tratamiento a corto plazo de tejidos, órganos y células con un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo, antes o durante la operación de trasplante.

El compuesto o compuestos de la invención, particularmente los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro u otros agentes terapéuticos, se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado esto se puede realizar de modo simultáneo o de modo secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro u otros agentes terapéuticos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más de otros agentes terapéuticos, específicamente uno o dos de otros agentes terapéuticamente activos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo. En un aspecto, se proporciona una combinación que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más de otros agentes terapéuticos, específicamente uno o dos de otros agentes terapéuticamente activos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo.

Por lo tanto, en un aspecto de esta invención, un compuesto de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, particularmente un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede incluir o se puede usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo un agente anti-inflamatorio y/o un agente anti-TNF.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender uno o más agentes terapéuticos

adicionales, específicamente uno o dos agentes terapéuticamente activos distintos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo.

Un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con otros agentes anti-inflamatorios para cualquiera de las indicaciones anteriores, incluyendo corticosteroides orales o tópicos, agentes anti-TNF, preparaciones de ácido 5-aminosalicílico y mesalamina, hidroxycloroquina, tiopurinas, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de calcineurina, ácido micofenólico, inhibidores de mTOR, inhibidores de JAK, inhibidores de Syk, agentes biológicos anti-inflamatorios, incluyendo los biológicos anti-IL6, agentes anti-IL1, biológicos anti-IL17, anti-CD22, agentes anti-integrina, anti-IFN α , biológicos anti-CD20 o CD4 y otros inhibidores de citoquinas o biológicos para los receptores de células T o células B o interleuquinas.

En el tratamiento de un accidente cardiovascular (CVA), un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en combinación con un agente trombolítico (tal como el activador del plasminógeno tisular (TPA®), Activase®, Lanoteplase®, Reteplase®, Staphylokinase®, Streptokinase®, Tenecteplase®, Urokinase®), un anticoagulante (tal como heparina, cumadina, clopidogrel (Plavix®)), y un inhibidor de la agregación plaquetaria (tal como dipyridamol (Persantine®), ticlopidina HCL (Ticlid®), eptifibatide (Integrilin®), y/o aspirina).

En el tratamiento de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en combinación con un antibiótico de amplio espectro (tal como vacomicina) u otra terapia anti-MRSA (estafilococo áureo resistente a la meticilina) (cefepima (Maxipime®), piperacilina/tazobactam (Zosyn®), carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem), quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, etc.), y esteroides a dosis baja tal como hidrocortisonas.

En el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (particularmente, enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa), un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en combinación con vedolizumab (Entyvio®), alicaforsen, o remestemcel-L (Prochymal®).

En el tratamiento de la psoriasis, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente

un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en combinación con ixekizumab, tildrakizumab (MK-3222), o secukinumab (AIN457).

En el tratamiento de la periodontitis, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un agente antimicrobiano, (tal como clorhexidina (Peridex®, PerioChip®, PerioGard®, etc.)) o un antibiótico (tal como doxiciclina (Vibrox®, Periostat®, Monodox®, Oracea®, Doryx®, etc.) o minociclina (Dynacin®, Minocin®, Arestin®, Dynacin®, etc.).

En el tratamiento del asma, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS) tal como fluticasona propionato (Flovent®), fluticasona furoato (Veramyst®/Avamys®), beclometasona dipropionato (QVAR®), budesonida (Pulmicort), triamcinolona acetónido (Azmacort®), flunisolida (Aerobid®), mometasona fuorato (Asmanex® Twisthaler®), o ciclesonida (Alvesco®), un agonista beta de larga acción (LABA) tal como formoterol fumarato (Foradil®), salmeterol xinafoato (Serevent®), indacaterol (Arcapta®Neohaler®); una combinación de un ICS y LABA (tal como fluticasona furoato y vilanterol (Breo Ellipta®/Relvar Ellipta®), formoterol/budesonida inhalación (Symbicort®), mometasona furoato/formoterol fumarato dihidrato (Dulera®), beclometasona dipropionato/formoterol (Inuvair®), fluticasona propionato/eformoterol fumarato dihidrato (Flutiform®), y fluticasona propionato/salmeterol (Advair®), un agonista beta de corta acción ((SABA) tal como salbutamol inhalación de polvo seco, albuterol sulfato (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, AccuNeb® solución para inhalación), levalbuterol tartrato (Xopenex® HFA), un agente antimuscarínico tal como bromuro de ipratropio (Atrovent® HFA); un antimuscarínico en combinación con un agonista beta tal como bromuro de ipratropio/albuterol (Combivent® Respimat®); un antagonista muscarínico de larga acción ((LAMA) tal como bromuro de umeclidinio (Incruse®) o bromuro de tiotropio (Spiriva®HandiHaler; una combinación de un LAMA y un LABA, tal como bromuro de umeclidinio y vilanterol (Anoro®) un modificador de leucotrieno (tal como montelukast sódico (Singulair®), zafirlukast (Accolate®), o zileuton (Zyflo®), y anti-IgE (tal como omalizumab (Xolair®)), un broncodilatador de metilxantina (tal como teofilina (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyll®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochon®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®,

Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyll®), un inhibidor de células cebadas (tal como cromolin sódico (Nasalcrom®) y nedocromil sódico (Tilade®)).

Otros agentes que pueden ser apropiados para uso en terapia de combinación en el tratamiento del asma incluyen un inhibidor de una proteína tirosina quinasa (masitinib), antagonista del receptor CRTH2/D-prostanoide (AMG 853), un aerosol para inhalación de epinefrina (E004), reslizumab, VR506 de Vectura, lebrikizumab (RG3637), una combinación de inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-3 y (PDE)-4 (RPL554).

En el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en combinación con un LABA (tal como salmeterol xinafoato (Serevent), arformoterol tartrato (Brovana®), formoterol fumarato polvo para inhalación (Foradil®), indacaterol maleato (Arcapta® Neohaler®), un anticolinérgico inhalado de larga acción (o antagonista muscarínico, tal como umeclidinio (Incruse Ellipta®), bromuro de tiotropio (Spiriva®), y bromuro de aclidinio (Tudorza® Pressair®), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE-r) (tal como roflumilast, Daliresp®), una combinación ICS/LABA (tal como fluticasona furoato y vilanterol (Breo Ellipta®/Relvar Ellipta®), fluticasona propionato/salmeterol (Advair®), budesonida/formoterol (Symbicort®), mometasona/formoterol (Dulera®), o fluticasona propionato/eformoterol fumarato dihidrato (Flutiform®); un antimuscarínico tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®); un antimuscarínico en combinación con un beta-agonista tal como bromuro de ipratropio/albuterol (Combivent® Respimat®); un antimuscarínico de larga acción tal como bromuro de umeclidinio (Incruse®) o bromuro de tiotropio (Spiriva®); umeclidinio/vilanterol (Anoro Ellipta®); una combinación de un LAMA y un LABA, tal como bromuro de umeclidinio y vilanterol (Anoro®) .

Otros agentes que pueden ser apropiados para uso en terapia de combinación en el tratamiento de la EPOC incluyen SCH527123 (un antagonista de CXCR2), bromuro de glicopirronio ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), bromuro de glicopirronio e indacaterol maleato ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glicopirrolato y formoterol fumarato (PT003), indacaterol maleato (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropio (Spiriva®)/olodaterol (Striverdi® Respimat®), y aclidinio/formoterol en inhalación.

En el tratamiento de una infección micobacteriana (tuberculosis), un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en combinación con un agente

antimicobacteriano (tal como isoniazida (INH), etambutol (Myambutol®), rifampicina (Rifadin®), y pirazinamida (PZA)) un antibiótico bactericida (tal como rifabutina (Mycobutin®) o rifapentina (Priftin®)), un aminoglucósido (Capreomycin®), una fluorquinolona (levofloxacino, moxifloxicino, ofloxacino), tioamida (tionamida), ciclosporina (Sandimmune®), ácido para-aminosalicílico (Paser®), cicloserina (Seromycin®), kanamicina (Kantrex®), estreptomicina, viomicina, capreomicina (Capastat®), bedaquilina fumarato (Sirturo®), oxazolidinona (Sutezolid®), o delamanid (OPC-67683).

En el tratamiento de la esclerodermia sistémica, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un corticosteroide oral (tal como prednisolona (Delatsone®, Orapred, Millipred, Ominpred, Econopred, Flo-Pred), un agente inmunodepresor (tal como metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®), globulina anti-timocitos (Atgam®), micofenolato de mofetilo (CellCept®), ciclofosfamida (Cytoxan®), FK506 (tacrolimus), talidomida (Thalomid®), clorambucilo (Leukeran®), azatioprina (Imuran®, Azasan®)), un bloqueante del canal de calcio (tal como nifedipino (Procardia®, Adalat®) o nicardipino (Cardene®), un emoliente tópico (pomada de nitroglicerina), un inhibidor de ACE (tal como lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltiazem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como fluoxetina (Prozac®)), un inhibidor del receptor de la endotelina-1 (tal como bosentan (Tracleer®) o epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)) un agente anti-fibrótico (tal como colchicinas (Colcrys®), ácido para-aminobenzoico (PABA), dimetilsulfóxido (KMSO), y D-penicilamina (Cuprimine®, Depen®), interferón alfa e interferón gamma (INF-g)), un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol (Prilosec®), metoclopramida (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®)) o imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), belimumab (Benlysta®), tocilizumab (Actema®).

En el tratamiento de la fibrosis quística, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (ivacftor (Kalydeco®)) un agente mucolítico (tal como dornasa alfa (Pulmozyme®)), enzimas pancreáticas (tales como pancrelipasa (Creon®, Pancreaze®, Ultresa®, Zenpep®)), un broncodilatador (tal como albuterol (AccuNeb®, ProAir®, Proventil HFA®, VoSpire ER®, Ventolin HFA®)), un antibiótico (incluyendo inhalado, oral o

parenteral, tal como tobramicina solución para inhalación (TOBI®, Bethkis®, TOBI Podhaler®), aztreonam inhalación (Azactam®, Cayston®), colistimetato sódico (Coly-Mycin®), cefalosporinas (cefadroxil monohidrato (Duricef®), cefazolina (Kefzol®), cefalexina (Keflex®), cefazolina (Ancef®, etc.), fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, gemifloxacino, etc.), azitromicina (Zithomax®), gentamicina (Garamycin®), piperacilina/tazobacam (Zosyn®), cefalexina (Keflex), ceftazidima (Fortaz, Tazicef), ciprofloxacino (Cipro XR, Proquin XR), trimetoprim/sulfametoxazol (Bactrim DS, Septra DS), cloramfenicol)), o ivacftor (Kalydeco®)/lumacaftor (VX-809), ataluren (Translarna®), o con bromuro de tiotropio (Spiriva® Handihaler®) como adición a la terapia estándar.

En el tratamiento de la retinitis pigmentosa, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT-501-CNTF) o agente de transferencia génica, UshStat®.

En el tratamiento de la degeneración macular, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con inyecciones intravítreas oftálmicas (aflibercept (Eylea®)) o con un inhibidor del factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF) (tal como ranibizumab (Lucentis®) o pegaptanib sódico (Macugen®)), un agente del factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT501), iSONEP®, o bevacizumab (Avastin®).

En el tratamiento de la gripe, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con una vacuna de la gripe trivalente (IIV3) inactivada (tal como Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), una vacuna de la gripe cuadrivalente (IIV4) inactivada (tal como Fluarix® cuadrivalente, Flulaval® cuadrivalente, Fluzone® cuadrivalente), una vacuna de la gripe recombinante trivalente (tal como FluBlok®), una vacuna de la gripe viva atenuada cuadrivalente (tal como FluMist® cuadrivalente), un agente antivírico (tal como oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadina (Flumadine®), o amantadina (Symmetrel®)), o Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel, o VaxiGrip®.

En el tratamiento de una infección estafilocócica, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un antibiótico (tal como una cefalosporina β -lactámica (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, etc), nafcilina (Unipen®), una sulfonamida (sulfametoxazol y trimetoprim (Bacrim®, Septra®), sulfasalazina (Azulfidine®), acetil-sulfisoxazol (Gantrisin®), etc), o

vancomicina (Vancocin®).

En el tratamiento del rechazo de trasplante, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un corticosteroide en dosis alta (tal como prednisona (Deltasone®), metilprednisolona (SoluMedrol®) etc.) un inhibidor de calcineurina (tal como ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®, Gengraf®), tacrolimus (Prograf®, Astragraf XL®)), un inhibidor de mTor (tal como sirolimus (Rapamune®) o everolimus (Afinitor®)), un agente anti-proliferativo (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), micofenolato de mofetilo (CellCept®), o micofenolato sódico (Myfortic®)), un anticuerpo monoclonal (tal como muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®)), un antagonista del receptor de interleuquina-2 ((Basiliximab®, Simulect®), daclizumab (Zenapax®), o rituximab (Rituxan®)), un anticuerpo policlonal anti-células T (tal como gamma-globulina equina anti-timocitos (Atgam®), o globulina de conejo anti-timocitos (Thymoglobulin®)) un antagonista anti-CD40 (ASKP-1240), un inhibidor de JAK (ASP015K), o un mAb murino anti-TCR (TOL101).

En el tratamiento de la dermatitis atópica, un compuesto que inhibe la quinasa RIP1, particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser administrado en combinación con un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina (tal como pimecrolimus pomada (Elidel®) o tacrolimus pomada (Protopic®)), un corticosteroide tópico (tal como hidrocortisona (Synacort®, Westcort®), betametasona (Diprolene®), flurandrenolida (Cordan®), fluticasona (Cutivate®), triamcinolona (Kenalog®), fluocinonida (Lidex®), y clobetasol (Temovate®)), un corticosteroide oral (tal como hidrocortisona (Cortef®), metilprednisolona (Medrol®), o prednisolona (Pediapred®, Prelone®), un inmunodepresor (tal como ciclosporina (Neoral®) o interferón gamma (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), un antihistamínico (para prurito tal como Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), un antibiótico (tal como los derivados de penicilina flucloxacilina (Floxapen®) o dicloxacilina (Dynapen®), eritromicina (Eryc®, T-Stat®, Erytha-Derm®, etc.)), un agente inmunodepresor no esteroide (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®), o micofenolato de mofetilo (CellCept®)).

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un agente trombolítico, un activador del plasminógeno tisular, un anticoagulante, y un inhibidor de la agregación plaquetaria. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de heparina, cumadina, clopidrogel, dipiridamol, ticlopidina

HCL, eptifibatide, y aspirina. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es un accidente cerebrovascular.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de antibiótico de amplio espectro, terapia anti-MRSA y un esteroide a dosis bajas. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de vacomicina, cefepime, una combinación de piperacilina y tazobactam, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, e hidrocortisona. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo es alicaforsen o remestemcel-L. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo es ixekizumab, o tildrakizumab. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es psoriasis.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo es un agente antimicrobiano o un antibiótico. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de clorhexidina, doxiciclina y minociclina. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es periodontitis.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un corticosteroide inhalado, un agonista beta de larga acción, una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta de larga acción, un agonista beta de corta acción, un modificador de leucotrieno, un anti-IgE, un broncodilatador de metilxantina, un inhibidor de células cebadas, y un antagonista muscarínico de larga acción. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de fluticasona propionato, beclometasona dipropionato, budesonida, triamcinolona acetónido, flunisolida, mometasona fuorato, o ciclesonida, formoterol fumarato, salmeterol xinafoato, una combinación de fluticasona furoato y vilanterol, una combinación de formoterol y budesonida inhalación, una combinación de beclometasona dipropionato y formoterol, una combinación de fluticasona propionato y salmeterol, albuterol sulfato, levalbuterol tartrato, una combinación de bromuro de ipratropio y albuterol, bromuro de ipratropio, montelukast sódico, zafirlukast, zileuton, omalizumab teofilina, cromolin sódico,

nedocromil sódico, y una combinación de mometasona furoato y formoterol fumarato dihidrato. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, un antagonista del receptor CRTH2/D-prostanoide, un aerosol para inhalación de epinefrina y una combinación de un inhibidor de fosfodiesterasa-3 y un inhibidor de fosfodiesterasa-4. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de masitinib, AMG 853, indacaterol, E004, una combinación de fluticasona furoato y fluticasona propionato, una combinación de vilanterol y fluticasona furoato, una combinación de fluticasona propionato y eformoterol fumarato dihidrato, reslizumab, salbutamol, bromuro de tiotropio, una combinación de formoterol y budesonida, fluticasona furoato, VR506, lebrikizumab, y RPL554. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es el asma.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un agonista beta de larga acción, un antagonista anticolinérgico o muscarínico inhalado de larga acción, un inhibidor de fosfodiesterasa, una combinación de un agonista beta de larga acción y corticosteroide inhalado, un agonista beta de corta acción, y un corticosteroide inhalado. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de salmeterol xinafoato, una combinación de umeclidinio y vilanterol, umeclidinio, arformoterol tartrato, formoterol fumarato, indacaterol maleato, una combinación de fluticasona propionato y eformoterol fumarato dihidrato, bromuro de tiotropio, bromuro de aclidinio, roflumilast, una combinación de fluticasona furoato y vilanterol, una combinación de fluticasona propionato y salmeterol, una combinación de budesonida y formoterol, una combinación de mometasona y formoterol, una combinación de bromuro de ipratropio y albuterol sulfato, una combinación de albuterol e ipratropio, bromuro de ipratropio, albuterol sulfato, budesonida, fluticasona propionato, y beclometasona dipropionato. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de SCH527123, bromuro de glicopirronio, una combinación de bromuro de glicopirronio y maleato de indacaterol, una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol, indacaterol maleato, olodaterol, tiotropio, olodaterol, y una combinación de aclidinio y formoterol. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo es un agente antimicobacteriano o un antibiótico bactericida. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de isoniazida, etambutol, rifampicina, pirazinamida,

rifabutina, rifapentina, capreomicina, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, etionamida, cicloserina, kanamicina, estreptomina, viomicina, bedaquilina fumarato, PNU-100480, y delamanid. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es una infección micobacteriana.

5 En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un corticosteroide oral, globulina anti-timocitos, talidomida, clorambucilo, un bloqueante del canal de calcio, un emoliente tópico, un inhibidor de ACE, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del receptor de la endotelina-1, un agente anti-fibrótico, un inhibidor de la bomba de protones o imatinib, ARG201, y tocilizumab. En otra realización, el al
10 menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de prednisolona, globulina anti-timocitos, FK506 (tacrolimus), talidomida, clorambucilo, nifedipino, nicardipino, pomada de nitroglicerina, lisinopril, diltiazem, fluoxetina, bosentan, epoprostenol, colchicinas, ácido para-aminobenzoico, dimetil-sulfóxido, D-penicilamina, interferón alfa, interferón gamma (INF-g)), omeprazol, metoclopramida, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, imatinib, ARG201, y
15 tocilizumab. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es esclerodermia sistémica.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, un agente mucolítico, enzimas pancreáticas, un broncodilatador, un antibiótico, o
20 ivacftor/lumacaftor, ataluren, y bromuro de tiotropio. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de ivacftor, dornasa alfa, pancrelipasa, albuterol, tobramicina, aztreonam, colistimetato sódico, cefadroxil monohidrato, cefazolina, cefalexina, cefazolina, moxifloxacino, levofloxacino, gemifloxacino, azitromicina, gentamicina, piperacilina/tazobacam, ceftazidima, ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, o
25 ivacftor/lumacaftor, ataluren, y bromuro de tiotropio. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es la fibrosis quística.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo es un factor de crecimiento neurotrófico ciliar o un agente de transferencia génica. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es NT-501-CNTF o un agente de transferencia
30 génica que codifica miosina VIIA (MYO7A). En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es la retinitis pigmentosa.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se

selecciona de inyecciones intravítreas oftálmicas, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial anti-vascular, y un factor de crecimiento neurotrófico ciliar. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de afibercept, ranibizumab, pegaptanib sódico, NT501, sphingomab humanizado, y bevacizumab. En una realización, la enfermedad o trastorno
5 mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es la degeneración macular.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de una vacuna de la gripe trivalente (IIV3) inactivada, una vacuna de la gripe cuadrivalente (IIV4) inactivada, una vacuna de la gripe recombinante trivalente, una vacuna de la gripe viva atenuada cuadrivalente, un agente antivírico, o una vacuna de la gripe inactivada. En
10 otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de oseltamivir, zanamivir, rimantadina, o amantadina. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es la gripe.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un β -lactámico, nafcilina, sulfametoxazol, trimetoprim, sulfasalazina, acetil
15 sulfisoxazol, y vancomicina. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es una infección estafilocócica.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal anti-células T, un anticuerpo gamma-globulina equina anti-timocitos, un anticuerpo globulina de conejo anti-timocitos, un
20 antagonista anti-CD40, un inhibidor de JAK, y un mAb murino anti-TCR. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de muromonab-CD3, ASKP-1240, ASP015K, y TOL101. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es el rechazo de un trasplante.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina, un corticosteroide tópico, un
25 corticosteroide oral, un interferón gamma, un antihistamínico, o un antibiótico. En otra realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de pimecrolimus, tacrolimus, hidrocortisona, betametasona, flurandrenolida, fluticasona, triamcinolona, fluocinonida, clobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, una proteína interferón alfa, un interferón tipo I
30 recombinante sintético, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, hidroxizina, difenhidramina, flucloxacilina, dicloxacilina, y eritromicina. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1 tratado con estos agentes es dermatitis atópica.

Por consiguiente, una realización de esta invención se refiere a un método de inhibición de la quinasa RIP1 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención. Otra realización de esta invención es un método de inhibición de la quinasa RIP1 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (III) o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. Una realización particular de esta invención es un método de inhibición de la quinasa RIP1 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la fórmula (II) o (III), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una sal, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un ser humano que lo necesite. En una realización particular, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, o una sal, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un ser humano que lo necesite. En una realización específica, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un ser humano que lo necesite. En otra realización específica, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona a un ser humano que lo necesite.

Esta invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia. Esta invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento). Específicamente, esta invención

proporciona un compuesto descrito en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia. Más específicamente, esta invención proporciona (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia. Más específicamente, esta invención proporciona (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona para uso en terapia.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento. Esta invención proporciona un compuesto descrito en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento. En otra realización específica, esta invención proporciona (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento. En otra realización específica, esta invención proporciona (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento.

Esta invención proporciona específicamente el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como una sustancia terapéutica activa. Más específicamente, esta invención proporciona el uso de los compuestos descritos en este documento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento. Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de un ser humano que lo necesite con una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento. En una realización, esta invención proporciona el uso de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como una sustancia terapéutica activa para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento. En una realización más específica, esta invención proporciona el

uso de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona como una sustancia terapéutica activa para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, específicamente, una enfermedad o trastorno enumerado en este documento.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, por ejemplo las enfermedades y trastornos enumerados en este documento. Específicamente, la invención proporciona también el uso de un compuesto descrito en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en este documento. En una realización, la invención proporciona el uso de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en este documento. En otra realización, la invención proporciona el uso de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en este documento.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere expresar aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en este documento. Así, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesite, es suficiente para modular y/o inhibir la actividad de la quinasa RIP1 de tal modo que una enfermedad que esté mediada por esta actividad se reduce, se alivia o se evita. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (p. ej., la potencia (plC_{50}), eficacia (EC_{50}), y la semivida biológica del compuesto particular), la enfermedad y su gravedad, la identidad (p. ej., edad, tamaño y peso) del paciente que necesite tratamiento, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica. Asimismo, la duración del tratamiento y el tiempo de administración (período de tiempo entre dosis y momento de las dosis, p. ej.,

antes/con/después de las comidas) del compuesto variará según la identidad del mamífero que necesite tratamiento (p. ej., peso), el compuesto particular y sus propiedades (p. ej., propiedades farmacocinéticas), la enfermedad o trastorno y su gravedad y la composición y método específico a utilizar, pero sin embargo puede ser determinada por un experto en la técnica.

5 "Tratar" o "tratamiento" quiere significar al menos el alivio de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los métodos de tratamiento para el alivio de una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos de esta invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo, para prevención, retraso, profilaxis, terapia o curación de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, como se ha descrito antes en este documento.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía de administración apropiada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica, o por inhalación, y es típicamente por inyección o perfusión. La administración parenteral incluye inyección o perfusión intravenosa, intramuscular, y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente ya sea inhalado a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel.

Los compuestos de la invención se pueden administrar de una vez o según un régimen de administración en el que un número de dosis se administran a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres, o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se consigue el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes apropiados de administración para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución, y semivida, que pueden ser determinadas por los expertos en la técnica. En adición, los regímenes de administración apropiados, incluyendo la duración de administración de tales regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o trastorno a tratar, la gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar, la edad y condición física del paciente a tratar, la historia médica del paciente a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia de los expertos en la técnica. Dichos expertos en la técnica entenderán además que los regímenes de administración apropiados pueden requerir ajustes

según la respuesta de un paciente individual al régimen de administración o con el tiempo cuando el paciente individual necesita cambio. Las dosis diarias totales varían desde 1 mg hasta 2000 mg.

Para uso en terapia, los compuestos de la invención serán formulados normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente.

5 Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica
10 que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se
15 proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona cristalina que tiene el modelo de PXRD de la Figura 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o
20 más excipientes farmacéuticamente aceptables y al menos otro agente terapéuticamente activo, específicamente uno o dos agentes terapéuticamente activos distintos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más excipientes
25 farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo, específicamente uno o dos agentes terapéuticamente activos distintos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente
30 activo, específicamente uno o dos agentes terapéuticamente activos distintos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo. En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende que comprende (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-

dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona cristalina que tiene el modelo de PXRD de la Figura 5, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y al menos otro agente terapéuticamente activo, específicamente uno o dos agentes terapéuticamente activos distintos, más específicamente otro agente terapéuticamente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y empaquetar a granel de donde se puede extraer una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y se puede administrar después al paciente tal como polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y empaquetar en formas farmacéuticas unitarias. Una dosis de la composición farmacéutica contiene
10 al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención (es decir, un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo). Cuando se preparan en formas farmacéuticas unitarias, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de esta invención.

Como se proporcionan en este documento, las formas farmacéuticas unitarias
15 (composiciones farmacéuticas) que contienen de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la invención se pueden administrar una, dos, tres, o cuatro veces al día, preferiblemente una, dos, o tres veces al día, y más preferiblemente, una o dos veces al día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

Como se usa en este documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un
20 material, composición o vehículo implicado en la obtención de la forma o consistencia de la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de tal modo que se eviten las interacciones que podrían reducir sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que podrían dar como resultado composiciones farmacéuticas que no son
25 farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe tener, por supuesto, una pureza suficientemente alta para hacer que sea farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables serán formulados normalmente en una forma farmacéutica adaptada para administración al paciente por la vía de administración deseada. Las formas farmacéuticas
30 convencionales apropiadas para uso con los compuestos de esta invención incluyen las adaptadas para (1) administración oral tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos en forma de cápsulas (caplets), píldoras, comprimidos para chupar, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones,

emulsiones, sobres, y sellos; (2) administración parenteral tal como soluciones, suspensiones, y polvos para reconstitución, estériles; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas, y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados se pueden elegir para una función particular que ellos pueden cumplir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el acarreo o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el cumplimiento de la prescripción médica por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsificadores, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes anti-aglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes para aumentar la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes tampón. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y de los otros ingredientes presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica tienen el conocimiento y destreza en la técnica que les permite seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of

Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente utilizados en la técnica están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Por consiguiente, otra realización de esta invención es un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Otra realización de esta invención es un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona cristalina que tiene el modelo de PXRD de la Figura 5 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica tópica tal como una crema, pomada, loción, pasta, o gel que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones lipófilas, tales como cremas anhidras y pomadas, en general tendrán una base derivada de alcoholes grasos, y polietilenglicoles. Aditivos adicionales incluyen alcoholes, tensioactivos no iónicos, y antioxidantes. Para las pomadas, la base será normalmente un aceite o mezcla de aceite y cera, p. ej., vaselina. También, se incluirá normalmente un antioxidante en cantidades menores. Puesto que las composiciones se aplican tópicamente y la dosis efectiva se puede controlar por la composición total aplicada, el porcentaje de ingrediente activo en la composición puede variar ampliamente. Las concentraciones convenientes varían de 0,5 % a 20 %.

Los geles aplicados tópicamente pueden ser también un gel en suspensión que forma espuma que comprende un compuesto de la invención, como agente activo, uno o más agentes espesantes, y opcionalmente, un agente dispersante/humectante, un agente para ajustar el pH, un tensioactivo, un propelente, un antioxidante, un agente espumante adicional, un agente quelante/secuestrante, un disolvente, un aromatizante, un agente colorante, un conservante, en donde el gel es acuoso y forma una espuma homogénea.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica tópica que se puede administrar por inhalación, esto es, administración por inhalación intranasal y oral. Las formas farmacéuticas apropiadas para tal administración, tales como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medidas, se pueden preparar por técnicas convencionales. Las pulverizaciones

intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes para ajustar la isotonicidad o anti-oxidantes. Las soluciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes para ajustar la isotonicidad o antimicrobianos.

Las formulaciones para administración por inhalación o gel espumable requieren a menudo el uso de un propelente apropiado. Se pueden formular cápsulas y cartuchos p. ej. de gelatina para uso en un inhalador o insuflador utilizando una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica sólida oral tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas apropiados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej. almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej. celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato de calcio dibásico. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón (p. ej. almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, goma tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (p. ej. celulosa microcristalina). La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes apropiados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetil-celulosa sódica. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes apropiados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía para los expertos en la técnica para preparar y utilizar los compuestos, composiciones, y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diferentes cambios y modificaciones sin separarse del espíritu y alcance de la invención.

Las reacciones descritas en este documento son aplicables para producir compuestos de

las fórmulas (I), (II), y (III) que tienen una variedad de diferentes grupos sustituyentes (p. ej., R¹, R², etc.), como se definen en este documento. Los expertos en la técnica apreciarán que, si un sustituyente particular no es compatible con los métodos sintéticos descritos en este documento, el sustituyente puede ser protegido con un grupo protector apropiado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede separar en un punto apropiado de la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o el compuesto objetivo. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando dichos grupos protectores apropiados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de ellos se pueden encontrar en T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

Los nombres para los compuestos intermedios y finales descritos en este documento se generaron utilizando el software del programa de denominación ACD/Name Pro V6.02 disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) o el programa de denominación de ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0, como parte de ChemBioDraw Ultra, disponible de CambridgeSoft. CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com).

Podrá ser apreciado por los expertos en la técnica que en ciertos casos estos programas pueden nombrar un compuesto representado estructuralmente como un tautómero de ese compuesto. Se debe entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto representado estructuralmente pretende englobar todos los tautómeros de dicho compuesto y todas las mezclas de tautómeros del mismo.

Los espectros ¹H NMR se registraron en CDCl₃ o DMSO-*d*₆ sobre un espectrómetro Bruker DPX 400, Bruker Avance DRX, Varian Unity 400 o JEOL Delta operando todos a 400 MHz. El patrón interno utilizado fue o tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para CDCl₃ o 2,50 ppm para DMSO-*d*₆.

El espectro de masas se registró en un espectrómetro de masas Waters ZQ utilizando ionización por electronebulización en modo alternativo de barrido positivo y negativo. Voltaje del cono: 20 o 5V.

LC/MS Método 1: Se llevó a cabo HPLC en una columna X-Select CSH C18 XP (2,5 µm 30 x 4,6 mm diámetro interno) eluyendo con ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución: 0-3 min: 5 % a 100 % de B, 3-4 min 100 % de B, a un caudal de 1,8 ml/ min a 40 °C.

LC/MS Método 2: El análisis por UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, i.d., diámetro de relleno 1,7 µm) a 40 °C eluyendo con ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución: 0 min: 97 %/3 % (A/B), 1,5 min 5 %/95 % (A/B), 1,9 min: 5 %/95 % (A/B), 2 min: 97 %/3 % (A/B), con un caudal de 1 mL/min con detección UV de una señal sumada a las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm.

LC/MS Método 3: Se llevó a cabo la UPLC en una columna Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 mm x 2,1 mm ID, 1,7 mm) eluyendo con ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución: 0-3,8 minutos: 3 % a 98 % de B, 3,8-4,5 minutos: 97 % de B, con un caudal entre 0,6 y 1 mL/min, a una temperatura de 35 o 40 °C con intervalo de detección UV: 210 a 350 nm.

LC/MS Método 4: Se realizó HPLC en una columna X-Bridge C-18 (150X4,6 mm, 3,5 µm) eluyendo con la fase móvil: A: acetato de amonio 10 mM, y B: acetonitrilo al 100 %, utilizando el siguiente gradiente de elución: tiempo/%B: 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 15/95, 17/5, 20/5, a un caudal de 1,0 mL/minuto a 40 °C. Diluyente (acetonitrilo:H₂O) 70:30.

LC/MS Método 5: Se realizó la HPLC analítica en una columna X-Select CSH C18 XP (2,5 µm 30 x 4,6 mm id) eluyendo con ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución: 0-4 minutos: 0 % a 50 % de B a un caudal de 1,8 ml/minuto a 40 °C.

Se llevó a cabo la SFC quiral analítica en un Quiralpak IC (4,6 X 250 mm) 5 µ CO₂ eluyendo con 40 % de modificador de DEA al 0,5 % en metanol, a un caudal de 3 mL/minuto a 30 °C y presión de 100 bares.

HPLC quiral analítica Método 1: en AD-H utilizando columna de 4,6x150 mm, EtOH:heptano con isopropilamina al 0,1%, 50:50, a 254 nm, a un caudal de 1 mL/min HPLC quiral analítica Método 2: QUIRALPAK IE 250x4,6 5 µm, C7/EtOH 70/30+0,1%TFA+0,3%TEA, 1,5 mL/min, 40 °C.

En las siguientes descripciones experimentales, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

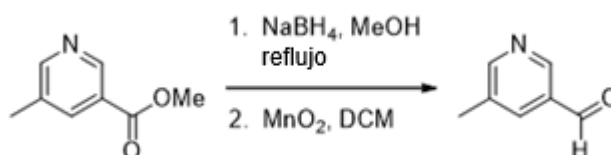
Abreviatura	Significado
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
aq	acuoso
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

BOC, tBOC, Boc br salmuera	<i>tert</i> -butoxicarbonilo ancho cloruro de sodio acuoso saturado
CH ₂ Cl ₂ o DCM CH ₃ CN o MeCN	cloruro de metileno o 1,2-diclorometano acetonitrilo
CPME CH ₃ NH ₂	<i>ciclo</i> -pentil metil éter metilamina
Cs ₂ CO ₃ Cy o CyH	carbonato de cesio ciclohexano
d DCE	día 1,2-dicloroetano
DIBAL o DIBAL-H DIEA o DIPEA	hidruro de diisobutilaluminio diisopropil-etilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF DMSO	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilsulfóxido
EDC equiv	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida equivalentes
Et Et ₃ N o TEA	etilo trietilamina
Et ₂ O EtOH	éter dietílico etanol
EtOAc h	acetato de etilo hora(s)
HATU HCl	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio ácido clorhídrico
<i>i</i> -Pr ₂ NEt KOH	<i>N',N'</i> -diisopropiletilamina hidróxido de potasio
KOt-Bu LCMS	<i>tert</i> -butóxido de potasio cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas
LiHDMS	hexametildisilazida de litio

LiOH Me MeOH o CH ₃ OH	hidróxido de litio metilo metanol
MgSO ₄ min	sulfato de magnesio minuto(s)
MnO ₂ MS	dióxido de manganeso espectro de masas
μw NaBH ₄	microondas borohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃ NaH	carbonato de sodio hidruro de sodio
NaHCO ₃ NaOH	bicarbonato de sodio hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
N ₂ H ₂ NH ₄ Cl	hidrazina cloruro de amonio
NH ₄ OH NiCl ₂ •6H ₂ O	hidróxido de amonio cloruro de níquel (II) hexahidrato
NMP o.n.	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona durante la noche
PCC PdOAc ₂	clorocromato de piridinio acetato de plomo
Ph PPh ₃	fenilo trifenil-fosfina
POCl ₃ Pr	cloruro de fosforilo propilo
PyBROP rbf	hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio matraz de fondo redondo
rm o rxn mezcla rt	mezcla de reacción temperatura ambiente
satd.	saturado

sm o SM	material de partida
SOCl ₂	cloruro de tionilo
T3P	anhidrido propilfosfónico
TBAF	fluoruro de tetra n-butil amonio
t-BuOH	<i>terc</i> -butanol
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
<i>t</i> _R o <i>t</i> _f	tiempo de retención
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra resolución
UV	ultravioleta

Preparación 1 5-metilnicotinaldehido

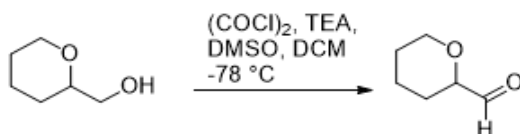


5 Etapa 1: Se añadió NaBH₄ (3,31 g, 87,5 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 5-metilnicotinato de metilo (2,37 g, 15,7 mmol) en MeOH (50 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h y después se calentó durante la noche a reflujo. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y después se sofocó mediante adición cuidadosa de Na₂SO₄·10H₂O. Se agitó la suspensión durante 2 h a temperatura ambiente, después se separaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se recogió el residuo en CH₂Cl₂, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,85 g (97 %) de (5-metilpiridin-3-il)metanol crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z) 124 (M+H⁺).

15 Etapa 2: Se añadió MnO₂ (46,2 g, 531 mmol) a una solución en agitación de (5-metilpiridin-3-il)metanol en DCM seco (75 mL). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 1,91 g (60 %) de 5-metilpiridina-3-carbaldehido. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional. MS (m/z) 122 (M+H⁺).

Preparación 2

tetrahidro-2H-piran-2-carbaldehído



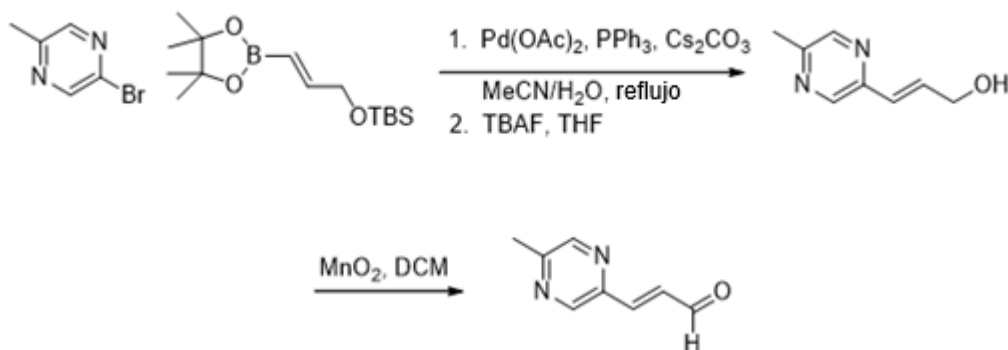
5

Se añadió DMSO (690 μ L, 9,71 mmol) a una solución fría (-78 °C) de cloruro de oxalilo (410 μ L, 4,85 mmol) en CH_2Cl_2 seco (22 mL), en atmósfera inerte. Después de 5 min de agitación, se añadió tetrahidropiran-2-metanol (500 μ L, 4,42 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos a -78 °C. Se añadió Et_3N (3,1 mL, 22,3 mmol) gota a gota y se dejó templar la reacción hasta temperatura ambiente. Después del consumo completo del alcohol observado por TLC, se sofocó la reacción con NH_4Cl saturado (acuoso), se agitó durante 5 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La solución de oxano-2-carbaldehído crudo no se concentró a presión reducida con el fin de evitar pérdidas debidas a la volatilidad prevista del producto y se utilizó como una solución en la siguiente etapa.

15

Preparación 3

(E)-3-(5-metilpirazin-2-il)prop-2-en-1-ol



Etapa 1: A 2-bromo-5-metilpirazina (2 g, 11,6 mmol) en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 4/1 (40 mL), se añadieron *tert*-butildimetil[[(2E)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi]silano (3,98 mL, 12,1 mmol), Cs_2CO_3 (7,53 g, 23,1 mmol), PPh_3 (0,76 g, 2,9 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,13 g, 0,58 mmol) y se calentó la reacción a reflujo (~100 °C de temperatura externa) durante 1,5 h. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío y la mezcla orgánica se sometió a reparto entre agua y EtOAc . La

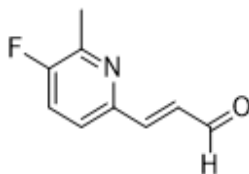
20

fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El aceite pardo crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida (Sílice, cartucho 340 Snap, de 100 % de Cy a Cy/EtOAc 60/40) obteniéndose el compuesto del título (2,57 g, 84 %). MS (m/z) 265 (M+H⁺).

5 Etapa 2: Se añadió TBAF 1,0 M en THF (12 mL, 12 mmol) a 0 °C a una solución de 2-[(1E)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-5-metilpirazina (2,57 g, 9,72 mmol) en THF seco (24 mL). Después de 1 h de agitación a 0 °C se sofocó la reacción por la adición de 2,63 g de NaHCO₃ sólido y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se filtró la suspensión y se concentró a presión reducida para dar 7,99 g de producto crudo. Se purificó el producto crudo por
10 cromatografía en gel de sílice (Biotage SP, cartucho de 100 g, EtOAc /MeOH 100:0 a 90:10) para dar 1,40 g (96 %) de (2E)-3-(5-metilpirazin-2-il)prop-2-en-1-ol. MS (m/z) 151 (M+H⁺).

Etapa 3: Se añadió MnO₂ (20,5 g, 236 mmol) a una solución en agitación de (2E)-3-(5-metilpirazin-2-il)prop-2-en-1-ol en DCM seco (35 mL). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 740
15 mg (54 %) de (2E)-3-(5-metilpirazin-2-il)prop-2-enal. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional. MS (m/z) 149 (M+H⁺).

El siguiente intermedio utilizado para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizó utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



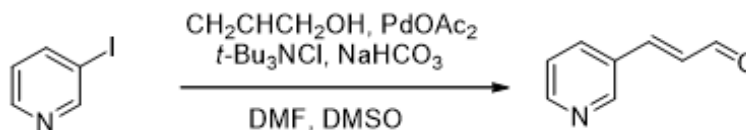
Preparación 4

5-cloronicotinaldehído



A una solución de (5-cloropiridin-3-il)metanol (292 mg, 2,03 mmol) en DCM seco (10 ml) se
25 añadió MnO₂ (3,54 g, 40,6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido (lavando con DCM) y se evaporó la solución a sequedad para dar el compuesto del título (128 mg, 0,9 mmol, pureza: 85 % por NMR, recuperación: 44 %). MS (m/z) 142, 144 (M+H⁺).

Preparación 5
(E)-3-(piridin-3-il)acrilaldehido

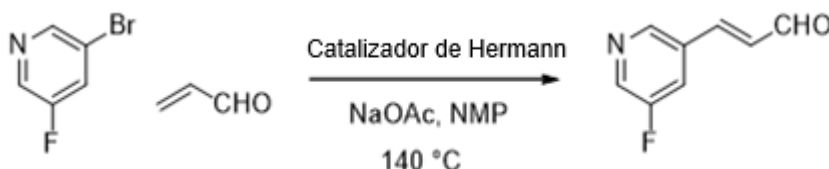


5

A una solución en agitación de 3-yodopiridina (5 g, 24,39 mmol) en DMF (25 mL) y DMSO (25 mL), se añadieron alcohol alílico (1,91 mL, 29,3 mmol), PdOAc₂ (1,095 g, 4,88 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (7,22 g, 24,39 mmol) y NaHCO₃ (5,12 g, 61,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 16 h en atmósfera de oxígeno. La TLC indicó el completamiento de la reacción, y la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celita lavando con EtOAc (100 mL). Se diluyó el filtrado con agua (150 mL) y EtOAc (100 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título (1 g, 73 % de pureza, 22 % de rendimiento). MS (m/z) 134 (M+H⁺).

15

Preparación 6
(E)-3-(5-fluoropiridin-3-il)acrilaldehido



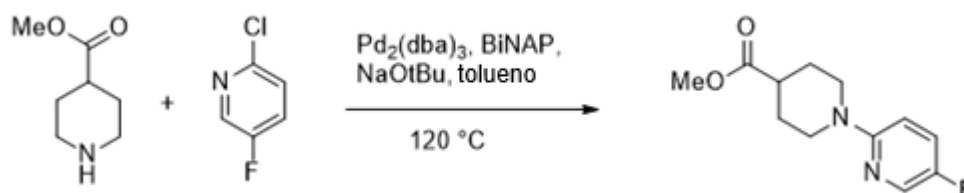
A una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (5,0 g, 28,4 mmol), catalizador de Herrmann (0,533 g, 0,568 mmol) y acetato de sodio (2,56 g, 31,3 mmol) en NMP (60 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente en tubo sellado, después de desgasificar con nitrógeno durante 10 minutos, se añadió acrilaldehido (1,752 g, 31,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 2 h. La TLC indicó que el material de partida se había consumido, entonces se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (200 mL), se extrajo con DCM (100 mL) y la capa orgánica se concentró hasta obtener el crudo. El compuesto crudo se purificó en columna de gel de sílice utilizando EtOAc al 10-30% en hexano para obtener (E)-3-(5-fluoropiridin-3-il)acrilaldehido (2,0 g, 12,67 mmol, 44,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido que se confirmó por análisis

25

espectral. MS (m/z) 152 (M+H⁺).

Preparación 7

1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxilato de metilo

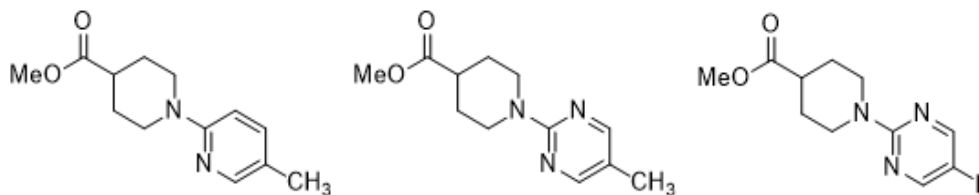


5

A una solución de piperidina-4-carboxilato de metilo (4,6 ml, 34,22 mmol) y 2-cloro-5-fluoropiridina (1,5 g, 11,4 mmol) en tolueno seco (25 ml) se añadieron *tert*-butóxido de sodio (1,37 g, 14,25 mmol), BINAP (212 mg, 0,34 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (104 mg, 0,114 mmol). Se calentó la mezcla a $120\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las fases, y la capa acuosa se extrajo (2x) con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 1/0 a 8/2) para dar el compuesto del título (1,8 g, 7,6 mmol, pureza: 97 % por UV a/a, recuperación: 66 %). MS (m/z) 239 (M+H⁺).

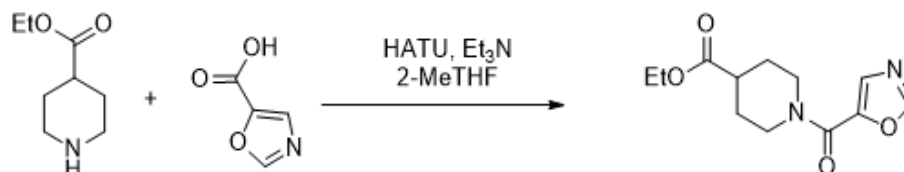
15

Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 8

1-(oxazol-5-carbonil)piperidina-4-carboxilato de metilo



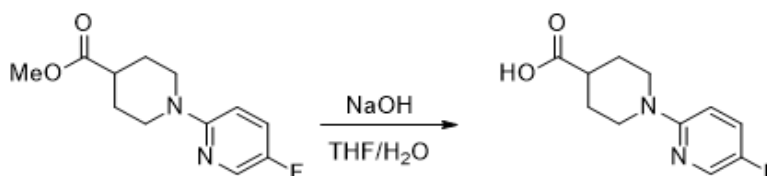
20

A una solución de piperidina-4-carboxilato de etilo (15,3 g, 97 mmol) en 2-MeTHF (300 mL)

a temperatura ambiente, se añadieron ácido oxazol-5-carboxílico (11,00 g, 97 mmol), HATU (38,9 g, 102 mmol) y Et₃N (14,92 mL, 107 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía [sílice, CyH/(EtOAc-EtOH 3:1) 100/0 a 75/25] para obtener el compuesto del título (23,6 g, pureza: >95 % por LCMS, recuperación: 96 %) como un aceite amarillo. LCMS (m/z) 253 (M+H)⁺, tiempo de retención: 1,68 min, método 1 20V.

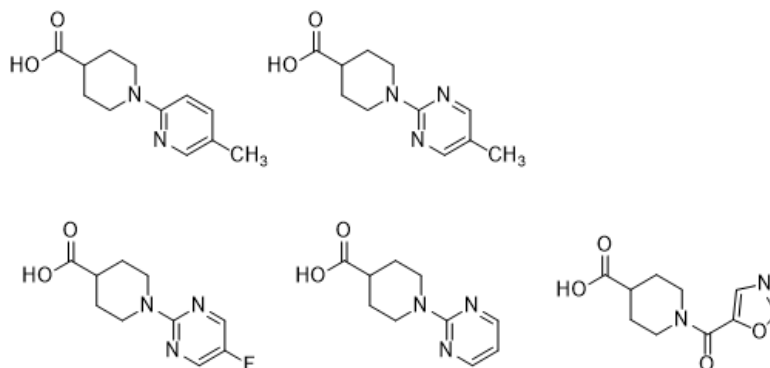
Preparación 9

ácido 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico



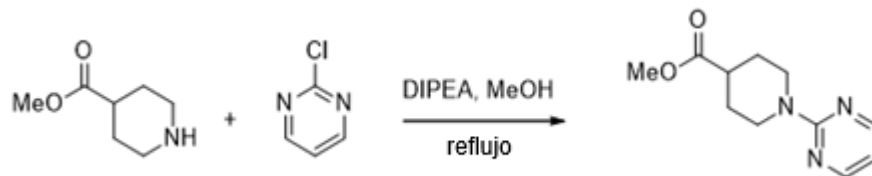
Se añadió NaOH 2 M en agua (9,5 mL, 19 mmol) a una solución de 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxilato de metilo (1,8 g, 7,6 mmol) en THF (19 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después se sofocó por adición de solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4,75 mL, 19 mmol). Se evaporó el disolvente y el material crudo obtenido se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 15 mL) y se dejó en agitación durante 1 h. Se filtró el sólido y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,1 g, 4,78 mmol, pureza: 100 % por UV a/a, recuperación: 64 %) como un polvo blanco amarillento. MS (m/z) 225 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 10

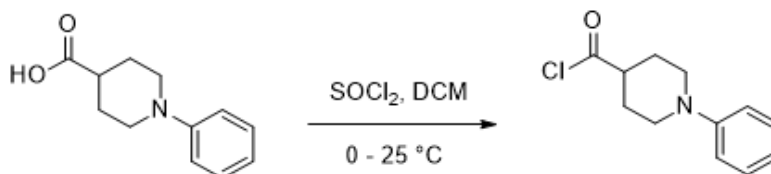
1-(pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxilato de metilo



A una solución de piperidina-4-carboxilato de metilo (0,8 g, 5,59 mmol) en MeOH seco (20 ml) se añadieron 2-cloropirimidina (0,7 g, 6,14 mmol) y DIPEA (2 ml, 11,18 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se evaporaron los disolventes y la mezcla cruda se purificó por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (0,25 g, 1,13 mmol, pureza > 97 % por UV a/a, recuperación: 20 %). MS (m/z) 222 (M+H⁺).

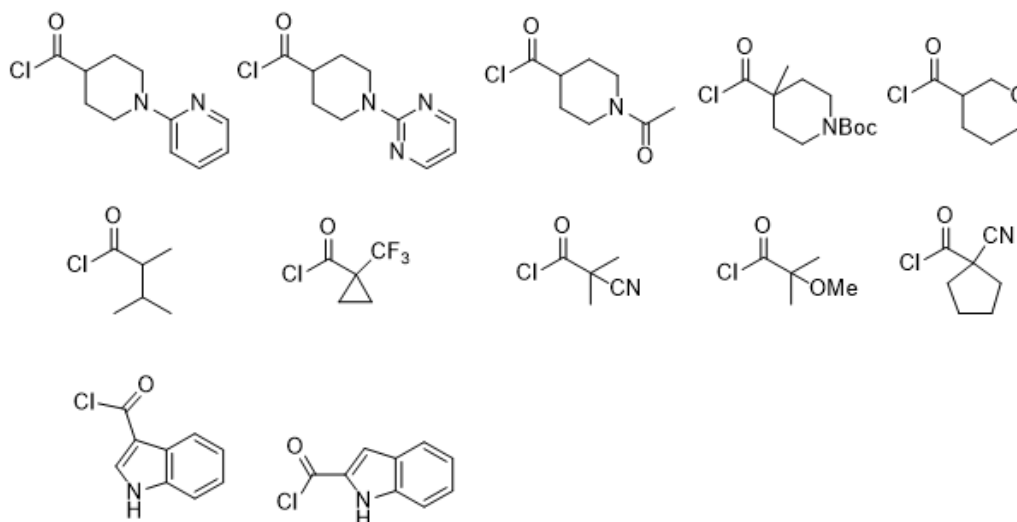
Preparación 11

Cloruro de 1-fenilpiperidina-4-carbonilo



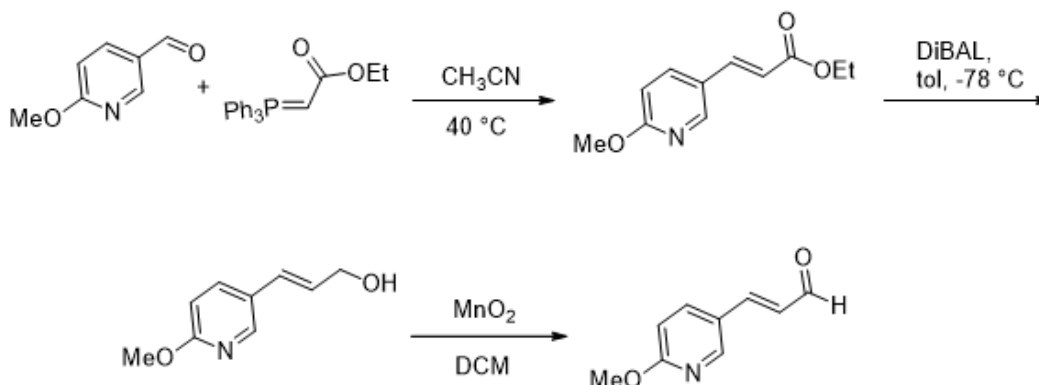
A una solución de ácido 1-fenilpiperidina-4-carboxílico (500 mg, 2,436 mmol) en DCM (10 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió SOCl₂ (0,889 mL, 12,18 mmol) gota a gota durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a 0 – 25 °C durante 16 h. La TLC indicó que el material de partida se había consumido, y se concentró la mezcla a vacío (en atmósfera de nitrógeno) para obtener cloruro de 1-fenilpiperidina-4-carbonilo (520 mg, 2,325 mmol, 95 % de rendimiento), que se confirmó por TLC y se utilizó en la siguiente etapa.

Los siguientes intermediarios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente. El cloruro de tionilo puede reemplazar al cloruro de oxalilo o al reactivo de Ghosez.



Preparación 12

(E)-3-(6-metoxipiridin-3-il)acrilaldehido



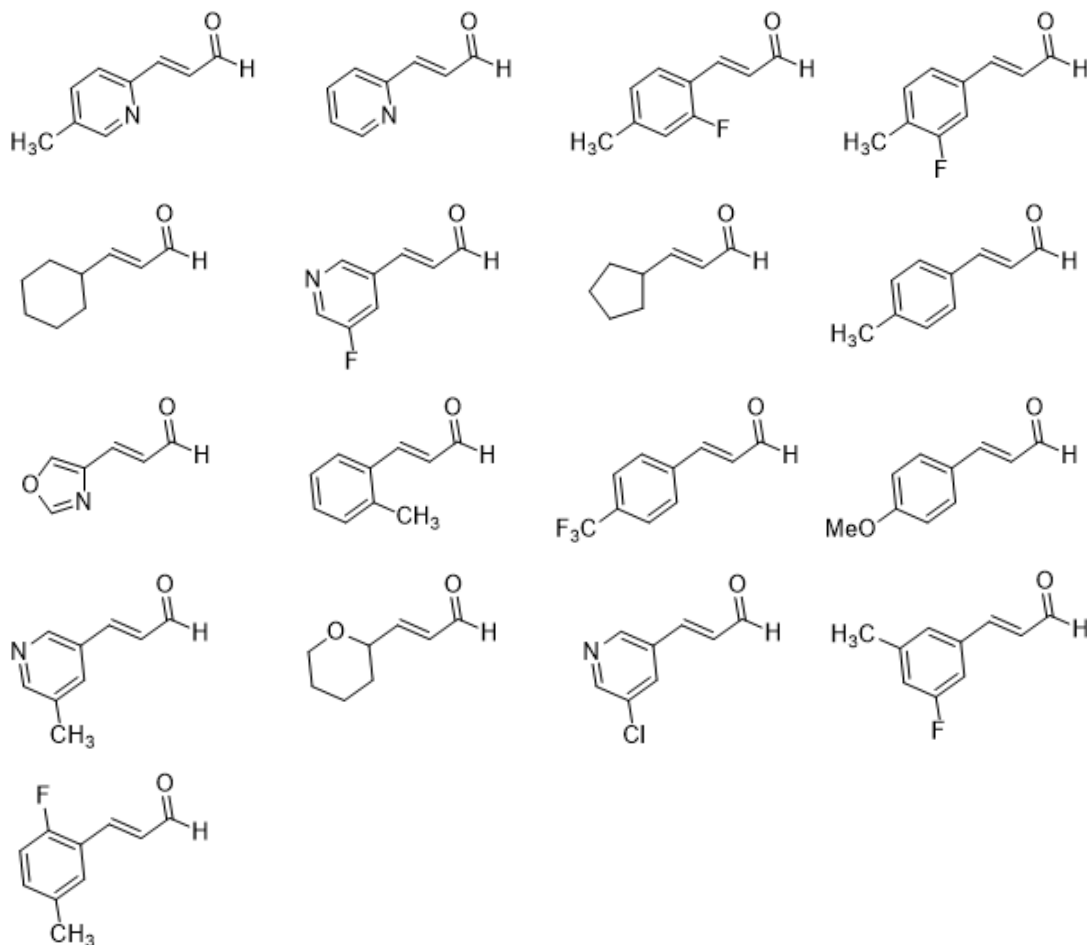
Etapa 1: A una solución de 6-metoxipiridina-3-carbaldehido (2 g, 14,6 mmol) en CH_3CN seco (20 ml), se añadió (carbetoximetil)trifenilfosforano (5,59 g, 16,06 mmol) y se agitó la reacción a 40 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida (sílice Cy/EtOAc de 9/1 a 0/1) para dar el compuesto deseado (3,01 g, 14,5 mmol, pureza: 100 % por UV a/a, recuperación: 99 %). MS (m/z) 208 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: A una solución de (E)-3-(6-metoxipiridin-3-il)acrilato de etilo (3,01 g, 14,5 mmol) en tolueno seco (30 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota solución DIBAL 1 M en tolueno (31,9 ml), y se agitó la reacción a esta temperatura durante 3 horas. Se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en porciones a -78

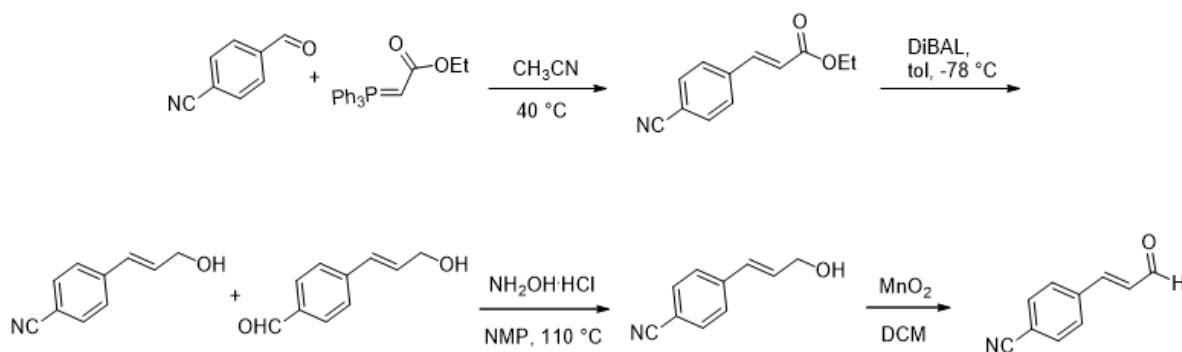
°C, y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró el sólido (lavando con DCM) y se concentró la solución. El crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 8/2 a 4/6) para dar (E)-3-(6-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ol (2,09 g, 12,65 mmol, pureza > 99 % por UV a/a, recuperación: 87 %). MS (m/z) 166 (M+H⁺).

Etapa 3: A una solución de (E)-3-(6-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ol (2,09 g, 12,7 mmol) en DCM seco (25 ml), se añadió MnO₂ (16,55 g, 190,5 mmol), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el sólido por filtración (lavando con DCM), y el filtrado se evaporó a sequedad para dar (E)-3-(6-metoxipiridin-3-il)acrilaldehído (1,9 g, 11,64 mmol, pureza: >99 % por UV a/a, recuperación: 92 %). MS (m/z) 164 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 13
(E)-4-(3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo



Etapa 1: A 4-formilbenzonitrilo (1g, 7,63 mmol) en CH₃CN seco (8 ml) se añadió (carbetoximetil)trifenilfosforano (2,9 g, 8,39 mmol) y se agitó la reacción a 40 °C durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para obtener 3,9 g de material crudo. Se purificó el crudo por Biotage System Flash (SNAP100, de Cy 100 % a Cy/EtOAc 7/3), se recogieron las fracciones para dar 1,64 g (107 %) del compuesto deseado. MS (m/z) 202 (M+H⁺).

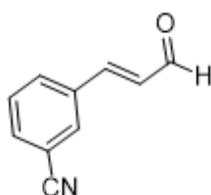
Etapa 2: Se disolvió (2E)-3-(4-cianofenil)prop-2-enoato de etilo (1,6 g, 7,95 mmol) en 15 ml de tolueno seco, y se enfrió la solución a -78 °C. Se añadió gota a gota solución DIBAL (1 M en tolueno, 22,3 ml, 22,26 mmol) durante 40 minutos, y se agitó la reacción a esta temperatura durante 1,5 h. Se templó la reacción a -30/20°C y se sofocó con EtOAc (5 ml) y tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (sal de Rochelle) (30 ml), seguido por agitación vigorosa durante 30 minutos. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío para dar 612 mg como una mezcla de alcohol y el correspondiente aldehído. Se purificó la mezcla por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 9/1 a 0/1) para dar el producto como una mezcla (419 mg, 2,63 mmol, 33 %). MS (m/z) 163 (aldehído) y 160 (nitrilo) (M+H⁺).

Etapa 3: A una solución de la mezcla anterior (419 mg, 2,6 mmol) en NMP (6 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (269 mg, 3,9 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h y después a 110 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 8/2 a 2/8) para dar el alcohol deseado (238 mg, 1,5 mmol, pureza: 73

% por UV a/a, recuperación: 57 %). MS (m/z) 160 (M+H⁺).

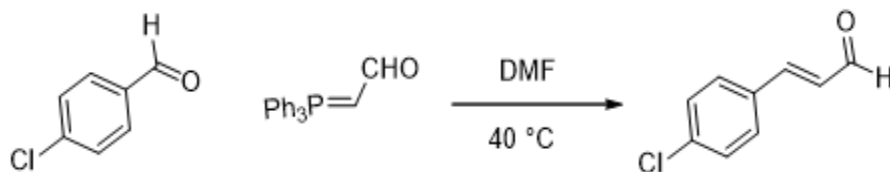
Etapa 4: A una solución de alcohol (238 mg, 1,5 mmol) en DCM seco (10 mL), se añadió MnO₂ (1,95 g, 22,5 mmol), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el sólido por filtración (lavando con DCM), y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (193 mg, pureza: 92 % por UV a/a, recuperación 82 %).

Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



10

Preparación 14
(E)-3-(4-clorofenil)acrilaldehido



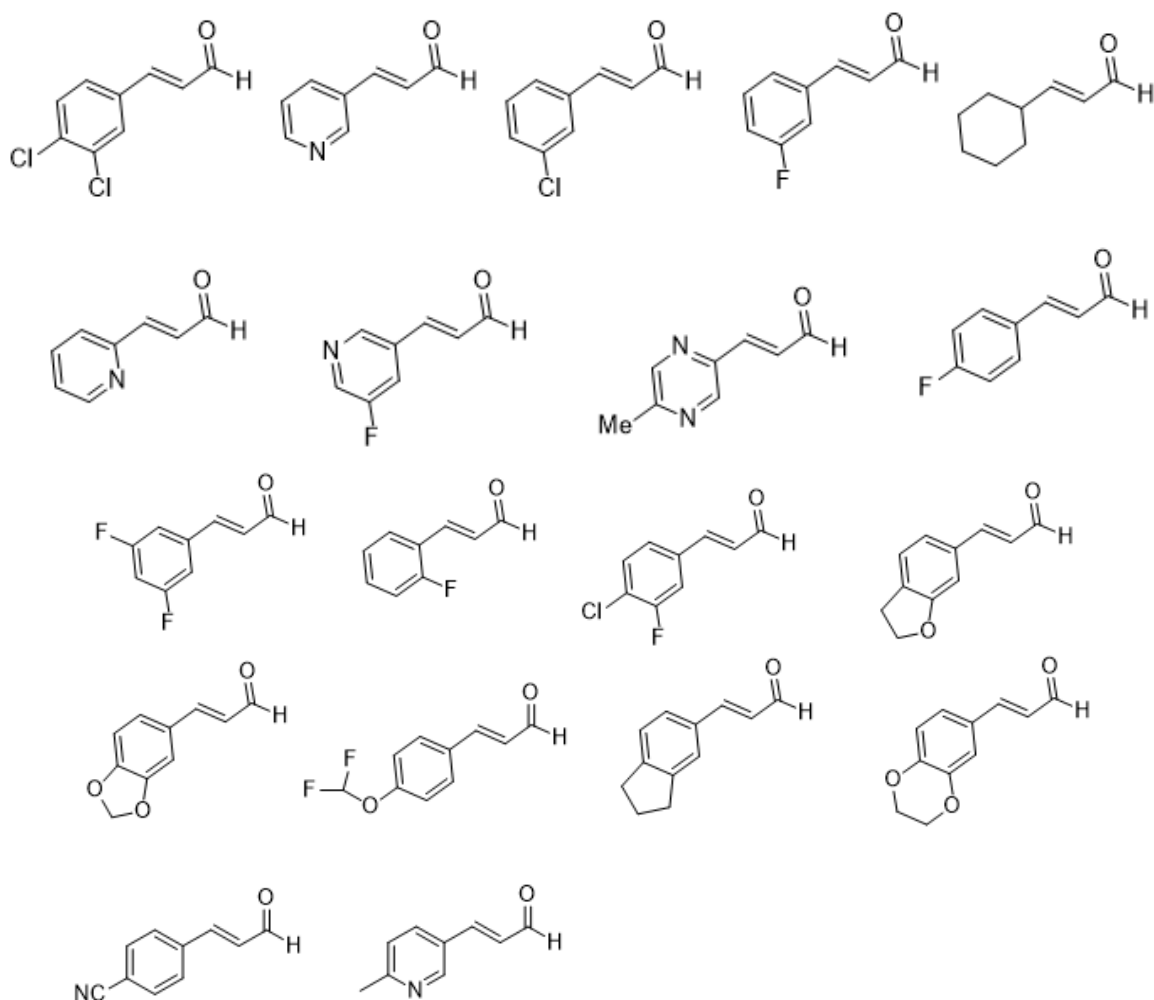
15

Se disolvió trifenilfosforiliden-acetaldehído (1,08 g, 3,55 mmol) en 2,5 ml de DMF seca y se añadió 4-clorobenzaldehído (0,5 g, 3,55 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La UPLC demostró una reacción incompleta, y se calentó la mezcla de reacción a 40 °C durante 8 h y después se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Aunque todavía era incompleta por UPLC, se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó en una solución fría de NaHCO₃ al 5 % (25 ml x4). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo (1,2 g) se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación adicional. MS (m/z) 167 (M+H⁺).

20

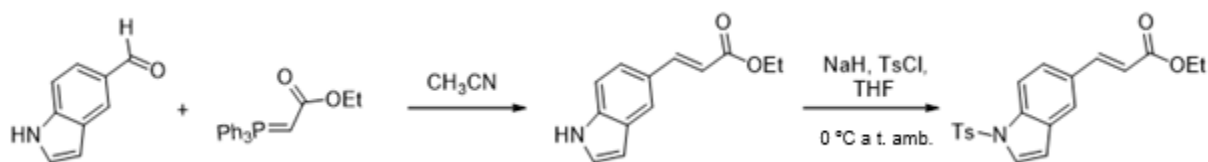
Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente. Se pueden utilizar THF, 2-MeTHF y tolueno en lugar de DMF. La temperatura se puede aumentar hasta 80 °C.

25



Preparación 15

(E)-3-(1-tosil-1H-indol-5-yl)acrilato de etilo

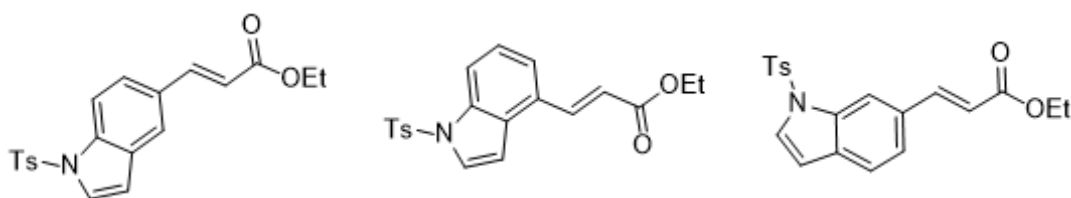


Etapa 1: A una solución de 1H-indol-5-carbaldehído (1,5 g, 8,96 mmol) en CH₃CN seco (15 ml) se añadió (carbetoximetil)trifenilfosforano (3,43 g, 9,85 mmol), y se agitó la reacción a 40 °C durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ (5 %). Se separaron las fases, y la capa orgánica se concentró a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 95/5 a 7/3) para dar el éster deseado (2,16 g, 10,03

mmol, pureza: 95 % mezcla de isómeros, recuperación: 97 %) como un sólido blanco. MS (m/z) 216 (M+H⁺).

Etapa 2: A una suspensión de NaH (481 mg, 12,04 mmol) en THF (30 ml), se añadió éster (2,16 g, 10,03 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,87 g, 15,05 mmol) en porciones a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La UPLC demostró la presencia de producto y material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió NaH adicional (80 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y después se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (382 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El día después la UPLC todavía demostró la presencia de material de partida. Se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió NaH (80 mg) después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron solución saturada de NH₄Cl y salmuera a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida (sílice, Cy/EtOAc de 1/0 a 8/2) para dar el compuesto del título (3,279 g, 8,88 mmol, pureza 97 % por UV a/a, recuperación: 88 %) como una espuma rosa. MS (m/z) 370 (M+H⁺).

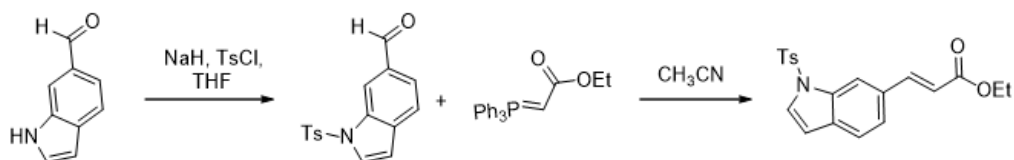
Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



20

Preparación 16

(E)-3-(1-tosil-1H-indol-6-il)acrilato de etilo



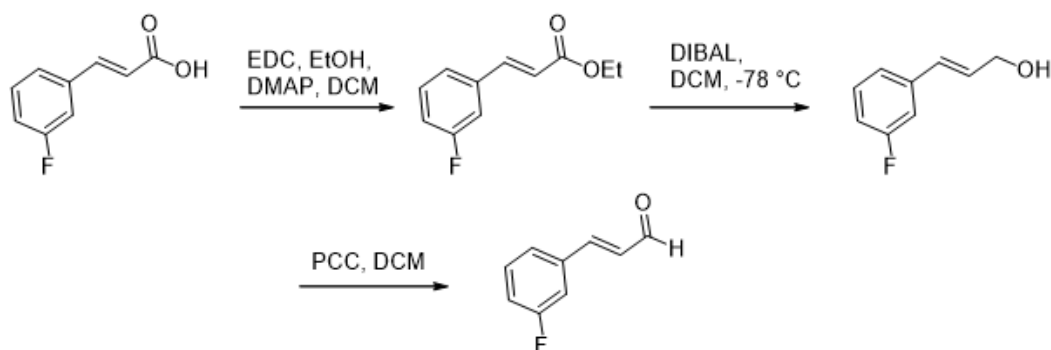
25

Etapa 1: A una suspensión de NaH (620 mg, 15,5 mmol) en THF (25ml) se añadió 1H-indol-6-carbaldehído (1,5 g, 10,33 mmol) a temperatura ambiente. Después agitar a temperatura

ambiente durante 20 min, se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,95 g, 15,5 mmol) a la mezcla y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La UPLC demostró la presencia de producto y material de partida. Se añadió a la mezcla solución saturada de NH_4Cl y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar 5,47 g de producto crudo que se purificó por Biotage Sp1 System (SNAP340, de Cy 100 % a Cy/EtOAc 8/2), para dar 1,48 g (48 %) de aldehído tosilado. MS (m/z) 300 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: A 1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-indol-6-carbaldehído (1,46 g, 4,91 mmol) en CH_3CN seco (16 ml) se añadió (carbetoximetilen)trifenilfosforano (1,88 g, 5,4 mmol) y se agitó la reacción a 40 °C durante 2 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO_3 (5 %), el disolvente orgánico se eliminó a vacío para obtener 2,8 g de material crudo que se purificó por el sistema Biotage Sp4 (SNAP100, de Cy 100 % a Cy/EtOAc 8/2), para dar 1,26 (69 %) del compuesto del título. MS (m/z) 370 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 17 (E)-3-(3-fluorofenil)acrilaldehído



Etapa 1: A una solución de ácido (E)-3-(3-fluorofenil)acrílico (2,88 g, 17,33 mmol) en DCM (1 mL) se añadió EDC (3,49 g, 18,20 mmol) y DMAP (0,212 g, 1,733 mmol). Se agitó la reacción durante 15 minutos y después se añadió etanol (10,12 mL, 173 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se concentró entonces la reacción y se recogió en DCM y se lavó con HCl 1 N, agua, bicarbonato de sodio saturado y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y después se concentró para dar 3,06 g de material crudo. La muestra se utiliza para la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,60-7,71 (m, 1H), 7,55 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J=8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 6,71 (d, $J=16,2$ Hz, 1H),

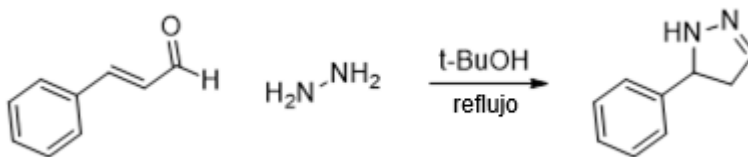
4,20 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H)

Etapa 2: Una solución de (E)-3-(3-fluorofenil)acrilato de etilo (3,06 g, 15,76 mmol) en DCM (2 mL de DCM/mmol de éster) se trató lentamente por adición gota a gota de DIBAL-H (33,1 mL, 33,1 mmol) en DCM a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 °C y después se sofocó con NaOH al 10 % y se dejó templar a temperatura ambiente con el tiempo. La reacción se agitó durante la noche para permitir que el NaOH rompa el DIBAL residual. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 1 N, y salmuera. Se secó después la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y después se concentró para dar 1,81 g de material crudo. El residuo se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,36 (td, J=7,8, 6,3 Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 6,53-6,61 (m, 1H), 6,42-6,51 (m, 1H), 4,94 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H)

Etapa 3: A una solución de (E)-3-(3-fluorofenil)prop-2-en-1-ol (1,81 g, 11,89 mmol) en DCM (24 mL) se añadieron 8 gramos de Celita seguido por PCC (3,85 g, 17,84 mmol). Se hizo seguimiento de la reacción por LC/Ms. Una vez que la reacción fue completa se filtró la mezcla y se concentró. El aceite pardo se purificó por purificación en fase normal en EtOAc al 10 % y hexano hasta 60 %. Se recogieron las fracciones puras y se concentraron para proporcionar 1,12 g del compuesto del título (63 %). La NMR es concordante con la estructura. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,69 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 7,67 (dt, J=10,23, 1,96 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,51 (td, J=7,89, 5,94 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 1 H) 6,94 (dd, J=16,04, 7,71 Hz, 1 H).

Preparación 18

5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol

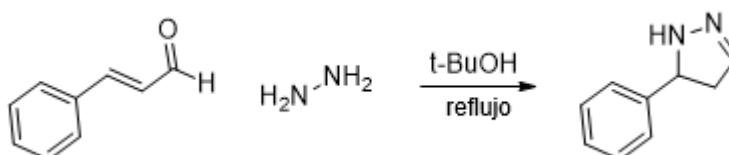


Se calentó hidrazina (6,84 mL, 190 mmol) a reflujo. Se añadió gota a gota una solución de cinamaldehído (10 g, 76 mmol) en *terc*-butanol (20 mL) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó entonces el material crudo con DCM y se lavó con agua. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-fenil-

4,5-dihidro-1H-pirazol (9,4 g, 64,3 mmol, 85 % de rendimiento) de un aceite amarillo. El producto pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (m/z) 147 (M+H⁺).

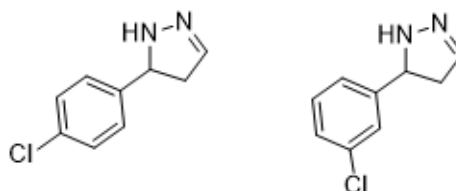
Preparación 19

5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol



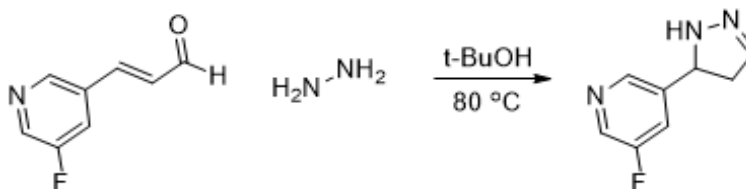
Se calentó hidrazina (6,84 mL, 190 mmol) a reflujo. Se añadió gota a gota una solución de cinamaldehído (10 g, 76 mmol) en *terc*-butanol (20 mL) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó entonces el material
 10 crudo con DCM y se lavó con agua. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (9,4 g, 64,3 mmol, 85 % de rendimiento) de un aceite amarillo. El producto pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (m/z) 147 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los
 15 ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 20

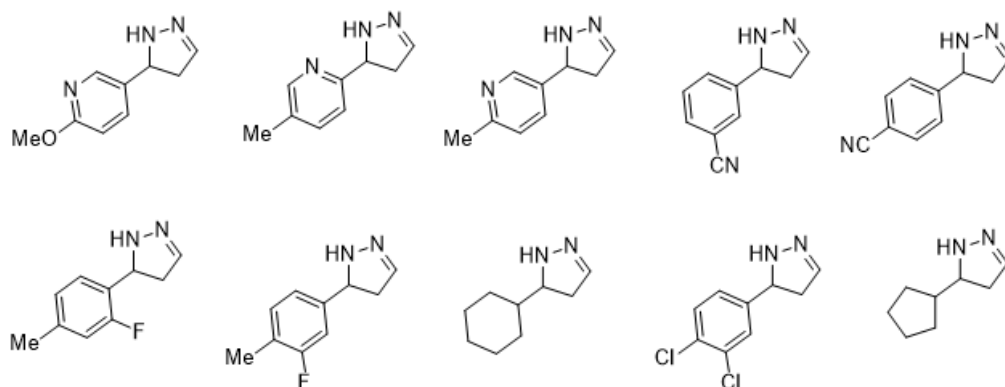
3-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-5-fluoropiridina

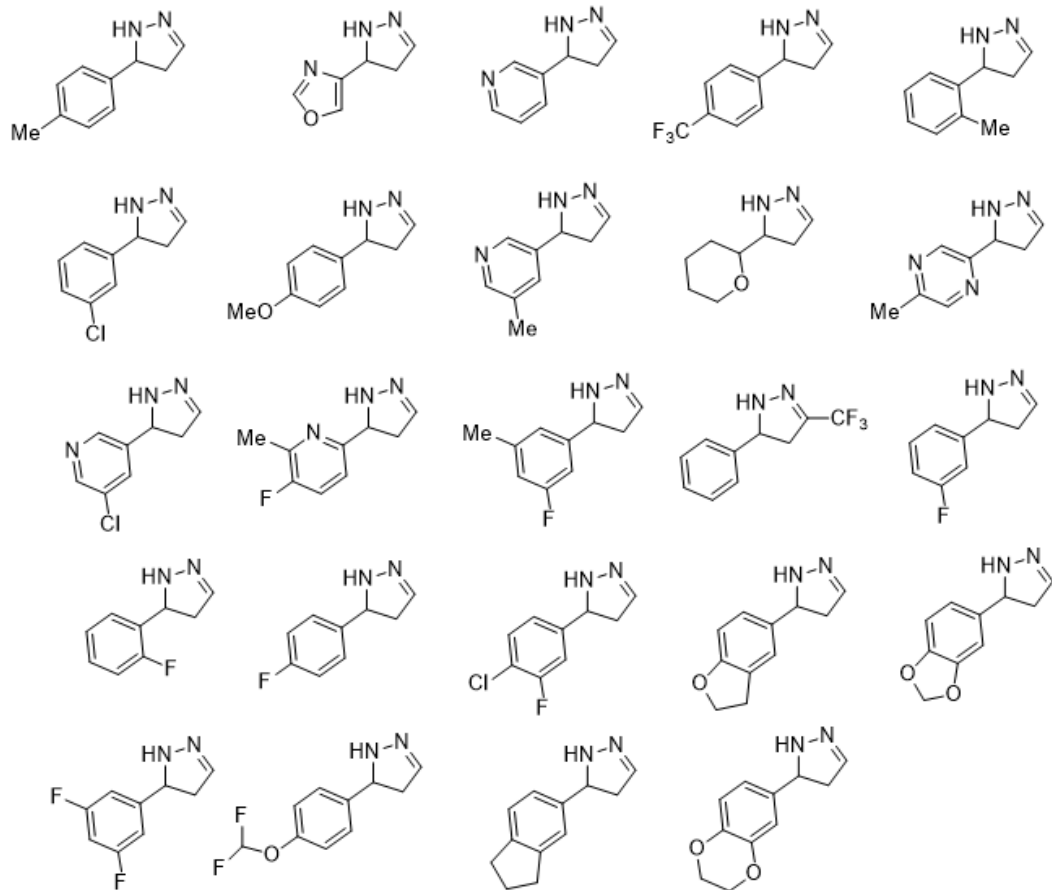


Se añadió hidrazina monohidrato (65 % p/p en agua, 2,46 mL, 33,1 mmol) a una solución de 3-(5-fluoropiridin-3-il)prop-2-enal (1 g, 6,62 mmol) en *terc*-butanol (25 ml). La solución de

reacción se calentó a 80°C durante la noche y después se eliminó el disolvente a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (Gel de sílice; AcOEt 100 % a AcOEt/MeOH 97/3) como eluyente) para obtener 3-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-5-fluoropiridina como un aceite anaranjado (0,800 g, 73,2 % de recuperación) como un aceite anaranjado. MS (m/z) 156 (M+H⁺).

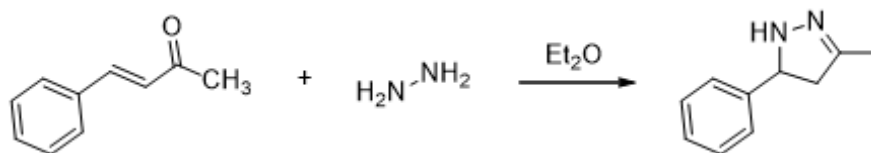
- 5 Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente con temperaturas de reacción entre 80-95 °C. En algunos casos el etanol sustituyó al *terc*-butanol. En algunos casos la mezcla de reacción cruda fue sometida a reparto entre un disolvente orgánico, tal como DCM, y agua; la fase orgánica se secó y se concentró y el producto crudo aislado se utilizó
- 10 en la siguiente etapa sin purificación adicional.





Preparación 21

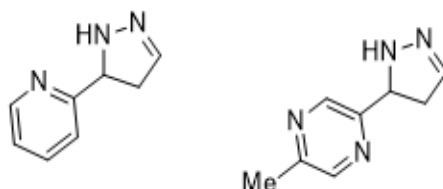
3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol



Se disolvió hidrazina hidrato (2,6 mL, 82,2 mmol) en Et₂O (15 mL) y se enfrió la solución a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona (1 g, 6,85 mmol) disuelta en Et₂O (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h, durante cuyo tiempo la mezcla de reacción se templó hasta temperatura ambiente. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se sometió a reparto entre DCM (100 mL) y agua (100 mL), se separó la fase acuosa y se lavó con DCM adicional (100 mL), las fracciones orgánicas reunidas se concentraron entonces a

vacío para dar un aceite amarillo, 1,153 g. MS (m/z) 147 (M+H⁺) 161,1.

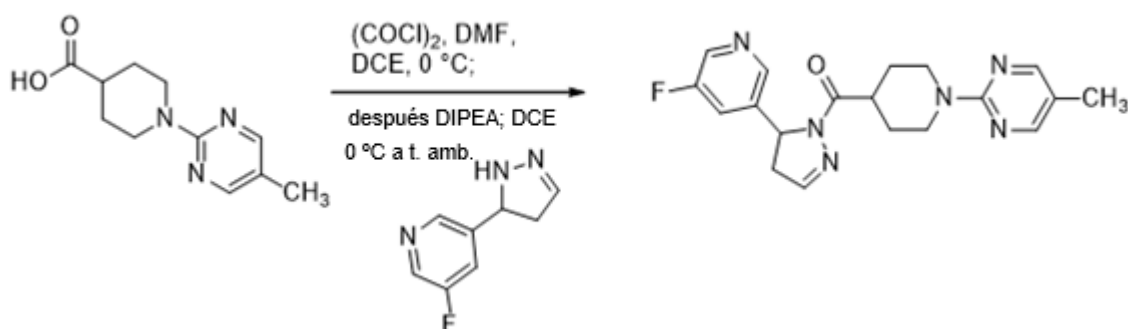
Los siguientes intermedios utilizados para la preparación de los compuestos del título de los ejemplos se sintetizaron utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.



5

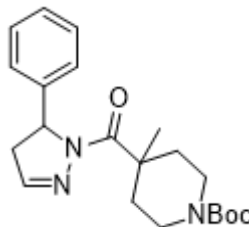
Ejemplo 1

(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona



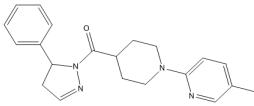
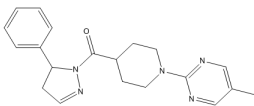
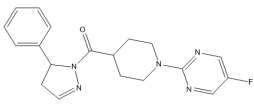
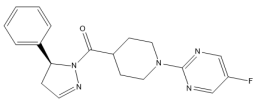
- 10 A una solución de cloruro de oxalilo en DCE seco (1 ml), se añadió una gota de DMF a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, y se añadió una solución de ácido 1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidina-4-carboxílico (135 mg, 0,52 mmol) en DCE seco (2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 45 minutos y entonces se añadieron gota a gota a 0 °C una solución de 3-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-5-fluoropiridina (86 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 1,56 mmol) en DCE seco (2 ml).
- 15 Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se concentró la solución y se sometió a purificación en fase inversa (2x) para dar el compuesto del título (21 mg, 0,057 mmol, pureza: 99 % por UV a/a, recuperación: 11 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,28 (t, J=1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,46 (dt, J=9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,40 (dd, J=12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=13,1, 2,8 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J=19,0, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,29-3,39 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,84 (ddd, J=18,9, 5,3, 1,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,69-1,88 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 2H), MS (m/z) 369 (M+H⁺),
- 20

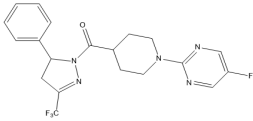
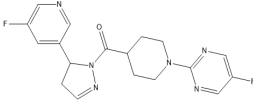
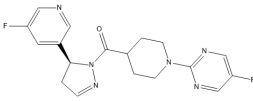
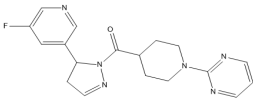
El siguiente intermedio se sintetizó de una manera análoga:

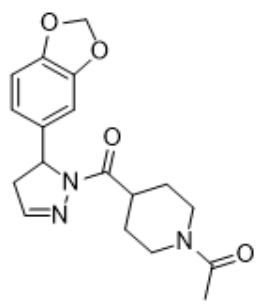


Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga. Los compuestos se aislaron como racematos. En los ejemplos seleccionados, se realizó la separación por HPLC quiral para aislar el único enantiómero activo, como se indica por la estructura. La configuración absoluta del enantiómero activo fue asignada como (S) en cada caso, en base a la asignación de (S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona como el enantiómero activo como se describe en el Ejemplo 13. Método de preparación: columna Quiralcel OD-H 30 mm x 25 cm; EtOH al 30 %/Heptano, caudal = 30 mL/min, longitud de onda 215 nm.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC, tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
2	(1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,07 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J=9,2, 8,3, 3,2 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 6,87 (dd, J=9,3, 3,3 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,68-1,90 (m, 2H), 1,41-1,62 (m, 2H)	353
3	(S)-(1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 9,3, 8,3, 3,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 9,3, 3,4 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 18,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), LC Método 3: 1,00 min	353

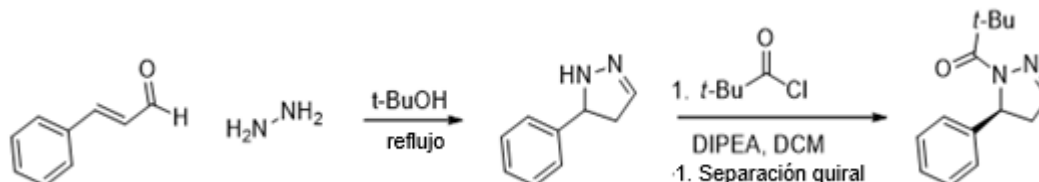
4	(1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,90-7,94 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,30 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,63-1,88 (m, 2H), 1,41-1,60 (m, 2H)	349
5	(1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,20 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 5,30 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,4 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,30-3,41 (m, 1H), 2,94 (tdd, J=12,7, 7,6, 2,7 Hz, 2H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,67-1,89 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H)	350
6	(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,43 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,7, 4,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,6 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,29-3,42 (m, 1H), 3,00 (tdd, J=12,7, 7,7, 2,8 Hz, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,88 (d, J=11,1 Hz, 1H), 1,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,35-1,56 (m, 2H)	354
7	(S)-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,42 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 5,30 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,36 (tt, J=11,5, 3,8Hz, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 2H), 2,67 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,8Hz, 1H), 1,91 – 1,70 (m, 2H), 1,56 – 1,37 (m, 2H), LC Método 3: 1,15 min	354

8	(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,34 - 8,50 (m, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 5,63 (dd, J=12,3, 5,3 Hz, 1 H) 4,45 - 4,63 (m, 2 H) 3,82 (ddd, J=18,7, 12,5, 1,8 Hz, 1 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 2,85 - 2,99 (m, 1 H), 1,87 (d, J=11,1 Hz, 1 H) 1,77 (d, J=11,3 Hz, 1 H), 1,31 - 1,61 (m, 2 H) LC Método 2: 1,34 min	422
9	(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J=0,8 Hz, 2H), 8,28 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,40 (dd, J=12,1, 5,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J=10,6 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,84 (ddd, J=19,1, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 1,71-1,91 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H)	373
10	(S)-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,47 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,41 (dd, J=11,9, 5,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,52 (dd, J=18,8, 12,1 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,84 (dd, J=19,0, 4,2 Hz, 1H), 1,87 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,76 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,45 (m, 2H) LC Método 3: 0,94 min	373
11	(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J=4,8 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,46 (dt, J=9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,59 (t, J=4,8 Hz, 1H), 5,40 (dd, J=12,0, 5,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J=19,1, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,83 (ddd, J=19,0, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,70-1,92 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 2H)	355

12	1-(4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,21 (s, 1H), 6,84 (d, J=8 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,22 (dd, J=12, 4,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (d, J= 13,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=18,5, 11,9 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,55-1,25 (m, 2H) LC Método 1: 1,85 min	344
----	---	---	--	-----

Ejemplo 13

(S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona



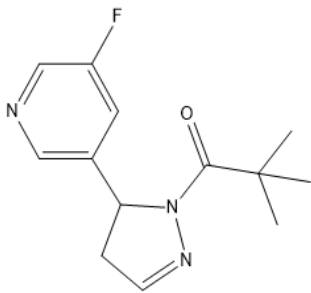
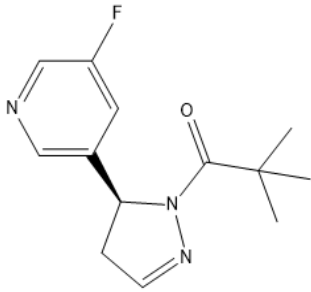
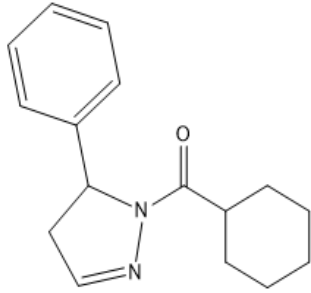
5 Etapa 1: Se calentó a reflujo hidrazina (6,84 mL, 190 mmol). Se añadió gota a gota una solución de cinamaldehído (10 g, 76 mmol) en *t*-BuOH (20 mL) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó entonces el material crudo con DCM y se lavó con agua. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (9,4 g, 64,3 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (*m/z*) 147 (*M*+*H*⁺).

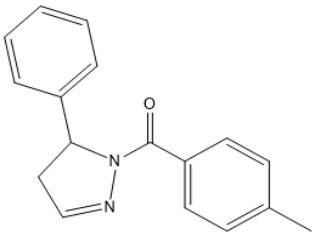
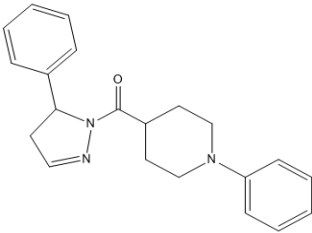
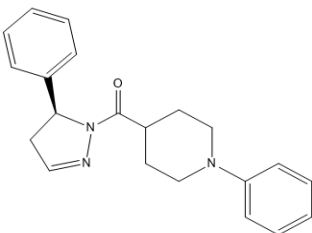
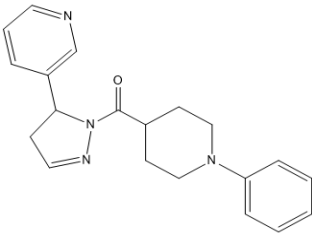
15 Etapa 2: A una solución de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (150 mg, 1,026 mmol) en DCM (3 mL) se añadió DIPEA (0,376 mL, 2,155 mmol) seguido por cloruro de pivaloilo (0,153 mL, 1,129 mmol). La reacción fue muy exotérmica. Después de 15 minutos se realizó LC/MS y se demostró que era incompleta. Se concentró la reacción y se recogió después en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para obtener el racemato puro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (s, 9 H), 2,55 (ddd, J=18,7, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,37 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,6 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 2 H), 7,18 (t, J=1,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), MS (*m/z*) 231 (*M*+*H*⁺),

20 Se separaron los enantiómeros por cromatografía quiral en HPLC de fase inversa (columna IC, EtOH:Heptano 10:90) para obtener 75 mg (30 %) de (S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona. Las configuraciones absolutas de los enantiómeros (R) y (S) se

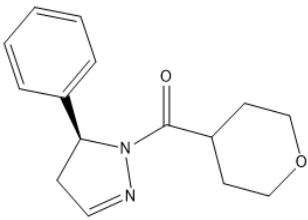
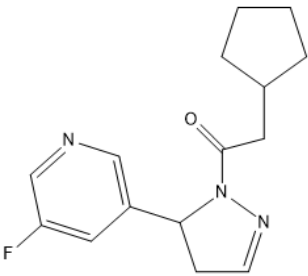
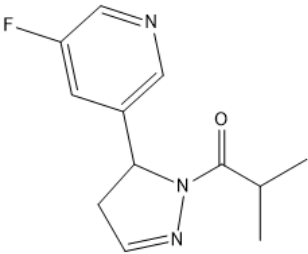
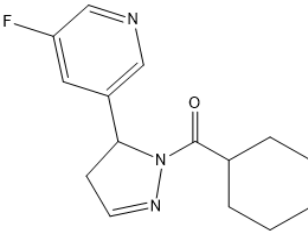
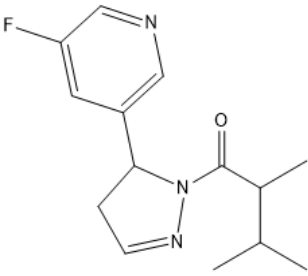
determinaron por análisis VCD *ab initio*. MS (m/z) 231 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28-7,36 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J=18,8, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H),

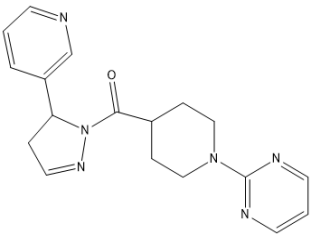
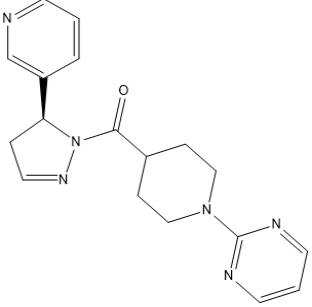
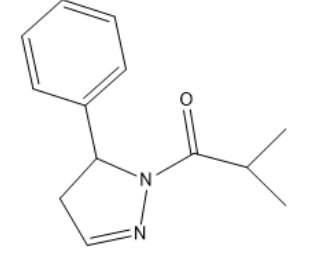
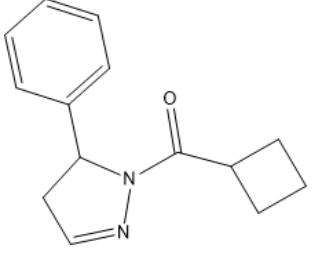
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga utilizando t-BuOH o EtOH como disolvente en la etapa 1 y DCM o DMSO como disolvente en la etapa 2 junto con DIPEA o TEA como la amina base. Los compuestos se aislaron como racematos. En ejemplos seleccionados, se realizó la separación por HPLC quiral, como en el ejemplo anterior, para aislar el único enantiómero activo, como se indica por la estructura. La configuración absoluta del enantiómero activo fue asignada como (S) en cada caso, en base a la asignación de (S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona como el enantiómero activo como se ha descrito anteriormente. Se utilizó DIPEA unida a polímero en el ejemplo 68 (véase tabla).

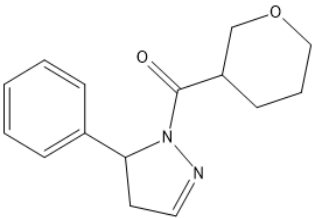
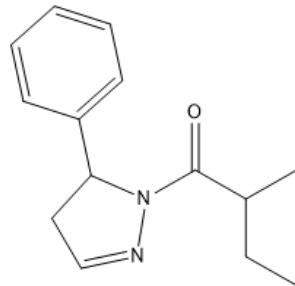
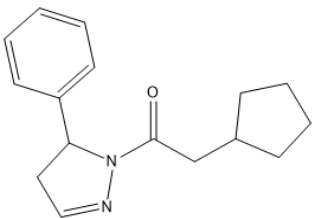
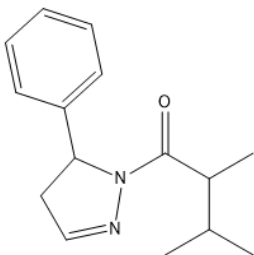
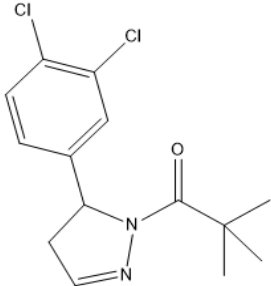
Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
14	1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,25 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,40 (dt, J=9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,41 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,26-3,47 (m, 1H), 2,73 (ddd, J=18,9, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	250
15	(S)-1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (br, s, 1H), 8,26 (br, s, 1H), 7,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,41 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=18,6, 12,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=18,9, 3,5 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	250
16	ciclohexil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,29-7,38 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,19 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J=11,0, 7,6, 3,5 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,57-1,89 (m, 5H), 1,07-1,44 (m, 5H)	257

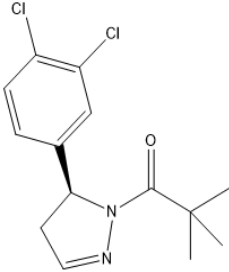
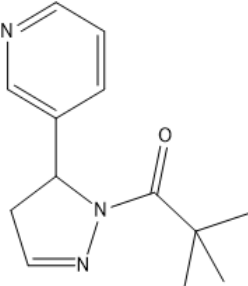
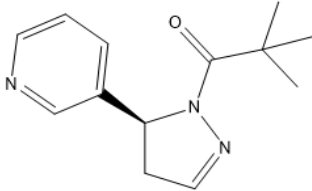
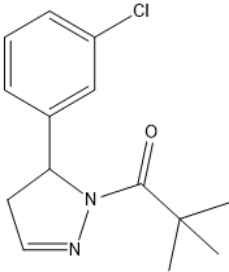
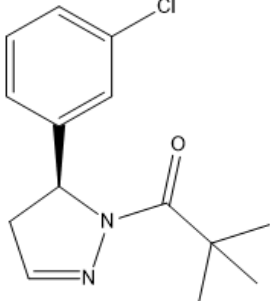
17	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(p-tolil)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,70 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 6H), 5,55 (dd, J=11,8, 5,3 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J=18,9, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J=18,9, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H)	265
18	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-fenil-piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32-7,38 (m, 2H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,77 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J=12,5 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,4 Hz, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 3H), 1,76-1,96 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 2H)	334
19	(S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-fenilpiperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,33 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,75 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,49 (ddd, J = 18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 1,90 (d, J = 12,0 Hz), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), LC Método 3: 1,23 min	334
20	(1-fenilpiperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,38-8,51 (m, 2H), 7,53 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,95 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,76 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J=12,3 Hz, 2H), 3,54 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 3,24 (ddt, J=11,6, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 2,67-2,85 (m, 3H), 1,53-1,96 (m, 4H)	335

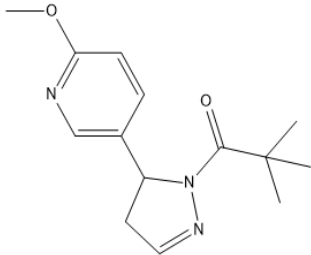
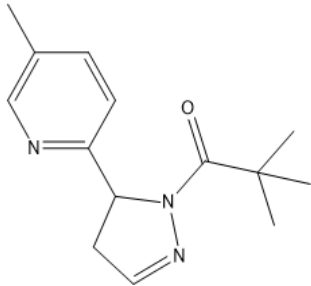
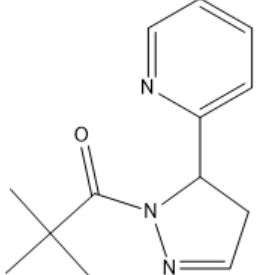
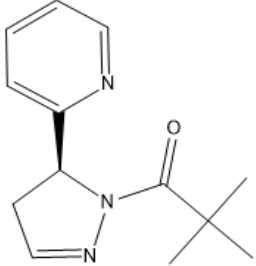
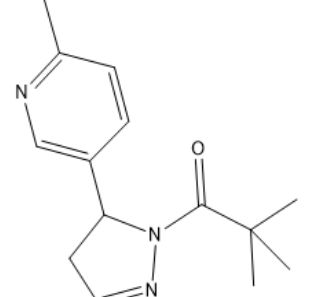
21	ciclohexil(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,36-8,50 (m, 2H), 7,50 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J=11,1, 7,9, 3,4 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,59-1,85 (m, 5H), 1,09-1,42 (m, 5H)	258
22	ciclopentil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,38 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,19 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,41-3,55 (m, 2H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,49-1,96 (m, 8H)	243
23	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(<i>m</i> -tolil) metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,52-7,58 (m, 2H), 7,22-7,42 (m, 8H), 5,55 (dd, J=11,7, 5,2 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J=18,9, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J=18,9, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H)	265
24	(1H-indol-2-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,49 (br, s., 1H), 7,69 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,07 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,63 (dd, J=11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,2 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J=18,8, 4,5, 1,6 Hz, 1H)	290
25	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il) metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,31-7,37 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,89 (dt, J=11,2, 3,3 Hz, 2H), 3,26-3,56 (m, 4H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 1,48-1,78 (m, 4H)	259

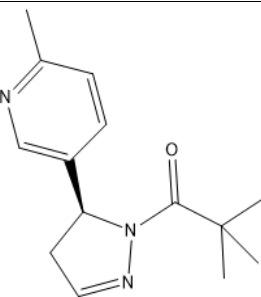
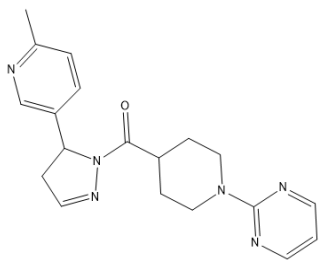
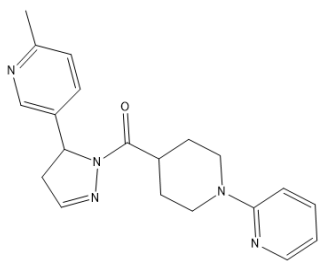
26	(S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 5,30 (dd, J =11,7, 4,6Hz, 1H), 3,86 (td, J =11,0, 3,4Hz, 2H), 3,47 (ddd, J =18,9, 11,9, 1,5Hz, 1H), 3,41 – 3,24 (m, 3H), 2,66 (ddd, J =18,8, 4,6, 1,7Hz, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 3H), LC Método 3: 0,82 min	259
27	2-ciclopentil-1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanona		^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8,30-8,49 (m, 2H), 7,24 (dt, J =9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 5,47 (dd, J =12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J =18,7, 12,2, 1,5 Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,34 (dt, J =15,5, 7,8 Hz, 1H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,50-1,74 (m, 4H), 1,14-1,35 (m, 2H)	276
28	1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (d, J =2,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47 (dt, J =9,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,41 (dd, J =12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J =19,0, 12,1, 1,4 Hz, 1H), 3,24-3,37 (m, 1H), 2,85 (ddd, J =19,0, 5,3, 1,6 Hz, 1H), 1,06 (dd, J =10,5, 6,8 Hz, 6H)	236
29	ciclohexil(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (d, J =2,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45 (dt, J =9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,41 (dd, J =12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J =19,0, 12,1, 1,4 Hz, 1H), 2,99-3,12 (m, 1H), 2,83 (ddd, J =19,0, 5,3, 1,6 Hz, 1H), 1,57-1,87 (m, 5H), 1,10-1,42 (m, 5H)	276
30	1-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,3-dimetilbutan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,50 (d, J =2,9 Hz, 1H), 8,29-8,37 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 5,37-5,50 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 1H), 0,96-1,06 (m, 3H), 0,89 (dd, J =9,9, 6,8 Hz, 4H), 0,81 (t, J =6,4 Hz, 2H)	264

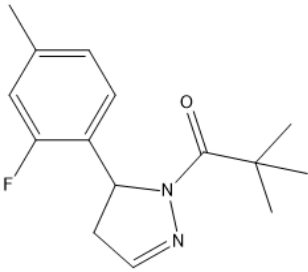
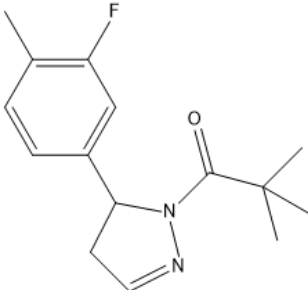
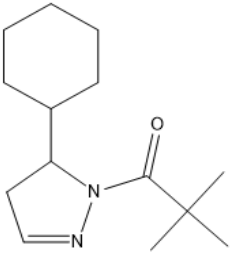
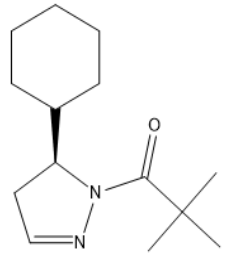
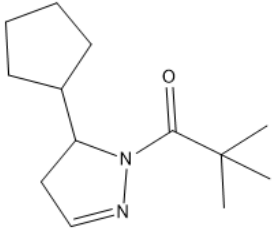
31	(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=4,8 Hz, 2H), 7,52 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,6, 4,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J=4,7 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 4,61-4,73 (m, 2H), 3,54 (ddd, J=19,0, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 2,93-3,06 (m, 2H), 2,80 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,73-1,92 (m, 2H), 1,36-1,57 (m, 2H)	337
32	(S)-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,37-8,49 (m, 2H), 8,33 (d, J=4,5 Hz, 2H), 7,50 (dt, J=7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J=1,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J=4,7 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 4,57-4,69 (m, 2H), 3,52 (ddd, J=19,0, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,26-3,42 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,78 (ddd, J=19,0, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 1,68-1,92 (m, 2H), 1,32-1,55 (m, 2H)	337
33	2-metil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,38 (m, 2H), 7,17-7,29 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,7 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,26-3,39 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 1,06 (dd, J=15,3, 7,0 Hz, 6H)	217
34	ciclobutil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,39 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,76 (quin, J=8,5 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J=18,9, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 2,04-2,22 (m, 4H), 1,87-2,02 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 1H)	229

35	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il) metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,37 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,12 (ddd, J=6,9, 3,0, 2,0 Hz, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 3,86-4,01 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,50 (ddt, J=18,9, 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 3H), 2,69 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 1,82-2,03 (m, 1H), 1,51-1,71 (m, 3H)	259
36	2-metil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,31-7,38 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,37-5,45 (m, 1H), 3,44 (ddd, J=18,7, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,30 (dq, J=10,9, 7,0 Hz, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 1,76 (dtd, J=13,5, 7,4, 3,6 Hz, 1H), 1,48 (td, J=14,5, 7,2 Hz, 1H), 1,12-1,21 (m, 3H), 0,85-0,98 (m, 3H)	
37	2-ciclopentil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,38 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,22 (dt, J=15,3, 7,7 Hz, 1H), 1,39-1,79 (m, 6H), 1,09-1,24 (m, 2H)	257
38	2,3-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,30-7,37 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,09-7,21 (m, 3H), 5,35 (dd, J=11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,43-3,57 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 1,75-1,92 (m, 1H), 0,95-1,03 (m, 3H), 0,77-0,94 (m, 6H)	245
39	1-(5-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J=18,9, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	299/ 301/ 303

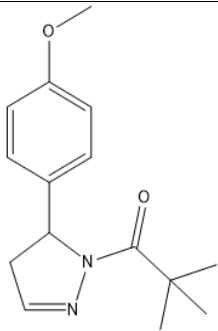
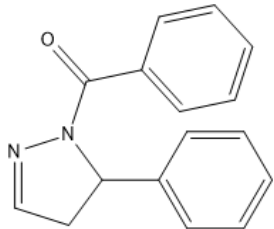
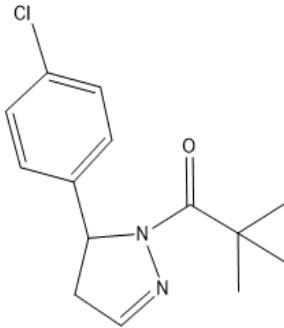
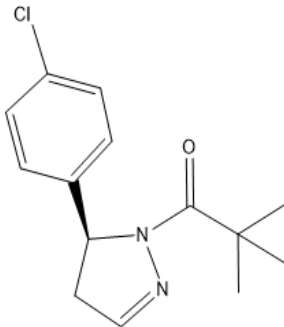
40	(S)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,63 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	299/ 301/ 303
41	2,2-dimetil-1-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,52 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,97 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H)	232
42	(S)-2,2-dimetil-1-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,45 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=12,0, 4,9 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	232
43	1-(5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetil propan-1-ona		LC Método 2: 1,16 min	265/ 267
44	(S)-1-(5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetil propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,9 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H)	265/ 267

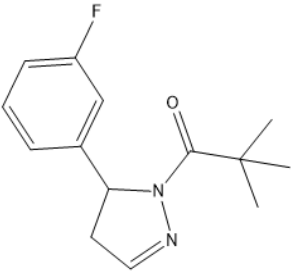
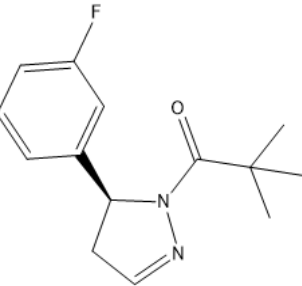
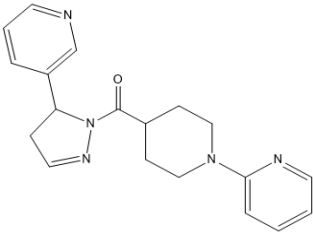
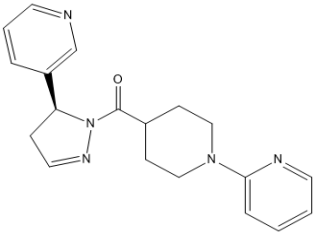
45	1-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,94 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=8,6$, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J=12,0$, 4,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,42 (m, 1H), 2,64 (ddd, $J=18,9$, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H)	262
46	2,2-dimetil-1-(5-(5-metilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29-8,34 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,17 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J=12,0$, 4,9 Hz, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,72 (ddd, $J=18,6$, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,23 (s, 9H)	246
47	2,2-dimetil-1-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,60 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,29 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=1,5$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J=12,0$, 5,4 Hz, 1H), 3,39 (ddd, $J=18,8$, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,81 (ddd, $J=18,7$, 5,3, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	232
48	(S)-2,2-dimetil-1-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (m, 1H), 7,74 (td, $J=7,6$, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J=7,6$, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 5,35 (dd, $J=12,1$, 5,1 Hz, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,74 (ddd, $J=18,7$, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	232
49	2,2-dimetil-1-(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		LC Método 2: 0,54 min	246

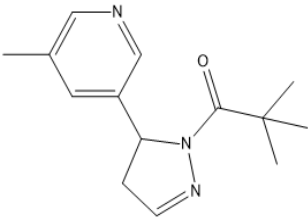
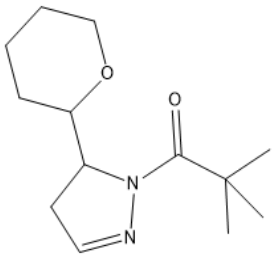
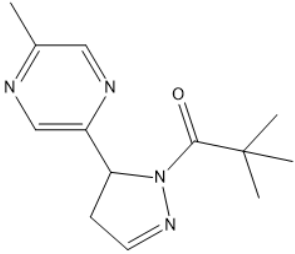
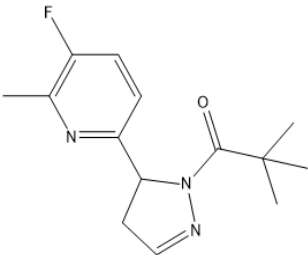
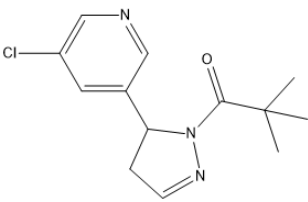
50	(S)-2,2-dimetil-1-(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,22 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 2,63 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)	246
51	(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,34 (d, J=4,1 Hz, 3 H), 8,25 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,59 (br, s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,32 (dd, J=11,5, 4,1 Hz, 1 H), 4,61 - 4,72 (m, 2 H), 3,50 (dd, J=18,8, 11,9 Hz, 1 H), 2,89 - 3,11 (m, 2 H), 2,75 (dd, J=18,9, 3,8 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,83 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 1,75 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 1,33 - 1,57 (m, 2 H) LC Método 2: 0,39 min	351
52	(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,25 (s, 1 H) 8,09 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,59 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1 H), 4,30 (d, J=12,1 Hz, 2 H), 3,50 (dd, J=18,8, 11,9 Hz, 1 H), 2,80-2,98 (m, 2 H), 2,75 (dd, J=18,9, 4,7 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,82 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 1,78-1,28 (m, 2 H) LC Método 2: 0,17 min	350

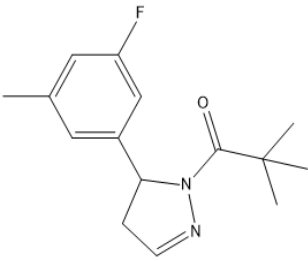
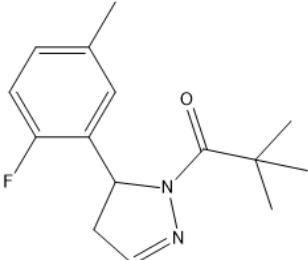
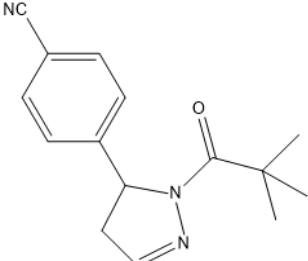
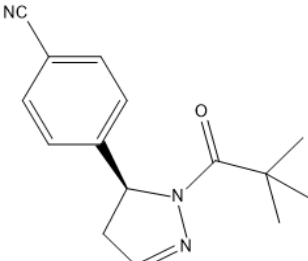
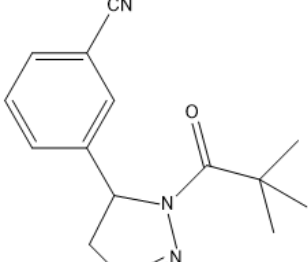
53	1-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,20 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,92-7,03 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 1H), 5,42 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J=18,7, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)	263
54	1-(5-(3-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,15-7,26 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 5,29 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 2,57 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 2,19 (d, J=1,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H)	263
55	1-(5-ciclohexil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		LC Método 2: 1,26 min	237
56	(S)-1-(5-ciclohexil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,05 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,45 (d, J=12,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,03-1,21 (m, 4H), 0,89-1,02 (m, 1H), 0,75-0,87 (m, 1H)	237
57	1-(5-ciclopentil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,07 (s, 1H), 4,47 (dt, J=11,4, 4,5 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J=18,8, 11,2, 1,5 Hz, 1H), 2,43-2,60 (m, 1H), 1,31-1,65 (m, 6H), 1,20-1,27 (m, 9H), 0,96-1,19 (m, 3H)	223

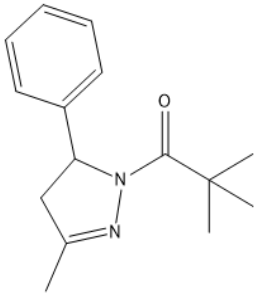
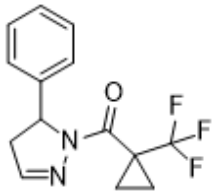
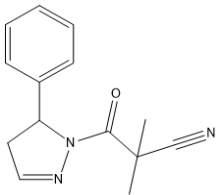
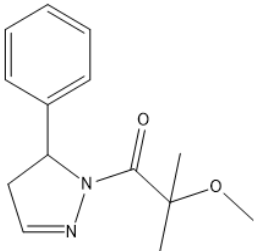
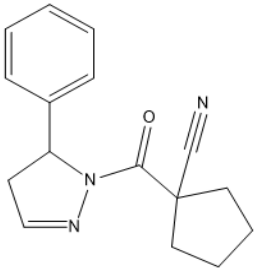
58	2,2-dimetil-1-(5-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,17 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 5,27 (dd, $J=11,9$, 4,5 Hz, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	245
59	2,2-dimetil-1-(5-(oxazol-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,19 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 5,36 (dd, $J=11,7$, 4,7 Hz, 1H), 3,23 (ddd, $J=18,5$, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,84 (ddd, $J=18,5$, 4,6, 1,9 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H)	222
60	2,2-dimetil-1-(5-(o-tolil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,07-7,20 (m, 1H), 6,79 (dd, $J=5,3$, 3,8 Hz, 1H), 5,43 (dd, $J=11,9$, 4,8 Hz, 1H), 3,43 (ddd, $J=18,7$, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 2,44 (ddd, $J=18,7$, 4,8, 2,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 9H)	245
61	2,2-dimetil-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,61 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,45 (dd, $J=11,9$, 4,5 Hz, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 1,3 (s, 9H)	299
62	(S)-2,2-dimetil-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (dd, $J=12,1$, 4,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, $J=18,6$, 12,0 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)	299

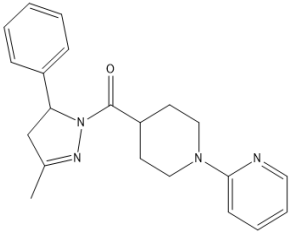
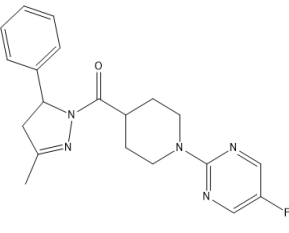
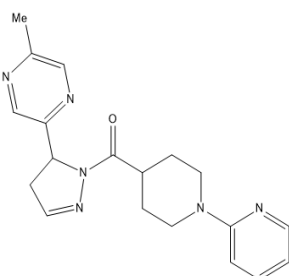
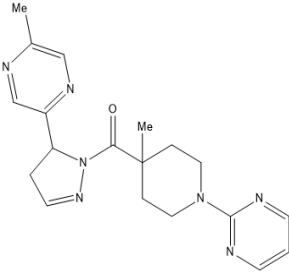
63	1-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,17 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,82-6,90 (m, 2H), 5,26 (dd, $J=11,7, 4,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27-3,41 (m, 1H), 2,46-2,59 (m, 1H), 1,24 (s, 9H)	261
64	fenil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetate		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 - 2,83 (m, 1 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 5,54 (dd, $J=11,9, 5,1$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,55 (m, 9 H), 7,71 - 7,83 (m, 2 H)	251
65	1-(5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 2,56 (ddd, $J=19,0, 4,8, 1,8$ Hz, 1 H), 3,37 (ddd, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Hz, 1 H), 5,31 (dd, $J=11,9, 4,6$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H)	265/ 267
66	(S)-1-(5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 2,56 (ddd, $J=18,9, 4,6, 1,8$ Hz, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 5,31 (dd, $J=11,9, 4,6$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H)	265/ 267

67	1-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona 2,2,2-trifluoroacetate		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 2,59 (ddd, $J=18,9, 4,7, 1,9$ Hz, 1 H), 3,38 (ddd, $J=18,8, 12,0, 1,5$ Hz, 1 H), 5,34 (dd, $J=12,0, 4,7$ Hz, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H)	249
68	(S)-1-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona 2,2,2-trifluoroacetate		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 2,59 (ddd, $J=18,9, 4,7, 1,9$ Hz, 1 H), 3,38 (ddd, $J=18,8, 12,0, 1,5$ Hz, 1 H), 5,34 (dd, $J=12,0, 4,7$ Hz, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H)	249
69	(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,37-8,53 (m, 2H), 8,07-8,14 (m, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,37 (dd, $J=7,7, 4,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,55-6,65 (m, 1H), 5,38 (dd, $J=12,1, 5,0$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J=12,9$ Hz, 2H), 3,54 (ddd, $J=18,9, 12,1, 1,5$ Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 1H), 2,90 (tdd, $J=12,7, 5,7, 2,9$ Hz, 2H), 2,80 (ddd, $J=19,0, 4,9, 1,8$ Hz, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,39-1,65 (m, 2H)	336
70	(S)-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,45 (dd, $J=4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 6,81 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,35 (dd, $J=12,0, 4,9$ Hz, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 3,51 (ddd, $J=19,0, 12,0, 1,6$ Hz, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,77 (ddd, $J=19,0, 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 2H) LC Método 3: 0,85 min	336

71	2,2-dimetil-1-(5-(5-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J=11,9$, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (ddd, $J=18,9$, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 2,64 (ddd, $J=18,8$, 4,8, 1,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	246
72	2,2-dimetil-1-(5-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,10 (t, $J=1,6$ Hz, 0,25H), 7,03 (t, $J=1,6$ Hz, 0,75H), 4,44 (ddd, $J=9,1$, 7,1, 4,5 Hz, 0,25H), 4,21 (ddd, $J=9,7$, 7,0, 2,3 Hz, 0,75H), 3,68-3,90 (m, 2H), 3,17-3,38 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,30-1,51 (m, 4H), 0,95-1,28 (m, 10H)	239
73	2,2-dimetil-1-(5-(5-metilpirazin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,45 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J=12,1$, 5,3 Hz, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 2,80 (ddd, $J=18,7$, 5,4, 1,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,21 (s, 9H)	247
74	1-(5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (dd, $J=9,3$, 8,6 Hz, 1H), 7,17 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J=8,3$, 3,8 Hz, 1H), 5,34 (dd, $J=12,0$, 4,9 Hz, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 2,70 (ddd, $J=18,7$, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 2,39 (d, $J=3,0$ Hz, 3H), 1,25 (s, 9H)	264
75	1-(5-(5-cloropiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,52 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,38 (dd, $J=12,1$, 5,1 Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J=18,9$, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,74 (ddd, $J=18,9$, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H)	266/ 268

76	1-(5-(3-fluoro-5-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,18 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,64 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=11,9$, 4,5 Hz, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 2,57 (ddd, $J=18,8$, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)	263
77	1-(5-(2-fluoro-5-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,21 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 6,78 (dd, $J=7,3$, 1,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, $J=12,1$, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (ddd, $J=18,7$, 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,58 (ddd, $J=18,8$, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)	263
78	4-(1-pivaloil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm $\square$ 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,21 (t, $J=1,64$ Hz, 1 H) 5,39 (dd, $J=12,13$, 5,05 Hz, 1 H) 3,41 (ddd, $J=18,95$, 12,13, 1,52 Hz, 1 H) 2,59 (ddd, $J=18,88$, 4,99, 1,89 Hz, 1 H) 1,26 (s, 9 H)	256
79	(S)-4-(1-pivaloil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J=12,1$, 5,0Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), LC Método 3: 1,06 min	256
80	3-(1-pivaloil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm $\square$ 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 7,42 (dt, $J=8,27$, 1,29 Hz, 1 H) 7,22 (t, $J=1,64$ Hz, 1 H) 5,37 (dd, $J=12,00$, 4,93 Hz, 1 H) 3,40 (ddd, $J=18,95$, 12,00, 1,64 Hz, 1 H) 2,64 (ddd, $J=18,95$, 4,93, 1,89 Hz, 1 H) 1,25 (s, 9 H)	256

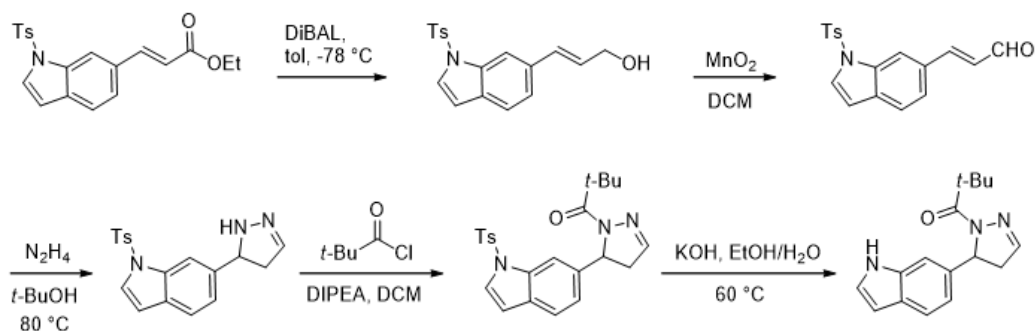
81	2,2-dimetil-1-(3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 2,49 - 2,58 (m, 1 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 5,43 (dd, $J=11,8, 4,6$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 3 H)	245
82	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,33 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,35 (dd, $J=11, 4,7$ Hz, 1H), 3,48 (ddd, $J=18,8, 11,6, 1,5$ Hz, 1H), 2,67 (ddd, $J=18,9, 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 1,31 (m, 4H) LC Método 1: 2,47 min	283
83	2,2-dimetil-3-oxo-3-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, $J= 7,2$ Hz, 2H), 5,38 (dd, $J= 11,7, 4,5$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 3H) LC Método 1: 2,24 min	242
84	2-metoxi-2-metil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,35 (dd, $J=11,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,41 (dd, 18,7, 11,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H) LC Método 1: 2,05 min	247
85	1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopentanocarbonitrilo		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,40 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,37 (dd, $J=11,8, 4,5$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J=18,9, 11,8$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=19,1, 1,3$ Hz, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,71 (m, 4H) LC Método 1: 2,46 min	268

86	(3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (d, <i>J</i>=4,2 Hz, 2 H), 7,51 (t, <i>J</i>=7,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 3 H), 7,15 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 2 H), 6,72 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1 H), 6,52 - 6,67 (m, 1 H), 5,43 (dd, <i>J</i>=11,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,30 (d, <i>J</i>=13,0 Hz, 2 H), 3,21 - 3,47 (m, 2 H), 2,95 - 3,17 (m, 2 H), 2,70 (dd, <i>J</i>=18,1, 4,4 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,96 - 2,06 (m, 1 H), 1,68 - 1,96 (m, 3 H), LC Método 3: 0,57 min	349
87	(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,42 (s, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,11 (d, <i>J</i>=7,4 Hz, 2 H), 5,35 (dd, <i>J</i>=11,8, 4,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, <i>J</i>=12,9 Hz, 2 H), 3,47 (dd, <i>J</i>=18,4, 11,8 Hz, 1 H), 3,18 (br, s, 1 H), 2,89 - 3,12 (m, 2 H), 2,62 (dd, <i>J</i>=18,4, 4,4 Hz, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,87 (d, <i>J</i>=12,4 Hz, 1 H), 1,73 (d, <i>J</i>=12,1 Hz, 1 H), 1,35 - 1,57 (m, 2 H), LC Método 2: 1,15 min	368
88	(5-(5-metilpirazin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,33 - 8,52 (m, 2 H), 7,98 - 8,13 (m, 1 H), 7,49 (ddd, <i>J</i>=8,7, 6,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,80 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H), 6,51 - 6,64 (m, 1 H), 5,41 (dd, <i>J</i>=12,0, 5,4 Hz, 1 H), 4,27 (t, <i>J</i>=13,6 Hz, 2 H), 3,44 (ddd, <i>J</i>=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1 H), 3,28 (tt, <i>J</i>=11,5, 3,9 Hz, 1 H), 2,77 - 3,03 (m, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,75 (d, <i>J</i>=11,1 Hz, 2 H), 1,32 - 1,61 (m, 2 H), LC Método 2: 0,39 min	351
89	(4-metil-1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-(5-metilpirazin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) □ ppm 8,45 (d, <i>J</i>=3,6 Hz, 2 H), 8,31 (d, <i>J</i>=4,7 Hz, 2 H), 6,56 (t, <i>J</i>=4,67 Hz, 1 H), 5,48 (dd, <i>J</i>=11,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,08 (td, <i>J</i>=9,1, 4,9 Hz, 2 H), 3,13 - 3,28 (m, 1 H), 2,82 (dd, <i>J</i>=18,7, 5,2 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,32 (d, <i>J</i>=13,2 Hz, 1 H), 2,20 (d, <i>J</i>=13,7 Hz, 1 H), 1,35 - 1,53 (m, 2 H), 1,31	366

			(s, 3 H), 1,24 (s, 2 H), LC Método 2: 0,76 min	
--	--	--	---	--

Ejemplo 90

1-(5-(1H-indol-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



Etapa 1: Se disolvió (2E)-3-{1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-indol-6-il}prop-2-enoato de etilo (3,08 g, 8,34 mmol) en 20 ml de tolueno seco y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota a la solución, solución DIBAL 1 M en tolueno (23,4 ml, 23,35 mmol) durante 40 minutos, y se agitó la reacción a esta temperatura durante 1 h. Se templó la reacción a -30/20 °C y se sofocó con EtOAc (6 ml) y tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (sales de Rochelle) (50 ml), seguido por agitación vigorosa durante 30 minutos. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío para dar 2,6 g (95 %) del alcohol deseado. MS (m/z) 310 (M-OH)⁺.

Etapa 2: A una solución de (2E)-3-{1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-indol-6-il}prop-2-en-1-ol (2,6 g, 7,94 mmol) en 25 ml de DCM seco, se añadió MnO₂ (13,8 g, 158,83 mmol) y se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla y se separó el disolvente a vacío para dar 2,36 g (91 %) del aldehído deseado. MS (m/z) 326 (M+H⁺).

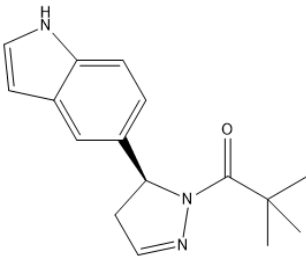
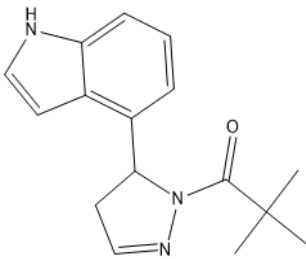
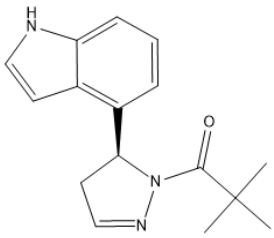
Etapa 3: A una solución en agitación de (2E)-3-{1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-indol-6-il}

il)prop-2-enal (2,36 g, 7,25 mmol) en t-BuOH (20 mL), se añadió hidrazina (65 % en agua, 2,7 mL, 36,26 mmol). Se dejó la reacción en agitación a 80 °C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se diluyó el crudo con DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución al 5 %). Las capas orgánicas se evaporaron y se purificaron por Biotage Sp1 System (SNAP340, de Cy/EtOAc 8/2 a 1/1) para dar 1,89 g (77 %) del producto deseado. MS (m/z) 340 (M+H⁺).

Etapa 4: A 6-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-indol (0,67 g, 1,86 mmol) en DCM seco (5 mL) a 0 °C, se añadió DIPEA (0,454 mL, 2,6 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,251 mL, 2,04 mmol). Se agitó la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente y después se lavó con HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se concentró. El material crudo se purificó por Biotage Sp1 System (SNAP50, de Cy 100 % a Cy/EtOAc 70/30) para dar 540 mg (69 %) del compuesto deseado. MS (m/z) 424 (M+H⁺).

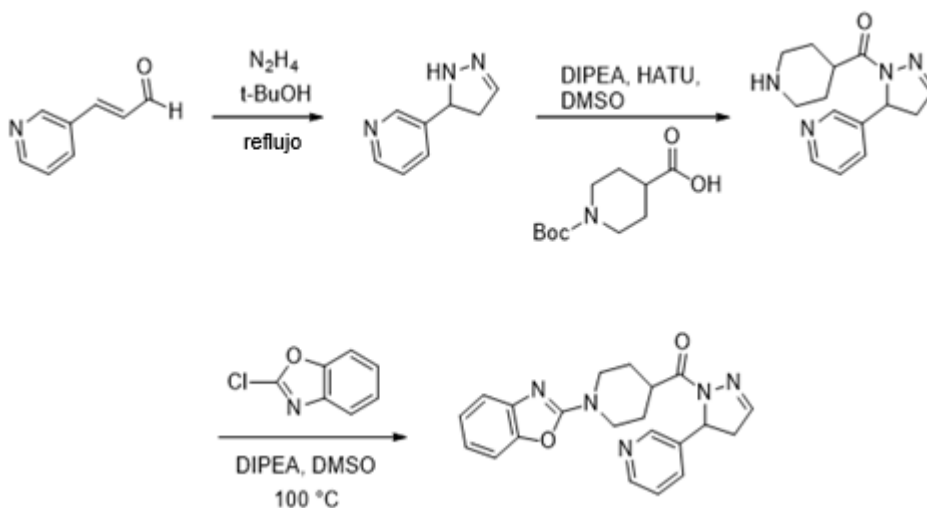
Etapa 5: A 2,2-dimetil-1-(5-{1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-indol-6-il}-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (0,303 g, 0,72 mmol), en EtOH seco (4 mL) y agua (2 mL), se añadió KOH (0,803 mL, 14,31 mmol). Se agitó la reacción a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadieron a la mezcla de reacción hielo-agua y HCl 1 N, y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para dar 309 mg de 1(5-(1H-indol-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona, que se sometió a LC/MS preparativa para obtener el compuesto del título, 58,4 mg (30 %) del compuesto del título. MS (m/z) 270 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,02 (br, s, 1 H) 7,46 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H) 7,20 (t, J=1,52 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,75 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 6,31 - 6,41 (m, 1 H) 5,39 (dd, J=11,87, 4,29 Hz, 1 H) 3,40 (ddd, J=18,82, 11,87, 1,64 Hz, 1 H) 2,60 (ddd, J=18,76, 4,36, 1,89 Hz, 1 H) 1,15 - 1,35 (m, 9 H),

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga. LiOH reemplazó a KOH en el Ejemplo 92.

Ej.	Nombre	Estructura	^1H NMR	MS (M+H) $^+$
91	(S)-1-(5-(1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,04 (br, s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,37 (br, s, 1H), 5,37 (dd, J=11,7, 4,2 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 2,60 (dt, J=18,7, 2,1 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H)	270
92	1-(5-(1H-indol-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,16 (br, s, 1H), 7,34 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,65 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,36 (dt, J=2,0, 1,0 Hz, 1H), 5,61 (dd, J=12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J=18,8, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H)	270
93	(S)-1-(5-(1H-indol-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,16 (br, s, 1H), 7,34 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,36 (br, s, 1H), 5,61 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J=18,7, 12,1 Hz, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 1,27 (s, 9H)	

Ejemplo 94

(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona



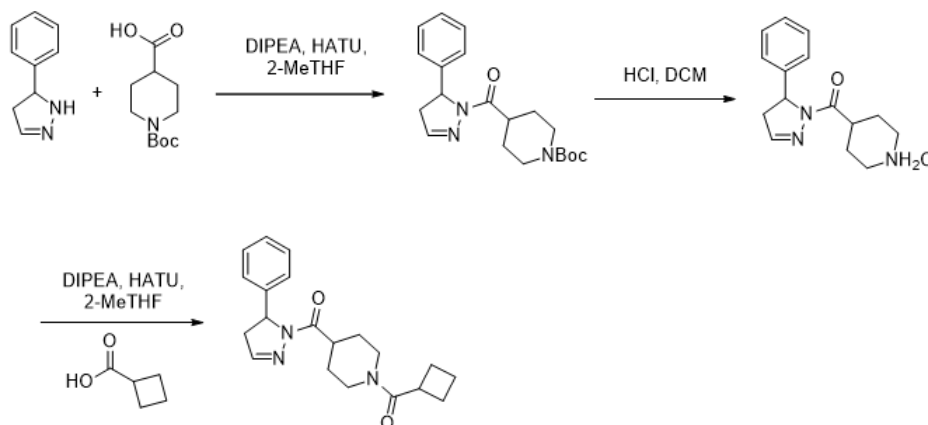
Etapa 1: Se calentó hidrazina a reflujo en un matraz de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la solución a reflujo, (E)-3-(piridin-3-il)acrilaldehído (2 g, 15,02 mmol) en *tert*-butanol (20 mL). Se calentó la mezcla durante la noche. Al día siguiente se concentró la reacción y se purificó por HPLC de fase normal. Condiciones utilizadas: MeOH al 10 % en DCM / DCM con un gradiente de 20 % a 80 % a lo largo de 10 minutos. Se concentraron las fracciones puras para obtener 1,08 g (49 %) del producto deseado. MS (m/z) 148 (M+H⁺).

Etapa 2: A una solución de 3-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)piridina (0,3 g, 2,038 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió DIPEA (0,712 mL, 4,08 mmol) seguido por ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (0,467 g, 2,04 mmol). Se agitó la mezcla y después se añadió HATU (1,163 g, 3,06 mmol). La reacción se puso amarilla y entonces se agitó durante la noche a 25 °C. Al día siguiente la LCMS demostró el producto. Esta mezcla de reacción se inyectó inmediatamente en un sistema de HPLC preparativa y se purificó en condiciones ácidas. Las fracciones puras se concentraron con ligero calor y una corriente de nitrógeno. El grupo Boc se escindió en estas condiciones y se pasó a la siguiente reacción. MS (m/z) 259 (M+H⁺).

Etapa 3: A una solución de piperidin-4-il(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona (500 mg, 1,936 mmol) en DMSO (1 mL) se añadió 2-clorobenzo[d]oxazol (297 mg, 1,94 mmol). Se calentó la reacción a 100 °C durante 20 minutos. La LCMS indicó el producto. El material crudo se purificó en condiciones ácidas donde se recogieron las fracciones puras y se concentraron para dar 75 mg (8 %) del compuesto del título. MS (m/z) 376 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 1,79 - 1,98 (m, 2 H), 2,83 - 2,94 (m, 1 H), 3,18 - 3,41 (m, 3 H), 3,55 (ddd, J=19,1, 12,1, 1,6 Hz, 1 H), 4,09 - 4,19 (m, 2 H), 5,42 - 5,54 (m, 1 H), 6,97 - 7,19 (m, 3 H), 7,24 - 7,44 (m, 4 H), 7,65 - 7,80 (m, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H),

Ejemplo 95

(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona



5

Etapa 1: A una solución de Boc-Inp-OH (5,18 g, 22,57 mmol) en 2-MeTHF (50 mL) se añadieron DIPEA (7,17 mL, 41,0 mmol), HATU (10,92 g, 28,7 mmol) y después 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (3 g, 20,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó con H₂O y NaHCO₃ saturado. La

10 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía [sílice, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1) 100/0 a 30/70]. Se trituró el residuo en éter dietílico para obtener 4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 12,59 mmol, pureza: >95 % por LCMS recuperación: 61 %) como un polvo blanco. LCMS (m/z) 302 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,68 min, método 1 20V.

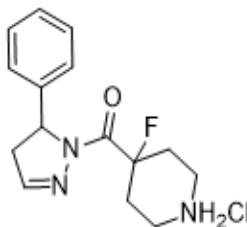
15 Etapa 2: A una solución de 4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16,7 g, 46,7 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió HCl 3 M en CPME (62,3 mL, 187 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con éter diisopropílico. Se secó el sólido a alto vacío a 45 °C para obtener (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, hidrocloreuro

20 (13 g, 44,2 mmol, pureza: >95 % por LCMS, recuperación: 95 %) como un polvo crema. LCMS (m/z) 258 (M+H⁺) correspondiente a la amina libre, tiempo de retención: 1,00 min, método 1 20V.

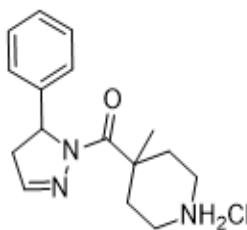
Etapa 3: A una solución de ácido ciclobutanocarboxílico (0,096 mL, 1,021 mmol) en 2-MeTHF (5 mL) se añadieron DIPEA (0,357 mL, 2,042 mmol), HATU (388 mg, 1,021 mmol) y después (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, hidrocloreuro (200 mg, 0,681

mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc y se lavó con H₂O, HCl 0,5 M y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía [sílice, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1) 100/0 a 50/50 para dar el producto puro esperado como una goma. Por trituración en éter diisopropílico se obtuvo la (1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona (95 mg, 0,280 mmol, pureza: >95 % por LCMS, recuperación: 41 % de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (m/z) 340 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,26 min, método 1 20V, ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ ppm 7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (t, J= 1,6 Hz, 1H), 5,37 (dd, J= 11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,2 (br s, 1H), 3,44 (ddd, J= 18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,33 (tt, J=11,2, 3,8 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,91 (br s, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 5H), 1,65 (m, 2H),

El siguiente intermedio se sintetizó de una manera análoga:

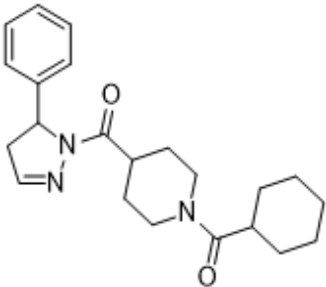
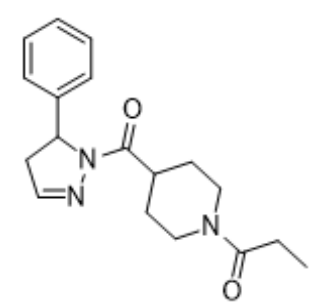
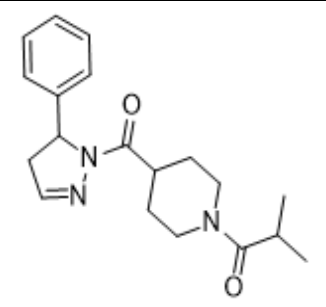
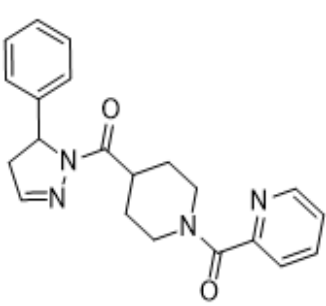


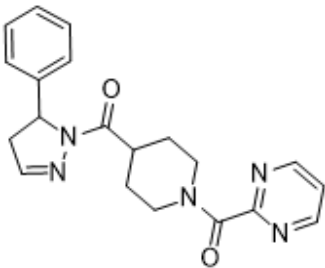
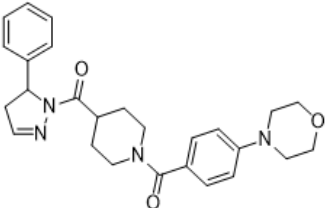
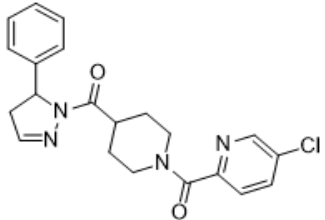
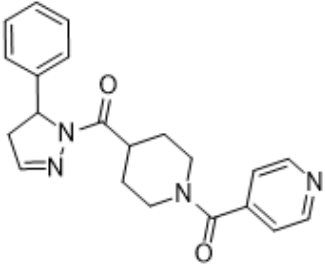
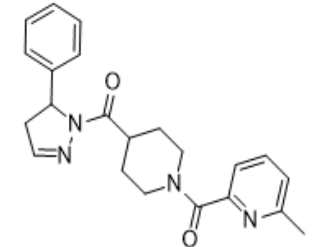
La segunda etapa se aplicó para la síntesis de este intermedio:

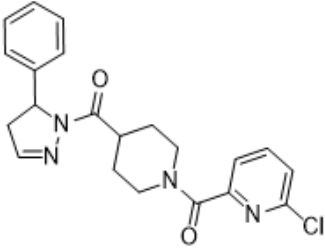
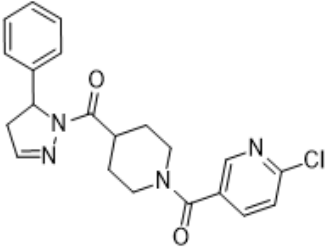
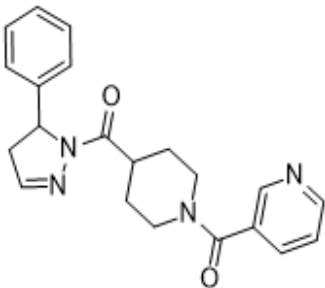
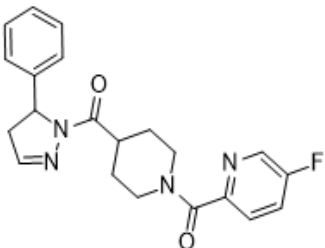
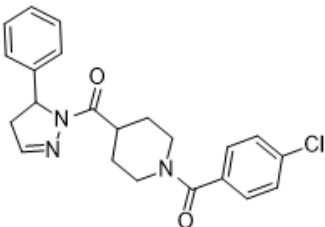


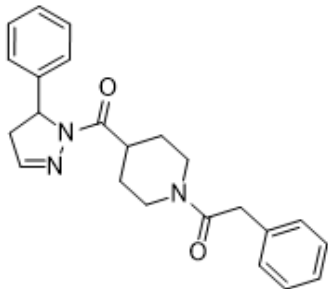
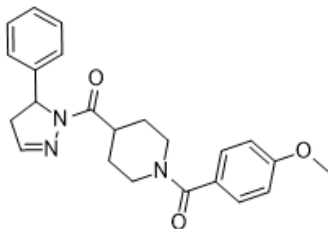
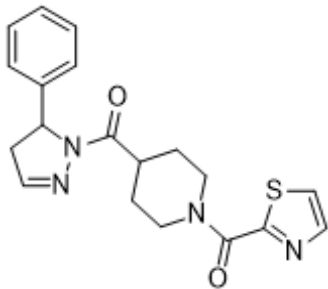
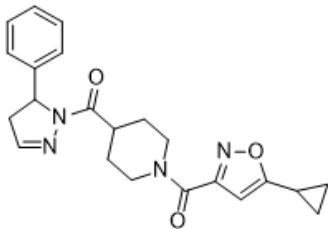
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga. 2-MeTHF puede sustituir a DCM, THF y DMF. HATU puede sustituir a T3P.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC: tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
-----	--------	------------	--	-----------------------

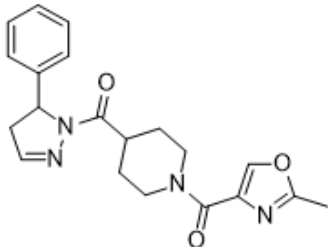
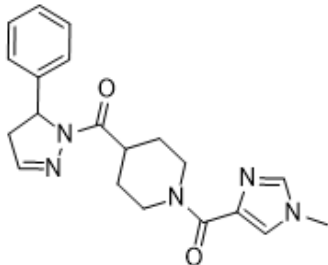
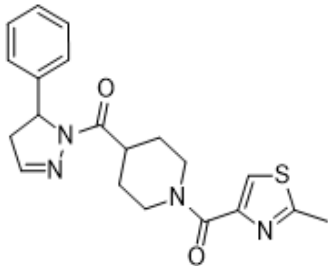
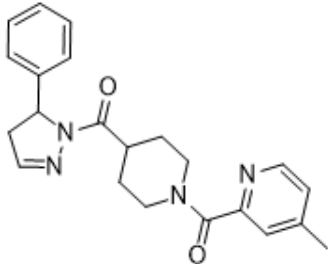
96	(1-(ciclohexano carbonil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,95 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 6H), 1,1-1,5 (m, 6H) LC Método: 2,52 min	368
97	1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,86 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,4, 12,5 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,83 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Hz, 3H) LC Método: 2,02 min	314
98	2-metil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)propan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ - <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,3 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7 (s, 1H), 5,38 (dd, J= 12,0, 4,9 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,47 (dd, 18,8, 12,3 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,82 (m, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,13 (d, J=6,6 Hz, 6H) LC Método 1: 2,16 min	328
99	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-picolinoil)piperidin-4-il) metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,58 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=7,1, 5,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (d, J=18,8 Hz, 1H), 1,5-2 (m, 4H) LC Método 1: 1,97 min	363

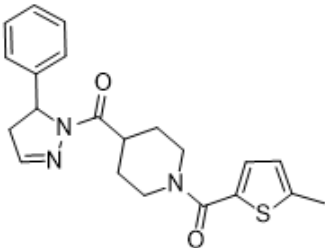
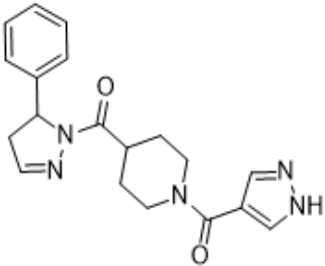
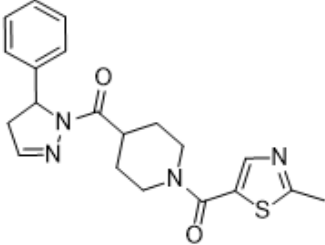
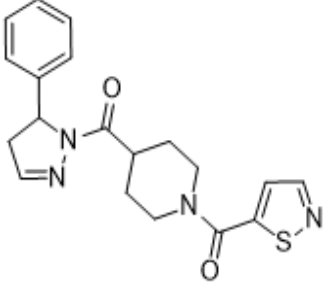
100	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidina-2-carbonil)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,88 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J=4,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,1 (t, J=8,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,7, 4,1 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,67 (d, J=19,0 Hz, 1H), 1,7-2 (m, 2H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 1,83 min	364
101	(1-(4-morfolino benzoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, 10,1, 8,7 Hz, 4H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,2 (br s, 2H), 3,73 (t, J=4,7 Hz, 4H), 3,49 (dd, J=18,8, 12Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,17 (t, J=4,7 Hz, 4H), 3,0 (br s, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,85 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,72 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,48 (m, 2H) LC Método 1: 2,26 min	447
102	(1-(5-cloropicolinoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,64 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,6 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (t, J=7,5 Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (tt, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,4-2 (m, 4H) LC Método 1: 2,29 min	397
103	(1-isonicotinoil piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,65 (d, J=5,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (t, J=7,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,7, 3,9 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,68 (d, J=18,7 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (m, 2H) LC Método 1: 1,65 min	363
104	(1-(6-metilpicolinoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,78 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 6H), 7,11 (t, J=7,5 Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,45-2 (m, 4H) LC Método 1: 2,01 min	377

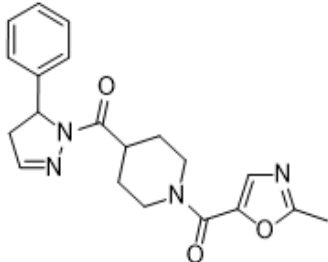
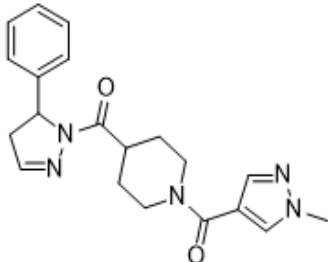
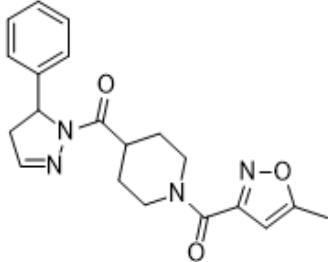
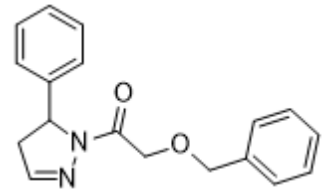
105	(1-(6-cloropicolinoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,98 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (t, J=7,1 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,45-2 (m, 4H) LC Método 1: 2,27 min	397
106	(1-(6-cloronicotinoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,45 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,9 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,6 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 (br s, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,68 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 1,5-2 (m, 4H) LC Método 1: 2,21 min	397
107	(1-nicotinoilpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,64 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,82 (dt, 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,94 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J=8,8, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 1,5-2 (m, 4H) LC Método 1: 1,77 min	363
108	(1-(5-fluoropicolinoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,59 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,85 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (t, J=7,3 Hz, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,47 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (tt, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,6-2 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) LC Método 1: 2,12 min	381
109	(1-(4-clorobenzoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,50 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,1 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,65 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H) LC Método 1: 2,54 min	396

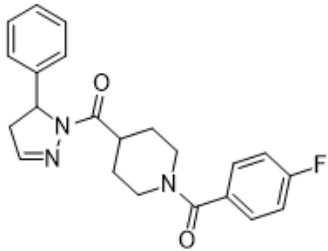
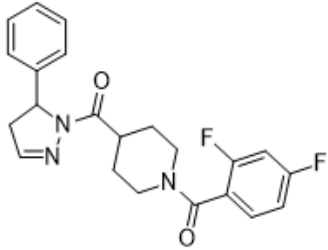
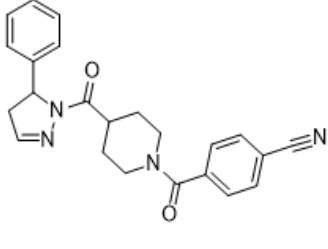
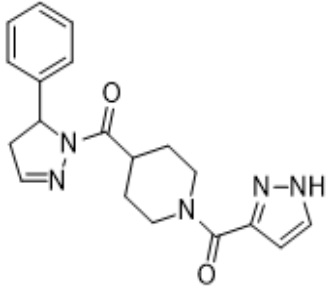
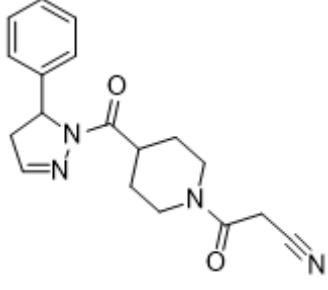
110	2-fenil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,31 (m, 4H), 7,22 (m, 5H), 7,09 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,29 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 4,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,48 (dd, J=18,2, 12,5 Hz, 1H), 3,28 (ddt, J=11,4, 7,7, 3,7 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,31 (m, 2H) LC Método 1: 2,39 min	376
111	(1-(4-metoxibenzoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,40 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,8 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,2 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 1,85 (br s, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,49 (2H) LC Método 1: 2,34 min	392
112	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-2-carbonil)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,02 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 5,19 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,3 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (m, 2H) LC Método 1: 2,23 min	369
113	(5-ciclopropil isoxazol-3-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J=12 Hz, 1H), 3,49 (dd, 18,8, 12,0 Hz, 1H), 3,4 (ddd, J=11,2, 7,6, 4,0 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,99 (m, 5H) LC Método 1: 2,43 min	393

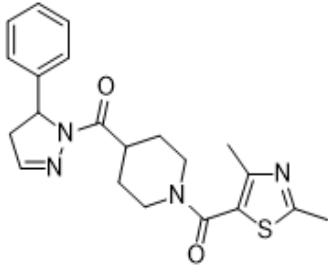
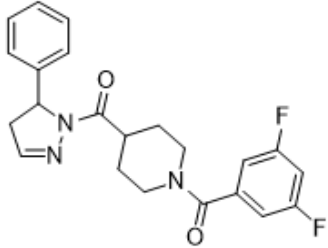
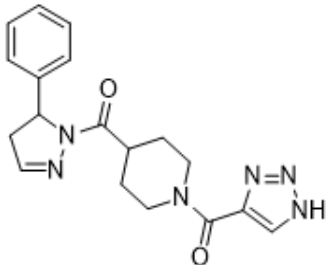
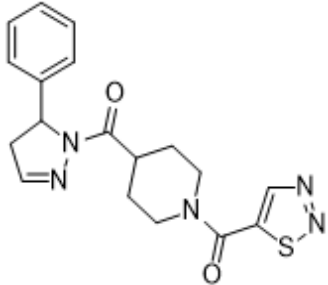
114	oxazol-4-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,55 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J=0,9 Hz, 1H) 7,31 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,4 Hz, 1H), 3,41 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,89 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,5 (br s, 2H) LC Método 1: 1,95 min	353
115	(1-metil-1H-imidazol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,29 (m, 5H), 7,11 (d, J=6,1 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=18,6, 14,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,5 (dd, J=18,6, 12,3 Hz, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (d, J=8,7 Hz, 1H), 2,9 (d, J=12,0, 1H), 2,68 (dd, J=18,8, 4,4 Hz, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) LC Método 1: 1,59 min	366
116	(1-metil-1H-pirazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,46 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,43 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,5 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,2 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,22 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) LC Método 1: 2,01 min	366
117	(1-metil-1H-pirazol-3-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,5 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,46 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 3,38 (tt, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,2 (br s, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) LC Método 1: 1,96 min	366

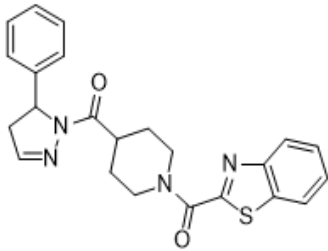
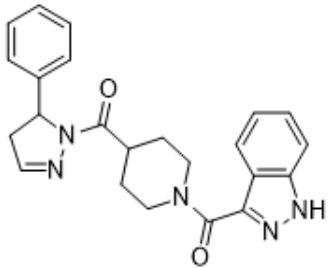
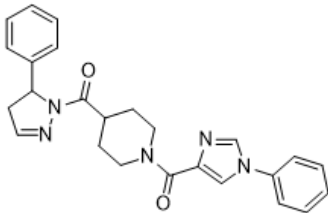
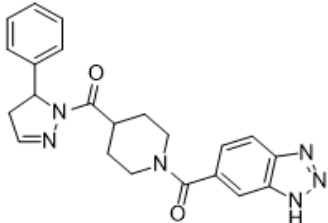
118	(2-metiloxazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,0 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (br s, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,88 (br s, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,47 (m, 2H) LC Método 1: 2,02 min	367
119	(1-metil-1H-imidazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 5,2 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (dd, J=18,7, 12,1 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,67 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 1,85 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,46 (m, 2H) LC Método 1: 1,49 min	366
120	(2-metiltiazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,49 (dd, J=18,3, 12,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (br s, 1H), 2,9 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,5 (m, 2H) LC Método 1: 2,10 min	383
121	(1-(4-metilpicolinoil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,42 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,67 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (dt, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) LC Método 1: 2,03 min	377

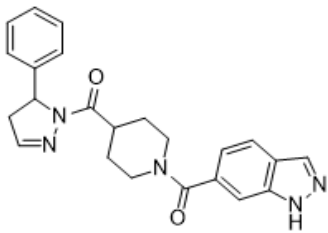
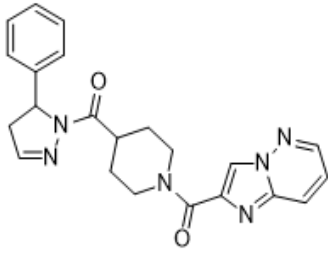
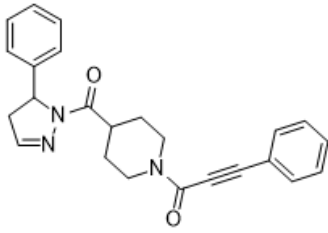
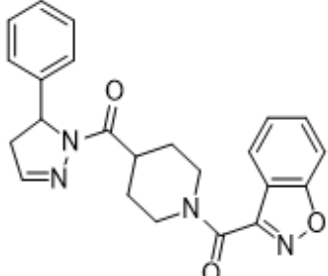
122	(5-metiltiopen-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,81 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 4,26 (d, J=10,1, 2H), 3,50 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,10 (br s, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,89 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,77 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 2,43 min	382
123	(1-(1H-pirazol-4-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,8, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,25 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,90 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,87 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,49 (m, 2H) LC Método 1: 3,16 min	352
124	(2-metiltiazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,2 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,9 (d, J=11,6 Hz, 1H), 1,78 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 2,07 min	383
125	isotiazol-5-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,6 (d, J=1,74 Hz, 1H), 7,62 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,8 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,4 Hz, 1H), 3,39 (tt, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,4 Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) LC Método 1: 2,11 min	369

126	(2-metiloxazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,52 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,39 (tt, J=11,9, 3,9 Hz, 1H), 3-3,25 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,91 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,79 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 1,98 min	367
127	(1-metil-1H-pirazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, 7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,5 Hz, 1H), 1,87 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,48 (m, 2H) LC Método 1: 1,90 min	366
128	(5-metilisoxazol-3-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 2,20 min	412 (M ⁺ HCO ₂ H ⁺)
129	2-(benciloxi)-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,35 (m, 6H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,34 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J=3,6 Hz, 2H), 4,48 (sist AB, 2H), 3,47 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,7 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,9 Hz, 1H) LC Método 1: 2,50 min	295

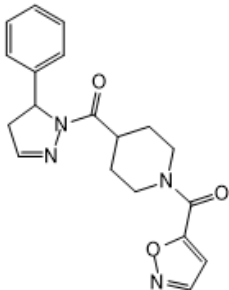
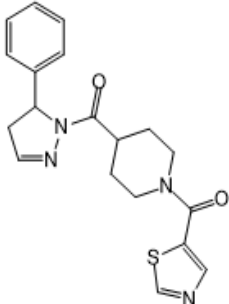
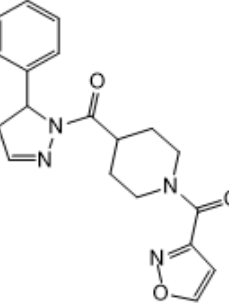
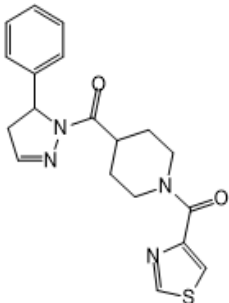
130	(1-(4-fluorobenzoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J= 18,8, 12,0, 1,3 Hz, 1H), 3,37(m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 2,38 min	380
131	(1-(2,4-difluorobenzoil) piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, J= 7,5Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,48 (m, 2H) LC Método 1: 2,44 min	398
132	4-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carbonil) benzonitrilo		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 br s, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) LC Método 1: 2,28 min	387
133	(1-(1H-pirazol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,13 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,53 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,2 Hz, 1H), 3,39 (tt, J=11,4, 3,8Hz, 1H), 3,20 (br s, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,67 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 1,84 min	352
134	3-oxo-3-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)propanonitrilo		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,04 (Sist AB, J=18,9, 2H), 3,66 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,9, 12,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 1,84 (t, J=14,4 Hz, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,37 (m, 1H) LC Método 1: 1,86 min	325

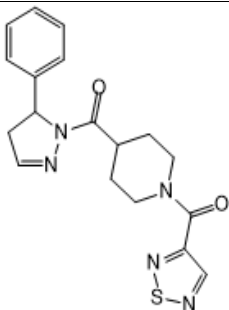
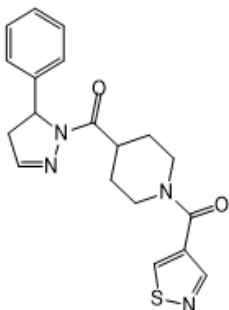
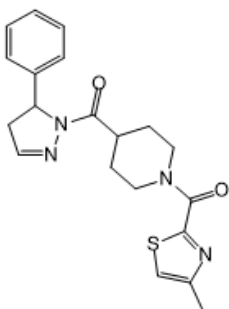
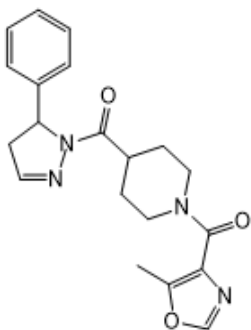
135	(2,4-dimetiltiazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,38 (tt, J= 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,07 (br s, 2H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (d, J=11,6Hz, 1H), 1,76 (d, J=12,7Hz, 1H), 1,45 (m, 2H) LC Método 1: 2,09 min	397
136	(1-(3,5-difluorobenzil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,21 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,49 (dd, J=18,9, 11,9 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) LC Método 1: 2,49 min	398
137	(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,48 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,2Hz, 1H), 3,41 (tt, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (ddd, 18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) LC Método 1: 1,85 min	353
138	(1-(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=12,0Hz*2, 1H), 3,58 (br s, 1H), 18,8, 12,0, 1,1 Hz, 1H), 3,38 (tt, J=11,2, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J=11,3Hz*2, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) LC Método 1: 2,11 min	370

139	benzo[d]tiazol-2-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,1 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,52 (dtd, J=21,3, 6,6 y 0,6 Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,40 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 5,32 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 1,75-2,15 (m, 4H) LC Método 1: 2,68 min	419
140	(1-(1H-indazol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,47 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, J=6,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,4, 1,3 Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) LC Método 1: 2,23 min	402
141	(1-fenil-1H-imidazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,55 (dd, J=8,4, 7,6 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,41 (tt, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 2,23 min	428
142	(1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,94 (s, 2H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,16 (br s, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,45-1,95 (m, 4H) LC Método 1: 1,96 min	403

143	(1-(1H-indazol-6-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H) 7,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 8,9, 7,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,49 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,38 (tt, J=11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,05 (br s, 2H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,73 (br s, 1H), 1,53 (m, 2H) LC Método 1: 2,03 min	402
144	imidazo[1,2-b]piridazin-2-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (dd, J=4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,51 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, 18,8, 11,96 Hz, 1H), 3,42 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) LC Método 1: 1,98 min	403
145	3-fenil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 (d, J=7Hz, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,50 (dd, J=18,9, 12,0 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (ddd, J= 18,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) LC Método 1: 2,61 min	386
146	benzo[d]isoxazol-3-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,75 d, J=9,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, 9,11, 7,2, 0,8Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,12 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,6Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) LC Método 1: 2,48 min	403

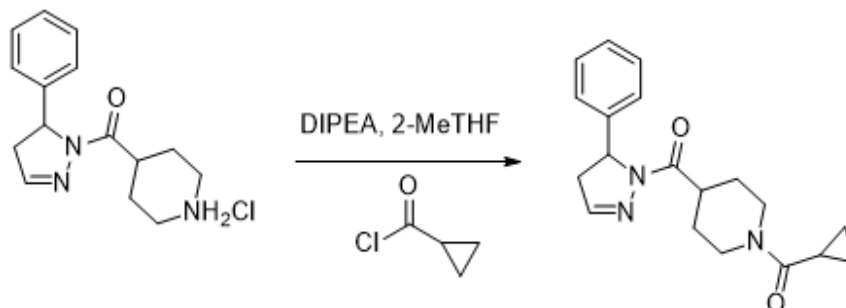
147	oxazol-5-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,5 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,1, 1H), 3,4 (m, 1H), 3 (m, 1H), 2,70 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,90 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,80 (d, J=12 Hz, 1H), 1,5 (m, 2H) LC Método 1: 1,90 min	353
148	oxazol-2-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,12 (d, J=6,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,42 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (d, J=18 Hz, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 2,02 min	353
149	(3-metil-1H-pirazol-5-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,79 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,45 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J=18,6, 11,9 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (dd, J=18,8, 3,23 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) LC Método 1: 1,95 min	366
150	(5-metiltiazol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,50 (ddd, J=18,8, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (ddd, J=18,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 2,49 (d, J=1 Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 2,36 min	383

151	isoxazol-5-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,73 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7 Hz, 2H), 6,91 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,32 (dd, 11,8, 4,5 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,79 (d, J=12,34 Hz, 1H), 3,50 (dd, J= 12,1, 18,6 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,68 (dd, J=3,1, 17,5 Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) LC Método 1: 2,06 min	353
152	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-5-carbonil)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,20(m, 2H), 2,68 (dd, J=18,9, 3,3 Hz, 1H), 1,91 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,78 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,55 (m, 2H) LC Método 1: 1,96 min	369
153	isoxazol-3-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 9,07 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (brs, 2H), 7,11 (dd, J=12,6, 5,7 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,32 (dd, J=11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 2,08 min	353
154	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-4-carbonil)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,16 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=14,2, 7,0 Hz 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,49 (dd, J=19, 12 Hz 1H), 3,39 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 1,97 min	369

155	(1-(1,2,5-tiadiazol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,08 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J=13,6 6,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,7, 3,9 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 2,18 min	370
156	isotiazol-4-il(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,8, 7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=12, 4,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=19, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) LC Método 1: 2,02 min	369
157	(4-metiltiazol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,8, 7,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,49 (dd, J= 18,4, 11,6 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=18,7, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2-1,75 (m, 2H), 1,53(m 2H) LC Método 1: 2,35 min	383
158	(5-metiloxazol-4-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,8, 7,2Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, 7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, 11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (dd, J=18,8, 3,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,49 (m, 2H) LC Método 1: 2,02 min	367

Ejemplo 159

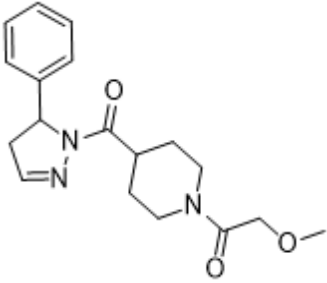
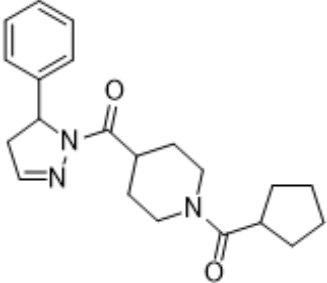
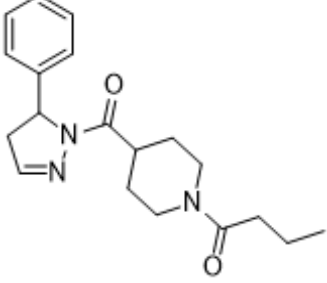
(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona

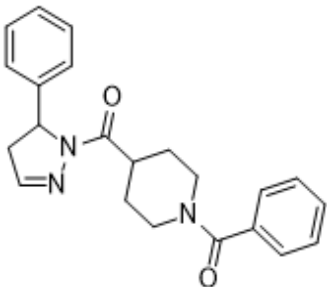
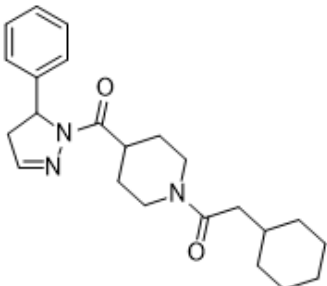
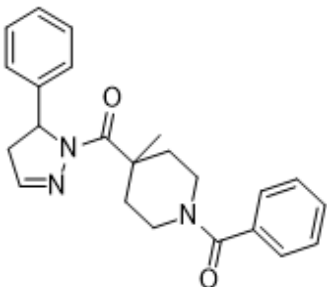
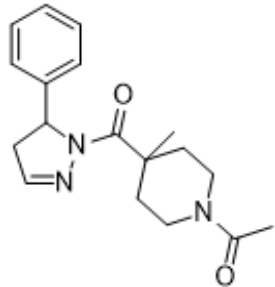


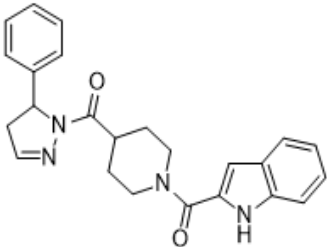
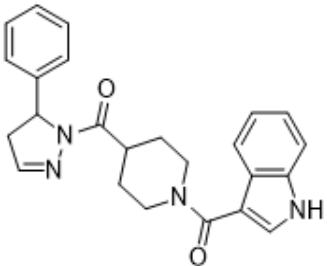
A una solución de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, hidrocloreto
 5 (200 mg, 0,681 mmol) en 2-MeTHF (8 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se
 añadió DIPEA solo (0,357 mL, 2,042 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanocarbonilo solo
 (0,093 mL, 1,021 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se
 añadió EtOAc (25 mL) y se lavó con HCl 0,5 M (25 mL), NaHCO₃ (25 mL) y salmuera (25 mL), se
 secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro. Este residuo se
 10 purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/CyH 0/100 a 100/0) para obtener el producto
 puro esperado como un aceite. Se precipitó con éter isopropílico para obtener el compuesto del
 título (142 mg, 0,436 mmol, 64,1, pureza: >95 % por LCMS, recuperación: 64 %) como un sólido
 blanco. LCMS (m/z) 326 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,09 min, Método 1 5V.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga. El cloruro de acilo
 15 sustituyó al cloruro de sulfonilo para la (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(fenilsulfonil)piperidin-
 4-il)metanona y al acetil anhídrido para la 1-(4-metil-4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-
 carbonil)piperidin-1-il)etanona.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
			LC tiempo de retención (min)	
160	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73 (m, 3H), 7,65 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,27 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,45 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,4 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,64 (ddd, J=18,9, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 2,39 (tdd, J=11,6, 8,5, 2,7 Hz, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)	398

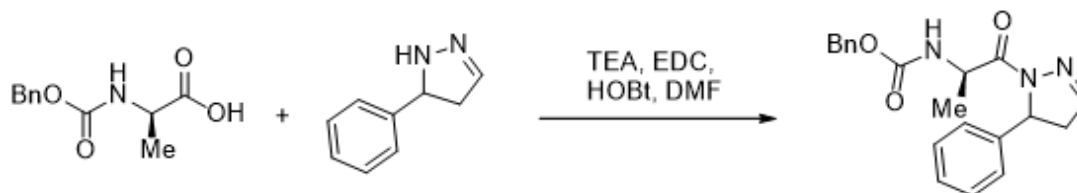
161	2-metoxi-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		LC Método 1: 2,57 min	330
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,06 (dd, J=16,3, 13,4 Hz, 2H), 3,78 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,4, 12,3 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,42 (m, 2H)	
162	(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		LC Método 1: 1,87 min	354
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,99 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, 18,8, 11,9 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,2-1,9 (m, 12H)	
163	1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)butan-1-ona		LC Método 1: 2,41 min	328
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,1 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,7 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,88 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,9 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,83 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,49 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3H)	

164	(1-benzoylpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,43 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,4 Hz, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,45 (br s, 1H), 3,6 (br s, 1H), 3,49 (ddd, 18,8, 11,9, 1,3 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,67 (ddd, 18,8, 4,5, 1,7 Hz, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) LC Método 1: 2,32 min	362
165	2-ciclohexil-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,90 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,8, 12,0 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,81 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,64 (m, 7H), 0,9-1,5 (m, 7H) LC Método 1: 2,67 min	382
166	(1-benzoyl-4-metilpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,43 (m, 3H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,36 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,58 (ddd, J=18,8, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (s, 3H) LC Método 1: 2,57 min	376
167	1-(4-metil-4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,33 (dd, J=7,6, 7,4 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2H), 5,36 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (d, J= 7,4 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (d, J=2,7 Hz, 3H) LC Método 1: 2,12 min	314

168	(1-(1H-indol-2-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,56 (s, 1H), 7,60 (d, J=8 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 1,94 (d, J=12Hz, 1H), 1,81 (d, J=11,6 Hz, 1H), 1,56 (m, 2H) LC Método 1: 2,48 min	401
169	(1-(1H-indol-3-carbonil)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 4H), 5,32 (dd, J=12,0, 4,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J=10,8 Hz, 2H), 3,49 (dd, J=18,3, 12,4 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) LC Método 1: 2,29 min	401

Ejemplo 170

((2*R*)-1-oxo-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



- 5 A una solución de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (500 mg, 3,42 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente, se añadieron ácido (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (763 mg, 3,42 mmol), EDC (983 mg, 5,13 mmol), y HOBT (786 mg, 5,13 mmol) seguido por la adición de TEA (1,073 mL, 7,70 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la terminación de la reacción comprobada por TLC (utilizando 5 % de MeOH en DCM), se diluyó la
- 10 mezcla de reacción con agua fría (20 mL) y se extrajo con DCM (2x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (10 mL) seguido por salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el material crudo. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice (100-200 mallas) y se eluyó con Hex/EtOAc. Fracciones

recogidas: de 15-20 % se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado ((2R)-1-oxo-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (43 mg, 0,119 mmol, 3,48 % de rendimiento) como una goma amarilla. MS (m/z) 352 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7,45 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,17 - 7,40 (m, 9 H) 7,11 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 5,31 (dd, J=11,87, 4,80 Hz, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 4,81 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 3,50 (ddd, J=18,95, 12,00, 1,39 Hz, 1 H) 2,69 (ddd, J=18,95, 4,80, 1,52 Hz, 1 H) 1,29 (d, J=7,33 Hz, 3 H)

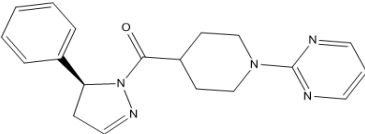
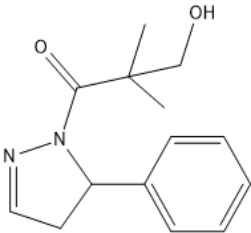
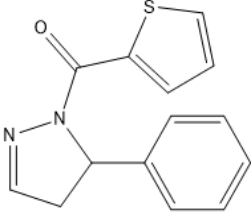
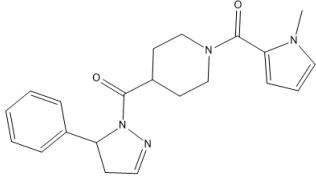
Ejemplo 171

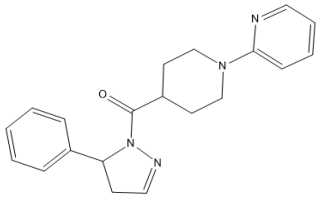
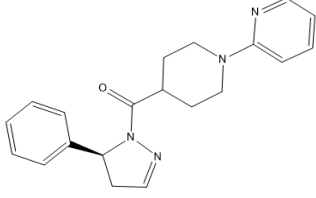
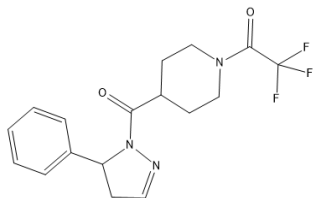
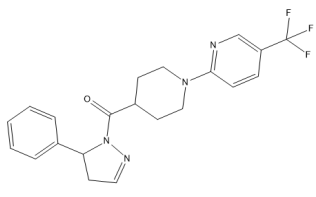
(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona

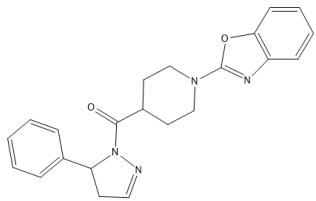
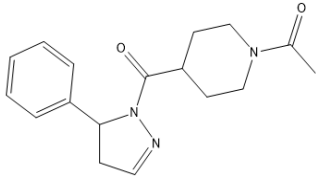
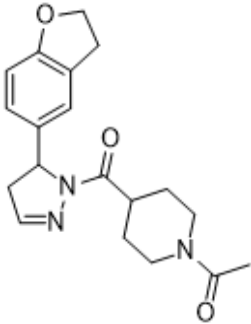
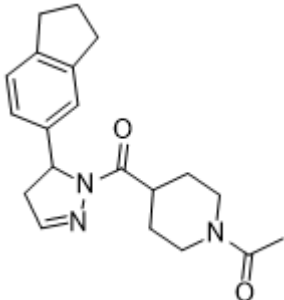
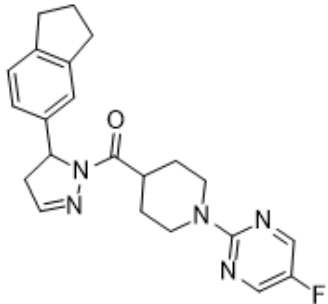


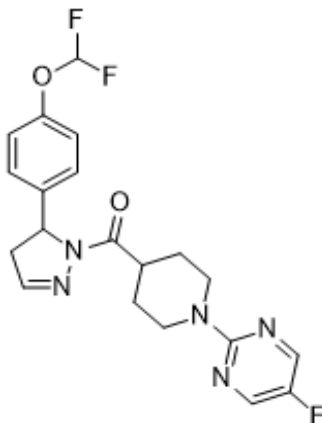
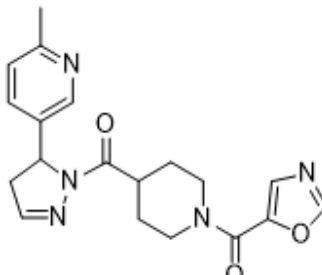
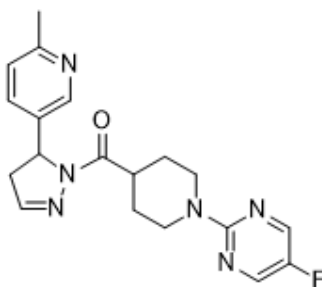
A un vial con una solución de ácido 1-(pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxílico (312 mg, 1,51 mmol) en DMSO (1 mL) se añadió DIPEA (0,478 mL, 2,74 mmol) seguido por 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg, 1,37 mmol) y después se añadió HATU (780 mg, 2,052 mmol). Se agitó la reacción durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla concentrada se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Se aislaron las fracciones puras y se concentraron para dar el compuesto del título como la sal de TFA (65 mg, 9,6 %). La clave para esta reacción es añadir el HATU en último lugar. MS (m/z) 336 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 1,60 (m, 2 H), 1,72 - 1,96 (m, 2 H), 2,68 (ddd, J=19,0, 4,7, 1,6 Hz, 1 H), 2,99 - 3,14 (m, 2 H), 3,35 - 3,56 (m, 2 H), 4,56 - 4,68 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,67 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,22 - 7,36 (m, 4 H), 8,40 (d, J=4,8 Hz, 2 H)

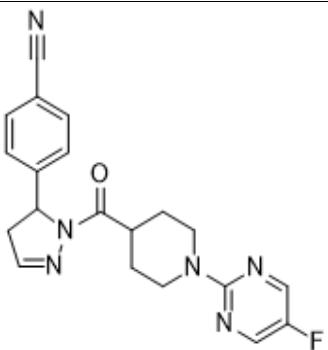
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga. LiOH puede ser el sustituto de KOH en algunos casos. Algunos compuestos pasaron por una separación quiral por HPLC de fase inversa para aislar un único enantiómero. HATU fue sustituido por PyBROP para el ejemplo de (5-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona. DMSO puede ser sustituido por DCM, 2-MeTHF o DMF.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
172	(S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (d, J=4,8 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,59 (t, J=4,8 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J=13,1 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 1,87 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,1 Hz, 1H), 1,35-1,54 (m, 2H)	336
173	3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 1 H), 3,61 - 3,71 (m, 2 H), 3,98 - 4,03 (m, 1 H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,34 (m, 6 H)	247
174	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(tiophen-2-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,77 (ddd, J=19,0, 4,7, 1,6 Hz, 1 H), 3,56 (ddd, J=19,0, 11,8, 1,6 Hz, 1 H), 5,52 (dd, J=11,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,12 - 7,47 (m, 7 H), 7,87 (dd, J=5,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=3,8, 1,3 Hz, 1 H)	257
175	(1-metil-1H-pirrol-2-il)(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)carbonil)piperidin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,39 - 1,58 (m, 2 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 2,66 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,5 Hz, 1 H), 2,93 - 3,12 (m, 2 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 3,48 (ddd, J=18,9, 11,9, 1,3 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J=3,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,26 (dd, J=3,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,36 (m, 4 H)	365

176	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,51 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 - 3,34 (m, 2 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,18 - 7,40 (m, 5 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,02 (dd, J=5,9, 1,4 Hz, 1 H)	335
177	(S)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,51 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 - 3,34 (m, 2 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,18 - 7,40 (m, 5 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,02 (dd, J=5,9, 1,4 Hz, 1 H) LC Método 3: 0,53 min	335
178	2,2,2-trifluoro-1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37 - 1,63 (m, 2 H), 1,78 - 2,05 (m, 2 H), 2,68 (ddd, J=19,0, 4,6, 1,3 Hz, 1 H), 2,95 - 3,12 (m, 1 H), 3,30 - 3,56 (m, 3 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 4,20 - 4,34 (m, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 4 H)	354
179	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,39 - 1,65 (m, 2 H), 1,71 - 1,98 (m, 2 H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 2,97 - 3,15 (m, 2 H), 3,35 - 3,59 (m, 2 H), 4,36 - 4,49 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,18 - 7,40 (m, 4 H), 7,77 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,34 - 8,45 (m, 1 H)	403

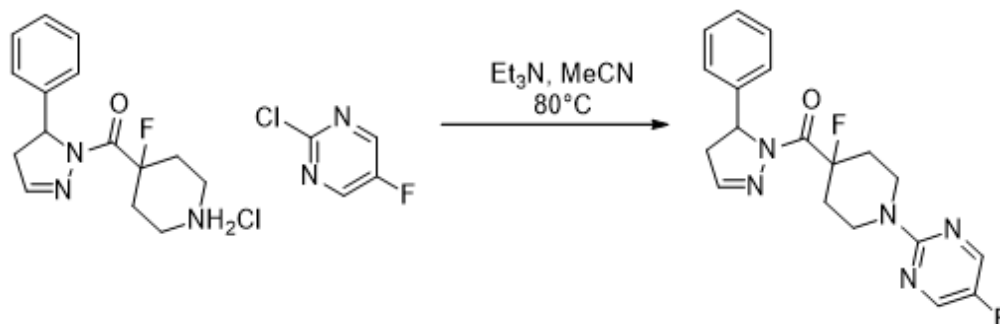
180	(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetate		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,52 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 - 2,02 (m, 2 H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,8, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 - 3,44 (m, 3 H), 3,50 (ddd, J=19,0, 12,1, 1,5 Hz, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H), 5,32 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,37 (m, 9 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H)	375
181	1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21 - 1,58 (m, 2 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 2,55 - 2,74 (m, 2 H), 3,03 - 3,16 (m, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,28 - 4,43 (m, 1 H), 5,30 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,20 - 7,37 (m, 4 H)	300
182	1-(4-(5-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 7,22 (s, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J=8,6 Hz, 2H), 4,34 (br s, 1H), 3,81 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, J=18,6, 12,0 Hz, 1H), 3,27 (tt, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,13 (t, J=8,6 Hz, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) LC Método 1: 1,87 min	342
183	1-(4-(5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,9 Hz, 1H), 4,56 (t, J=13,5 Hz, 1H), 3,86 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,87 (t, J=7,4 Hz, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,79 (m, 4H) LC Método 1: 2,25 min	340
184	(5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ₃) δ ppm 8,20 (s, 2H), 7,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,43 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,7 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,81 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 2,06 (qt, J=7,4 Hz, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 2H)	394

185	(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona		LC Método 1: 2,98 min	420
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,42 (s, 2H), 7,17 (m, 6H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,48 (dd, J=18,6, 12,1 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,68 (dd, J=18,4, 3,8 Hz, 1H), 1,87 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,75 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,46 (m, 2H)	
			LC Método 1: 2,74 min	
186	(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(oxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J=8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=11,8, 4,7Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,50 (dd, J=18,6, 12,1 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,76 (dd, J=18,8, 3,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (d, J=11,4Hz, 1H), 1,79 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,51 (br s, 1H)	368
			LC Método 1: 0,77 min	
187	(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-(6-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,43 (s, 2H), 8,25 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,3Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,2 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,50 (ddd, J=18,9, 12,0, 1,3 Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,75 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,84 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,74 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,44 (m, 2H)	369
			LC Método 1: 1,49 min	

188	4-(1-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidina-4-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm, 8,43 (s, 2H), 7,8 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,39 (dd, J=12,0, 4,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J=13,1 Hz, 2H), 3,52 (dd, J=18,7, 12,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,72 (dd, J=18,9, 4,0 Hz, 1H), 1,89 (d, J=12,1Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,6Hz, 1H), 1,46 (m, 2H) LC Método 1: 2,50 min	379
-----	---	---	---	-----

Ejemplo 189

(4-fluoro-1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona

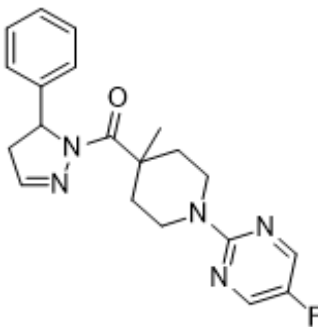


5

A una suspensión de (4-fluoropiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona, hidrocloreto (250 mg, 0,802 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,198 mL, 1,604 mmol) en acetonitrilo (8 mL), agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió Et₃N solo (0,447 mL, 3,21 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante la noche. Se añadieron HCl 0,5 M (20 mL) y EtOAc (25 mL). Después de separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro. Este residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/CyH 0/100 a 50/50) para dar el compuesto del título (198 mg, 0,533 mmol, pureza: >95 % por LCMS, recuperación: 66 %) como un sólido blanco. LCMS (m/z) 372 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,67 min, Método 1 5V.

15

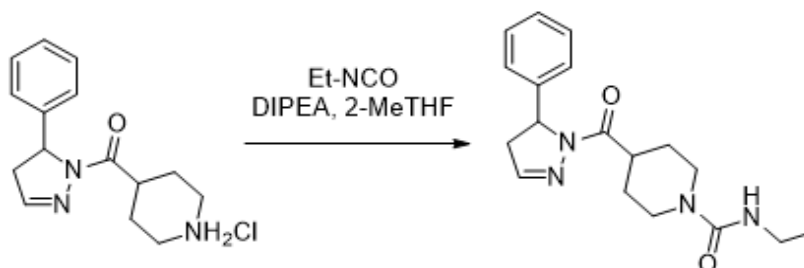
El siguiente compuesto se sintetizó de una manera análoga. TEA reemplazó a DIPEA.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC: tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
190	(1-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,41 (d, J=0,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J=7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 7,0 Hz, 2H), 5,37 (dd, J=11,9, 4,6 Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,4 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,59 (ddd, J=18,8, 4,5, 1,7Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 3H) LC Método 1: 2,93 min	368

5

Ejemplo 191

N-etil-4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxamida

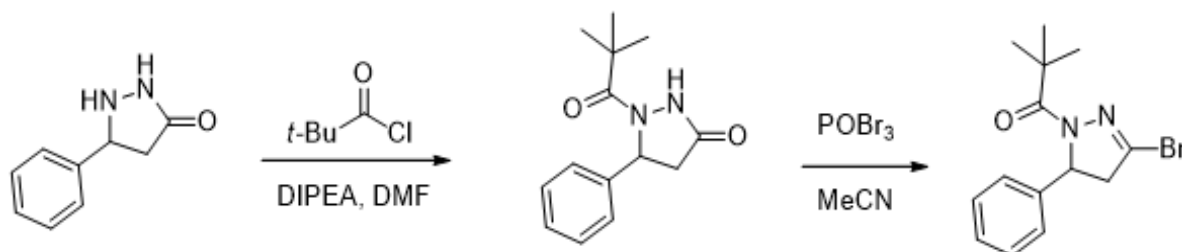


10 A una suspensión de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, hidrocloreto (200 mg, 0,681 mmol) y DIPEA (0,178 mL, 1,021 mmol) en 2-MeTHF (8 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió isocianato de etilo solo (0,108 mL, 1,362 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron HCl 0,5 M (25 mL) y EtOAc (30 mL). Después de separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro. Este residuo se purificó por cromatografía en columna [sílice, (EtOH/EtOAc 1:4)/CyH 0/100 a 100/0] para obtener el compuesto del título como una espuma que se precipitó en éter dietílico/éter diisopropílico para dar un sólido blanco (185 mg, 0,563 mmol, pureza: >95 % por LCMS, recuperación: 83 %) como un sólido blanco. LCMS (m/z) 329 (M+H⁺), tiempo de retención: 1,92 min, Método 1 5V.

20

Ejemplo 192

1-(3-bromo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

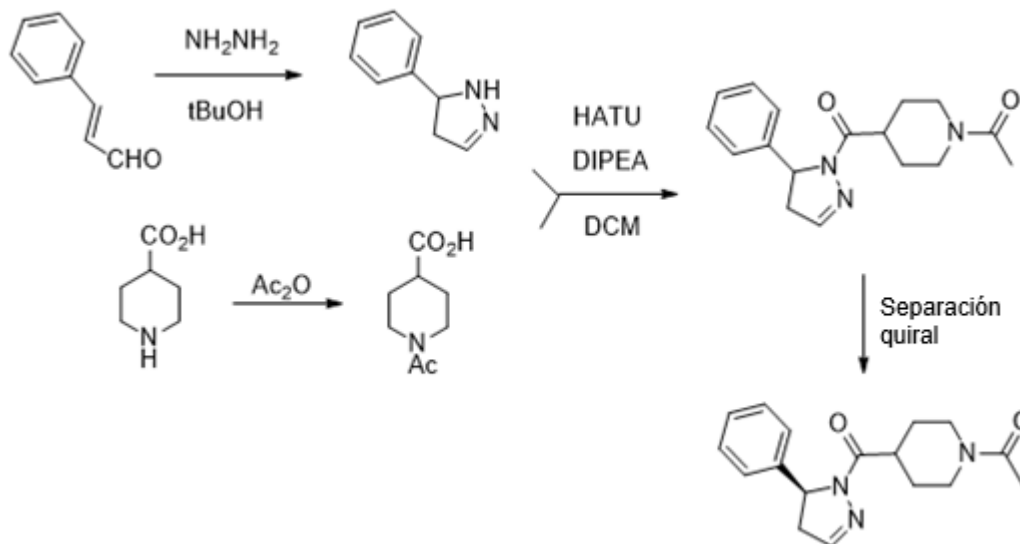


5 Se disolvió 5-fenilpirazolidin-3-ona (434 mg, 2,68 mmol) en DMF (5 mL) y se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C en un baño de agua. Se añadió a esto DIPEA (0,935 mL, 5,35 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloruro de pivaloilo (0,329 mL, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 18 h, durante cuyo tiempo la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se sometió a reparto
10 entre DCM (100 mL) y agua (100 mL), se separó la fase acuosa y se lavó con DCM adicional (100 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se concentraron entonces a vacío para dar un aceite pardo anaranjado. Se purificó este aceite por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc:ciclohexano (EtOAc al 0-60 %), se reunieron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío para dar 5-fenil-1-pivaloilpirazolidin-3-ona (84 mg, 13 %), MS (m/z) 247 (M+H⁺). En adición,
15 se aisló N'-pivaloilcinamohidrazida (32 mg, 5 %) como un subproducto.

Se añadió oxibromuro de fósforo (54 mg, 0,188 mmol) a una solución de 5-fenil-1-pivaloilpirazolidin-3-ona (72 mg, 0,292 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (85 °C) en atmósfera de nitrógeno durante 1 h 50 min. La LCMS indicó un pico principal para el producto y que no quedaba ningún material de partida. La mezcla de reacción se
20 enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (10 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). El extracto orgánico se secó (frita hidrófoba) y se concentró a presión reducida. Se sometió entonces el residuo a purificación por HPLC preparativa automática acoplada a masas (columna Sunfire C18) para obtener el compuesto del título (12 mg, 0,039 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco.
25 MS (m/z) 310/312 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 5,52 (dd, J=12,0, 5,1 Hz, 1 H) 3,61(dd, J=18,2, 11,9 Hz, 1 H) 2,93 (dd, J=18,2, 5,0 Hz, 1 H) 1,34 (s, 9 H),

Ejemplo 193

1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona



Se calentó a reflujo hidrazina monohidrato sola (17,07 mL, 352 mmol). Se añadió gota a gota una solución de cinamaldehído (19,05 mL, 141 mmol) en *tert*-butanol (40 mL), y se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. Se purificó este residuo por cromatografía en columna (AcOEt/CyH 0-50 %) para obtener 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (11,645 g, 80 mmol, 56,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (m/z) 147 (M+H⁺).

Una suspensión de ácido piperidina-4-carboxílico (5 g, 38,7 mmol) en anhídrido acético (36,5 mL, 387 mmol) se calentó a 130 °C durante 3 h (la mezcla de reacción se hizo homogénea). Después de 3 h, la mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar un aceite pardo que cristalizó durante la noche. Se trituró el sólido en *i*Pr₂O y se filtró para obtener ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (6,42 g, 30,8 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido crema. MS (m/z) 172 (M+H⁺).

A una solución de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (1 g, 6,84 mmol), ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (1,757 g, 10,26 mmol) y DIPEA (2,389 mL, 13,68 mmol) en DCM (30 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU sólido (3,90 g, 10,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción HCl 0,5 M (100 mL) y EtOAc (100 mL). Después de separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para dar un aceite de color anaranjado

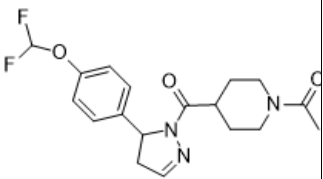
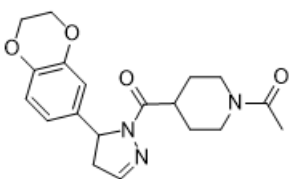
oscuro. La cromatografía en columna [(EtOAc/EtOH 4:1)/CyH 0-100 %] falló para obtener el producto puro esperado. En un segundo intento de cromatografía en columna (EtOH/DCM 0-5 %) se obtuvo 1-(4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona pura (926 mg, 3,09 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (m/z) 300 (M+H⁺).

5 Se separaron los enantiómeros por cromatografía quiral en HPLC de fase inversa (Quiralpak AD-H, 5 µm, 1 mL/min; C7/EtOH 50/50) para obtener 125 mg (25 %) de (S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (Rt = 10,1 min) y 125 mg (25 %) de (R)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (Rt = 16,3 min) como sólidos blancos. La configuración absoluta del enantiómero activo se asignó como (S), en base a la asignación de (S)-
10 2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona como el enantiómero activo como se ha descrito anteriormente. MS (m/z) 300 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 -1,58 (m, 2 H), 1,65-1,75 (m, 1 H), 1,78-1,87 (m, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 3,04 - 3,16 (m, 1 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,82 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=7,40 Hz, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H),

15

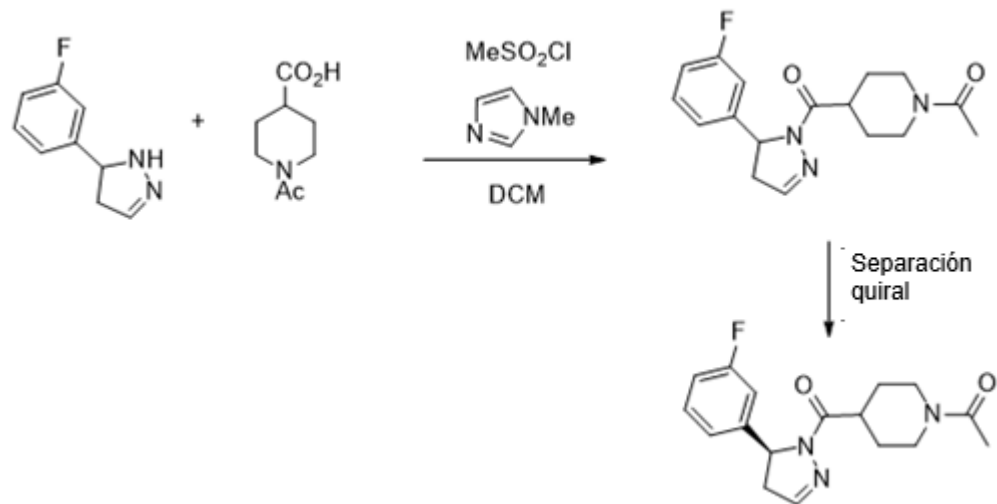
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga utilizando hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HATU) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) como el agente de acoplamiento y utilizando DCM o DMF como disolvente.

20

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC: tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
194	1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,31-7,05 (m, 5H), 8,32 (br d J=8,5 Hz, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,80 (br d, J=12 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,89-1,64 (m, 2H), 1,58-1,23 (m, 2H), LC Método 1 2,93 min	366
195	1-(4-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,20(s, 1H), 6,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 5,20(dd, J=11,7, 4,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,82 (m, 1H), 3,42 (dd, J=18,7, 12,1 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 (m, 2H) LC Método 1 1,85 min	358

Ejemplo 196

(S)-1-(4-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona

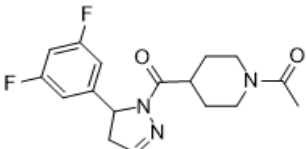
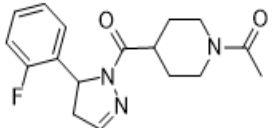
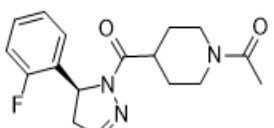


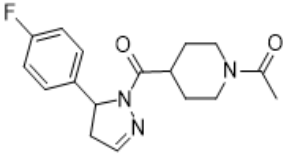
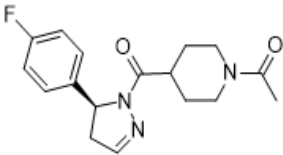
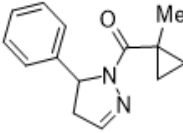
A una solución en agitación de 1-metilimidazol (3,88 mL, 48,7 mmol) en DCM (15 mL) se
 5 añadió cloruro de metanosulfonilo (0,95 mL, 12,2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0
 °C durante 15 min y después se añadió ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (2,1 g, 12,2 mmol) a
 0 °C, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se
 añadió una solución 5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (2 g, 12,18 mmol) en DCM (15,00 mL),
 y entonces se agitaron los contenidos a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió
 10 solución de bicarbonato de sodio (30 mL) y se extrajo con DCM (2 X 30 mL), las capas orgánicas
 reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto
 crudo (2,5 g).

El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice (100-200 mallas) utilizando MeOH
 al 0,5-1 % en DCM para obtener 1,1 g del compuesto deseado que se purificó adicionalmente por
 15 HPLC preparativa para obtener 1-(4-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-
 il)etanona (800 mg, 2,5 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (m/z) 318 ($\text{M}+\text{H}^+$).
 Se separó el racemato (714 mg) en los dos enantiómeros mediante cromatografía quiral en HPLC
 de fase inversa (columna Quiralpak AD-H, 4,6x150 mm, EtOH:Heptano 60:40 con 0,1 % de
 isopropilamina a 254 nm, 1 mL/min) para obtener 316 mg (44 %) de (S)-1-(4-(5-(3-fluorofenil)-4,5-
 20 dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona y 309 mg (43 %) de (R)-1-(4-(5-(3-fluorofenil)-
 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona como sólidos blancos. La configuración
 absoluta del enantiómero activo fue asignada como (S) en cada caso, en base a la asignación de

(S)-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona como el enantiómero activo como se ha descrito anteriormente. MS (m/z) 318 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 - 1,56 (m, 2 H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 1,77 - 1,90 (m, 1 H), 1,98 (s, 3H), 2,54 - 2,84 (m, 2 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 3,20 - 3,38 (m, 1 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 3,82 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 4,24 - 4,48 (m, 1 H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,82 - 7,02 (m, 2 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,37 (td, J=8,0, 6,1 Hz, 1 H),

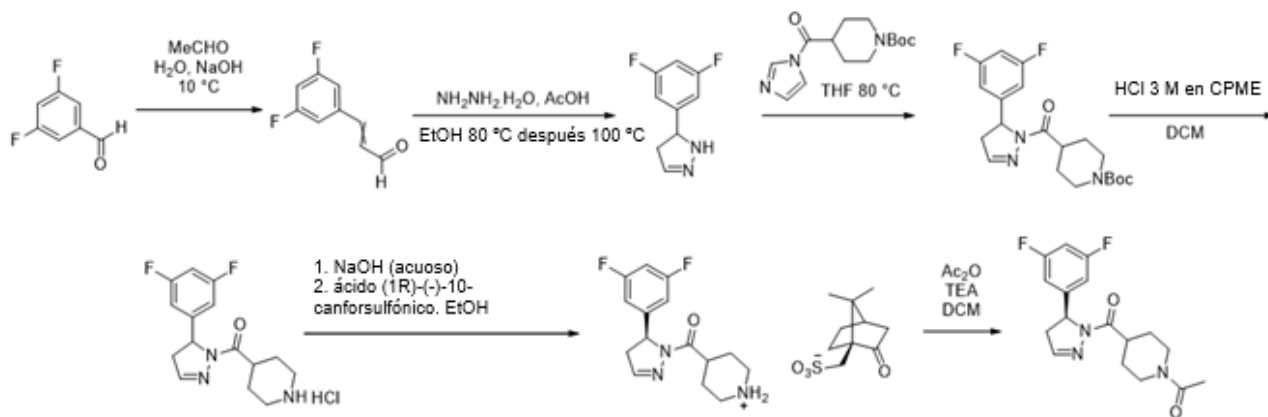
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR LC, HPLC quiral o SFC quiral tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
197	1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,24 (s, 1 H), 7,12 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 5,34 (dd, J=12,0, 5,1 Hz, 1 H), 4,26 - 4,48 (m, 1 H), 3,69 - 3,97 (m, 1 H), 3,48 (dd, J=18,6, 12,5 Hz, 1 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 2,97 - 3,20 (m, 1 H), 2,54 - 2,84 (m, 2 H), 1,98 (s, 3H), 1,84 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,77 (m, 1 H), 1,41 - 1,61 (m, 1 H), 1,17 - 1,41 (m, 1 H), SFC quiral 4,31 y 4,86 min	336
198	1-(4-(5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 5,44 (dd, J=12,1, 5,0 Hz, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 3,81 (br d, J=13,4 Hz, 1 H), 3,51 (ddd, J=18,8, 12,1, 1,3 Hz, 1 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,01 - 3,16 (m, 1 H), 2,55 - 2,77 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 1,70 (br t, J=11,4 Hz, 1 H), 1,26 - 1,56 (m, 2 H), SFC quiral 5,8 y 8,13 min	318
199	(S)-1-(4-(5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,23 - 7,39 (m, 2 H), 7,09 - 7,23 (m, 2 H), 6,95 - 7,09 (m, 1 H), 5,45 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1 H), 4,24 - 4,43 (m, 1 H), 3,81 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 3,51 (ddd, J=9,0, 12,1, 1,5 Hz, 1 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 2,55 - 2,83 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,82 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,24 - 1,53 (m, 2 H), HPLC quiral 5,85 min	318

200	1-(4-(5-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,22 (s, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 4 H), 5,31 (dd, <i>J</i> =11,8, 4,60 Hz, 1 H), 3,80 (br d, <i>J</i> =12,9 Hz, 1 H), 3,40 - 3,59 (m, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 2,97 - 3,13 (m, 1 H), 2,56 - 2,77 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,80 (br d, <i>J</i> =12,5 Hz, 1 H), 1,69 (br t, <i>J</i> =11,2 Hz, 1 H), 1,22 - 1,54 (m, 2 H), SFC quiral 3,37 y 5,01 min	318
201	(S)-1-(4-(5-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,23 (s, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 4 H), 5,32 (dd, <i>J</i> =11,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,34 (td, <i>J</i> =8,0, 4,6 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> =12,6 Hz, 1 H), 3,48 (dd, <i>J</i> =18,4, 12,4 Hz, 1 H), 3,21 - 3,31 (m, 1 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 2,54 - 2,76 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,80 (d, <i>J</i> =12,6 Hz, 1 H), 1,70 (t, <i>J</i> =10,9 Hz, 1 H), 1,39 - 1,60 (m, 1 H), 1,18 - 1,39 (m, 1 H), HPLC quiral, Método 1: 7,80 min	318
202	((1-metil-ciclopropil)(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 5,27 (dd, <i>J</i> =11,95, 4,93 Hz, 1 H), 3,41 (ddd, <i>J</i> =18,80, 11,89, 1,53 Hz, 1 H), 2,60 (ddd, <i>J</i> =18,74, 4,93, 1,75 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,01 (ddd, <i>J</i> =9,54, 5,92, 3,62 Hz, 1 H), 0,83 - 0,92 (m, 1 H), 0,41 - 0,62 (m, 2 H), SFC quiral: 2,50 y 3,13 min	229

Ejemplo 203

(S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona



Etapa 1: A una suspensión de 3,5-difluorobenzaldehído (200 g, 1,407 mol) en H₂O (1,6 L) agitada a 10 °C con un agitador mecánico, se añadió acetaldehído solo (87 mL, 1,548 mol). Se añadió gota a gota una solución 1 M de NaOH (1548 mL, 1,548 mol) en 50 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 450 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite anaranjado que solidificó. Por trituración en *i*Pr₂O se obtuvo 3-(3,5-difluorofenil)acrilaldehído (58 g, 345 mmol, pureza: 95 %, recuperación: 24,5 %) como un polvo amarillo claro. LCMS (m/z) 169 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,31 min, Método 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,69 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=15,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (tt, J=9,3 y 2,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=15,9 y 7,6 Hz, 1H),

Etapa 2: A una solución de hidrazina monohidrato (118 mL, 2427 mmol en EtOH (2,2 L) agitada a 0 °C se añadió ácido acético solo (150 mL, 2,629 mol). Después del final de la adición, se añadió en porciones 3-(3,5-difluorofenil)acrilaldehído sólido (340 g, 2,022 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 21 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para obtener 5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (365 g, 2,004 mol, pureza: 51 %, recuperación: 99 %) como un aceite anaranjado. Este aceite se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (m/z) 183 (M+H⁺), tiempo de retención: 1,93 min, Método 1 20 V.

Etapa 3A: Síntesis de 4-(1H-imidazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Se disuelve ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (512 g, 2233 mmol) en DCM (2 L) a 0 °C. Se añadió en porciones 1,1'-carbonildiimidazol (380 g, 2345 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió H₂O (1,5 L) y DCM. Después de separación, se lavó la fase orgánica con agua (2 x 800 mL) y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró en *i*Pr₂O; se filtró el sólido y se lavó con *i*Pr₂O (2 x 800 mL) para obtener 4-(1H-imidazol-1 carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (621g, 2223 mmol, pureza: > 95 %, recuperación: 100 %) como un polvo blanco. LCMS (m/z) 228 (M-H⁻) correspondiente al ácido procedente de la hidrólisis de la imidazolil-amida en la columna LC, tiempo de retención: 2,07 min, Método 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,98 (d, J=11,9 y 2,0 Hz, 2H), 3,46 (tt, J=11,2 y 3,4 Hz, 1H), 2,90 (br s, 2H), 1,87 (d, J=12,7 Hz, 2H), 1,58–1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H),

Etapa 3B: A una solución de 5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (365 g, 2,004 mol) en THF (1,5 L) agitada a temperatura ambiente se añadió 4-(1H-imidazol-1carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sólido (560 g, 2,004 mol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a

temperatura ambiente durante 1 h y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. Se añadió DCM (1,5 L) y se lavó con H₂O (2 x 1 L). La capa orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para obtener 4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (858 g, 2,181 mol, pureza: 82 %, recuperación: 109 %) como un aceite anaranjado. Este aceite se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (m/z) 394 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,75 min, Método 1 20 V.

Etapa 4: A una solución de 4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (858 g, 2,181 mol) en DCM (1,5 L) agitada a temperatura ambiente, se añadió en porciones una solución 3 M de HCl en CPME (1,454 L, 4,362 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 h. Se filtró el sólido, se lavó con *i*Pr₂O (2 x 1 L), seguido por Et₂O (2 x 1 L) para obtener (5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, hidrocloreto como un polvo amarillo (460 g, 1,395 mol, pureza: 68 %, recuperación: 64,0 %). Este polvo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (m/z) 294 (M+H⁺), tiempo de retención: 1,19 min, Método 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,27 (s, 1H), 7,14 (tt, J=9,3 y 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,34 (dd, J=12,0 y 4,9 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=19,1 y 12,0, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (ddd, J=19,1 y 5,0 y 1,4 Hz, 1H), 1,85 (m, 5H)

Etapa 5: A una solución de (5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, hidrocloreto (460 g, 1,395 mol) en H₂O (1 L), se añadió una solución 1 M de NaOH (2,092 L, 2,092 mol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 850 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar la base libre como un aceite pardo claro (400 g). La base libre se disolvió en EtOH (800 mL) a temperatura ambiente y esta solución se separó en dos lotes iguales. Se añadió (1R)-(-)-10-canforsulfónico sólido (39,5 g, 170 mmol para cada lote) y se calentaron las suspensiones a 80 °C durante 30 min. Las soluciones resultantes se evaporaron entonces a vacío para dar sólidos oleosos pardos. Se añadió un mínimo de EtOH en ambos lotes para suspender los sólidos, después se calentó a reflujo y se añadió EtOH (3,55 L para cada lote en total) hasta completa solubilización de los sólidos. Las mezclas resultantes se reunieron (total 7,9 L) y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con etanol frío (300 mL) y *i*Pr₂O (2 x 400 mL) para obtener (S)-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, sal del ácido 1R-(-)-canfor-10-sulfónico (182 g, 346 mmol, pureza: >95 %, recuperación: 24,8 %) como un polvo blanco. LCMS (m/z) 294,2 (M+H⁺), tiempo de retención:

1,21 min, Método 1 20 V. HPLC quiral método 1: 2,60 y 3,32 min, ee=98,5 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,62 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (t, J=9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,3 Hz, 2H), 5,34 (dd, J=11,8 y 5,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=18,9 y 12,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (d, J=14,8 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J=19,0, 4,7 y 1,1 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (d, J=14,6 Hz, 1H), 2,24 (dt, J=18,0 y 3,7 Hz, 1H), 2,01 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J=4,4 Hz, 1H), 1,78 (m, 5H), 1,29 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,74 (s, 3H),

Etapas 6: A una suspensión de (S)-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona, sal de ácido 1R-(–)-canfor-10-sulfónico (182 g, 346 mmol) en DCM (1,3 L) a 0 °C, se añadió TEA (121 mL, 866 mmol) gota a gota. Se añadió gota a gota Ac₂O solo (32,7 mL, 346 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 min. Se añadió H₂O y se ajustó el pH a 8 con NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con solución 0,5 M de HCl (2 x 1,2 L), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se trató esta solución con carbón vegetal (25 g). Se calentó la solución a reflujo durante 25 min, se filtró sobre celita y se concentró a vacío. Se trituró el residuo en Et₂O caliente (1,2 L) durante 1 h; la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona (111 g, 331 mmol, pureza: 100 %, recuperación: 96 %) como un polvo blanco. Este producto se secó a alto vacío durante 6 h. LCMS (m/z) 336,1 (M+H⁺), tiempo de retención: 2,00 min, Método 1 20 V. HPLC quiral método 1: 6,04 y 3,32 min, ee=99,9 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,24 (s, 1H), 7,12 (tt, J=9,3 y 1,9 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,34 (dd, J=12,0 y 4,9 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 (ddd, J=19,0, 12,1 y 1,0 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,74 (ddd, J=19,1, 5,0 y 1,5 Hz, 1H), 2,62 (qd, J=12,8 y 2,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,71 (t, J=11,5 Hz, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H),

El modelo de PXRD de la Figura 5 se obtuvo de una muestra de (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona preparada por trituración en éter dietílico caliente, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y filtración, utilizando un difractómetro de rayos X Rigaku Miniflex II Desktop como sigue. Se cargó el material en un soporte de muestra con ruido de fondo cero y se hizo un barrido según los parámetros:

Ángulo de partida = 2 ángulo de parada = 40

Anchura de etapa = 0,02

Tiempo de conteo = 1,0

kV = 30 mA = 15

Eje de barrido = 2 theta/theta.

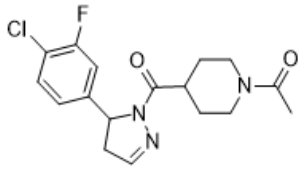
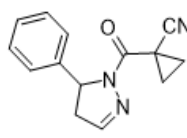
Ejemplo 204

1-(4-(5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona



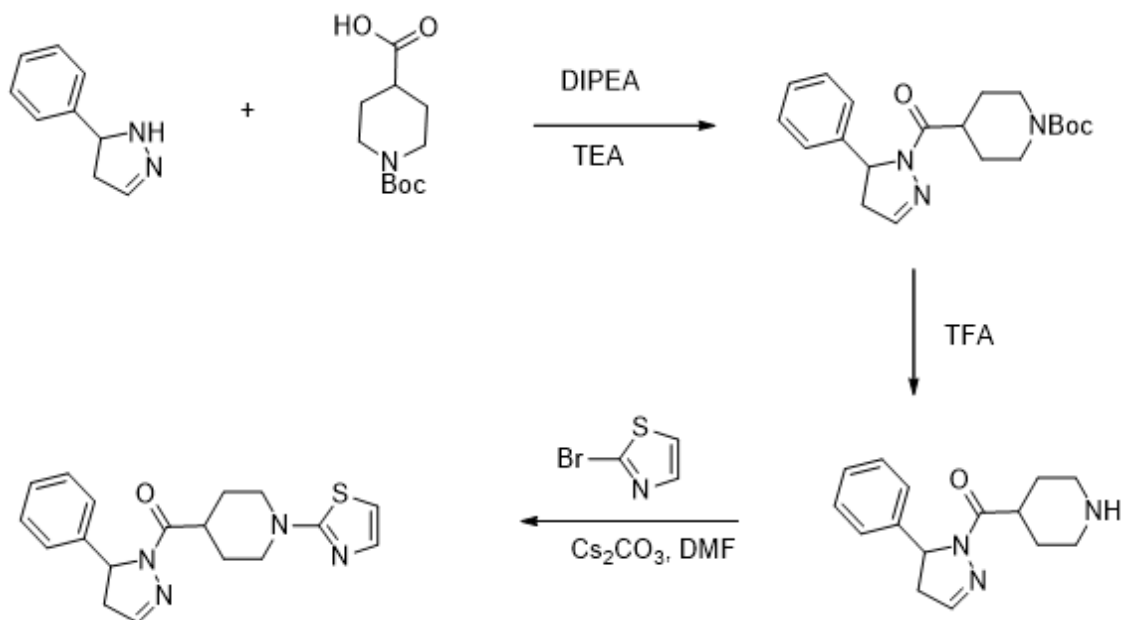
5 A una solución de cloruro de 1-acetilpiperidina-4-carbonilo (1,05 g, 5,54 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió DIPEA (2,4 mL, 13,8 mmol), seguido por 5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (0,5 g, 2,77 mmol) en porciones durante 1 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se hizo seguimiento de la reacción por TLC. TLC fase móvil: EtOAc al 40 % en hexano, valor R_f: 0,2, La mezcla de
10 reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x30 mL), y las capas orgánicas separadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato (25 ml) y solución de salmuera (25 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 mallas) eluyendo con EtOAc al 10-30 % en hexano. Las fracciones recogidas se
15 concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (292 mg, 0,83 mmol, 30 % de rendimiento). LC Método 4 tiempo de retención 8,81 min. MS (m/z) 334/336 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,29-7,43 (m, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,13 (dd, *J*=8,6, 2,9 Hz, 2 H), 5,30 (dd, *J*=11,8, 4,8 Hz, 1 H), 4,33 (br,s, 1H), 3,72-3,88 (m, 1 H), 3,40-3,56 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,01 - 3,16 (m, 1 H), 2,52 - 2,74 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,80 (br, d, *J*=11,6 Hz, 1 H), 1,69 (br, t, *J*=11,2 Hz, 1 H), 1,21 - 1,55 (m, 2 H),
20

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga utilizando DIPEA o TEA como la base.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR SFC quiral tiempo de retención (min)	MS (M+H) ⁺
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,18 - 1,54 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 1 H), 1,81 (br d, <i>J</i> =12,72 Hz, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 2,55 - 2,83 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 3,39 - 3,55 (m, 1 H), 3,81 (br d, <i>J</i> =13,59 Hz, 1 H), 4,33 (br d, <i>J</i> =9,21 Hz, 1 H), 5,32 (dd, <i>J</i> =11,95, 4,93 Hz, 1 H), 6,98 (br t, <i>J</i> =6,47 Hz, 1 H), 7,15 (br d, <i>J</i> =10,30 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 1 H) SFC quiral: 3,77 y 4,29 min	
205	(1-(4-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona			352 / 354
206	1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopropano carbonitrilo		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,41 - 0,62 (m, 2 H), 0,83 - 0,92 (m, 1 H), 1,01 (ddd, <i>J</i> =9,54, 5,92, 3,62 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 2,60 (ddd, <i>J</i> =18,74, 4,93, 1,75 Hz, 1 H), 3,41 (ddd, <i>J</i> =18,80, 11,89, 1,53 Hz, 1 H), 5,27 (dd, <i>J</i> =11,95, 4,93 Hz, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H) SFC quiral: 2,80 y 2,99 min	240

Ejemplo 207

(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metanona

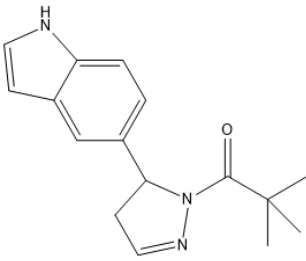


A una solución de 4-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,2 g, 41 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (15 g, 103 mmol) y DIPEA (54 mL, 308 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL), se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener 4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (2,7g, 7,5 mmol, 7 % de rendimiento) como un semi-sólido amarillo. MS (m/z) 380 (M+Na⁺).

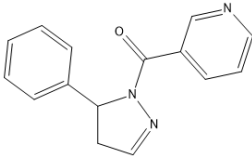
A una solución de 4-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 7,55 mmol) en DCM (40 mL) se añadió TFA (2,9 mL, 37,8 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción se separó el disolvente a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido se disolvió en MeOH (50 mL) y se añadió resina de intercambio iónico amberlita A-21 hasta PH~8, se filtró la resina y se concentró el filtrado y se secó a alto vacío para obtener (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona (1,5 g, 5,78 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (m/z) 258 (M+H⁺).

A una solución de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piperidin-4-il)metanona (1 g, 3,89 mmol) y 2-bromotiazol (0,765 g, 4,66 mmol) en DMF seca (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (1,9 g, 5,83 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (50 mL), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 mL), las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL), la capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en DCM (10 mL) y se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de fase normal utilizando columna de gel de sílice (100-200 mallas) y se eluyó con hexano/EtOAc (60/40). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (130 mg, 0,363 mmol, 9 % de rendimiento) como una goma de color naranja. MS (m/z) 341 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 7,27-7,38 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,03-7,18 (m, 3H), 6,80 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 3,49 (ddd, J=19,0, 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 2,59-2,74 (m, 1H), 1,90 (br, d., J=11,4 Hz, 1H), 1,78 (br, d., J=11, 4Hz, 1H), 1,50-1,70 (m, 2H),

Preparados también por el método del Ejemplo 90:

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
208	1-(5-(1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,03 (br, s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,36 (ddd, J=3,0, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=11,7, 4,4 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,5 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J=18,8, 4,4, 1,9 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)	270

Preparados también por el método del Ejemplo 171:

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
209	(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(piridin-3-il)metanona trifluoroacetato		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,73 - 2,99 (m, 1 H), 3,58 (ddd, J=19,01, 11,68, 1,39 Hz, 1 H), 5,56 (dd, J=11,75, 4,93 Hz, 1 H), 7,57 - 7,85 (m, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 7 H), 8,37 (d, J=6,82 Hz, 1 H), 8,80 (br, s, 1 H), 9,06 (br, s, 1 H)	252

5 Composiciones farmacéuticas

EJEMPLO A – Se prepara una pomada combinando 20 % (p/p) de compuesto del Ejemplo 8, y 80 % (p/p) de vaselina. Se pasa la mezcla a través de un molino de rodillos hasta que se obtiene una consistencia uniforme.

10 EJEMPLO B – Pulverización en aerosol: Se prepara una solución a partir de los siguientes componentes: [Ingrediente (Cantidad (p/p))]: Compuesto 8 (1,00), propilenglicol (5,00), polisorbato 80 (1,00), etanol (78,00), agua purificada (15,00). Se pone la solución en un recipiente de aerosol convencional, se acopla un mecanismo de válvula, y se carga el recipiente con nitrógeno a 689,4 KPa.

15 EJEMPLO C - Se preparan comprimidos utilizando métodos convencionales y se formulan como sigue: [Ingrediente (Cantidad por comprimido)]: Compuesto (5 mg), microcristalina celulosa (100 mg), lactosa (100 mg), glicolato sódico de almidón (30 mg), estearato de magnesio (2 mg).

EJEMPLO D - Se preparan cápsulas utilizando métodos convencionales y se formulan

como sigue: [Ingrediente (Cantidad por cápsula)]: Compuesto (15 mg), almidón desecado 178 mg), estearato de magnesio (2 mg).

Ensayos biológicos:

5 Ensayo biológico *in vitro*

Para evaluar la actividad de los compuestos de esta invención, se utilizó un ensayo de unión basado en polarización fluorescente, cuyos detalles están descritos en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/IB2014/059004, ahora, Publicación de Patente Internacional N° WO2014/125444.

10 Se hace el promedio de las plC_{50} s para determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos.

Determinados utilizando el método anterior, los compuestos de los Ejemplos 1-209 presentaron una plC_{50} entre aproximadamente 5,0 y 9,0.

15 Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4-6, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 20-22, 25, 27-50, 53-63, 65-69, 71-77, 80, 81, 90-94, 170-173, 175, 176, 178-181 y 208 presentaron una plC_{50} entre aproximadamente 6,0 y 9,0.

20 Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5-7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 21, 22, 26, 29, 32, 33, 36-38, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 70, 75, 76, 79, 80, 83, 85, 87, 93, 95, 102, 105, 109, 112-114, 116, 122-125, 130, 131, 133, 136-140, 143, 145-149, 151-159, 164, 168, 169, 171, 172, 175-180, 183-185, 187-190, 193, 196-199, 203, 205 y 207 presentaron una plC_{50} entre aproximadamente 7,0 y 9,0. En adición, los compuestos de los Ejemplos 3, 7, 68 y 189 presentaron una plC_{50} entre aproximadamente 8,0 y 9,0.

25 Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 y 172 inhibieron la quinasa RIP1 en el método anterior con una plC_{50} media de aproximadamente 7,4, 7,7, 7,1, 7,5, 7,3, 6,7, 7,8, 6,4, 6,2, 7,2, 7,1, 7,5, 8,1, 6,6, 7,0 y 7,8 respectivamente. En adición, los compuestos de los Ejemplos 11, 12, 17, 55, 70, 81, 203 y 209 inhibieron la quinasa RIP1 en el método anterior con una plC_{50} media de aproximadamente 7,5, 6,3, 6,9, 6,6, 6,4, 6,5, 7,5, y 5,6 respectivamente.

30 Ensayo biológico *in vivo*

Se puede ensayar la eficacia de los inhibidores de RIP1 en ratones *in vivo* utilizando un modelo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica motivada por TNF (Duprez, L., et al.

2011. Immunity 35(6):908-918) utilizando TNF más el inhibidor de caspasa zVAD. El modelo se termina a ~3 h (según recomendaciones de IACUC para la pérdida de temperatura). Las manifestaciones inducidas por el TNF (o TNF/zVAD) incluyen pérdida de temperatura, la producción de numerosas citoquinas (incluyendo IL-6, IL-1b, MIP1 β y MIP2) en la periferia, hígado e inflamación intestinal y un aumento de los marcadores de daño celular (LDH y CK) y daño del hígado (AST y ALT) en el suero. La inhibición de estas manifestaciones inducidas por TNF/zVAD se puede demostrar por pre-administración IP (intraperitoneal) con compuestos seleccionados. Por ejemplo, los ratones (8 ratones por grupo) fueron pre-administrados IP con vehículo o compuesto 15 minutos antes de la administración i.v. al ratón de TNF (30 μ g/ratón) y zVAD (0,4 mg/ratón) simultáneamente. La pérdida de temperatura en los ratones se midió por sonda rectal. Se terminó el estudio cuando el grupo control perdió 7 grados, según el protocolo IACUC. Todos los datos se muestran como las medias $\pm$ error típico de la media. Los datos representativos para los compuestos de los Ejemplos 13, 193, y 2013, expresados a lo largo del tiempo y en los puntos de tiempo de 2,5, 3 y 2,5 horas, respectivamente, se dan en las Figuras 1-3. Los datos para los compuestos de los Ejemplos 13, 48, 66, 155, 158, 193 y 203 ensayados en este modelo se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1.

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>% Inhibición</u>	<u>Vía</u>
13	20	80	IP
48	0,5	17	IP
48	5	52	IP
48	50	91	IP
66	0,1	52	IP
155	10	49	PO
158	10	77	PO
193	140	94	PO
203	1	9%	PO
203	10	46%	PO
203	100	88%	PO

El modelo puede funcionar en una larga modalidad (utilizando TNF solo i.v.) que produce la terminación del estudio en ~8 horas (en las condiciones de la IACUC para la pérdida de temperatura). Para la versión de TNF (solo) del modelo, a los ratones (8 ratones per grupo) se les pre-administró oralmente vehículo o compuesto de ensayo a 100 mg/kg 15 minutos antes de la administración i.v. de TNF de ratón (30 µg/ratón). Todos los datos se muestran como las medias ± error típico de la media. Los datos para los compuestos ensayados en este modelo se proporcionan en la Tabla 2. Datos representativos para el Ejemplo 203, expresados a lo largo del tiempo en el punto de tiempo de 7,5 horas, respectivamente, se dan en la Figura 4.

Tabla2.

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>% Inhibición</u>
203	1	-14
203	10	45
203	100	86

Ensayo biológico en células *in vitro*

La eficacia de los inhibidores de RIP1 se puede ensayar en ratones *in vitro* utilizando células de leucemia monocítica humana U937 o de fibrosarcoma de ratón en un ensayo de necroptosis. Como se determina utilizando el método descrito en He, S. et al. 2009. Cell 137(6):1100-1111 y en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/IB2014/059004, ahora, Publicación de Patente Internacional N° WO2014/125444, los compuestos de los Ejemplos 1-209 presentan una pIC₅₀ entre aproximadamente 5,0 y 9,0.

Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 6, 7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 22, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 76, 79, 80, 87, 105, 108, 112, 114, 122, 124, 125, 130, 131, 139, 140, 146-148, 151, 153-155, 158, 164, 171, 172, 175-177, 179, 180, 184, 185, 187-190 inhibieron la necrosis en células U937 en el método anterior con una pIC₅₀ media entre aproximadamente 7,0 y 9,0.

Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3, 7, 13, 15, 40, 44, 50, 53, 56, 60, 65, 66, 68, 76, 79, 93, y 190 inhibieron la necrosis en células U937 en el método anterior con una pIC₅₀ media entre aproximadamente 7,0 y 9,0.

Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66,

68, 91, 93 y 172 inhibieron la necrosis en células U937 en el método anterior con una plC_{50} media de aproximadamente 7,8, 8,3, 7,2, 6,8, 7,5, 6,6, 7,8, 6,4, 6,8, 7,5, 7,2, 8,0, 8,6, 7,0, 7,0 y 8,0 respectivamente.

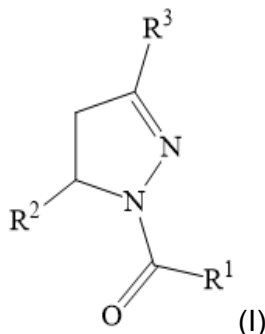
Además, los compuestos de los Ejemplos 16, 17, 23, 64, 81, 174 y 209 inhibieron la necrosis en células U937 en el método anterior con una plC_{50} media de aproximadamente 7,9, 6,2, 6,3, 6,5, 6,2, 6,3 y 5,7 respectivamente.

Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 13, 15, 40, 44, 48, 50, 56, 66, 68, 91, 93 y 172 inhibieron la necrosis en células L929 en el método anterior con una plC_{50} media de aproximadamente 6,7, 8,3, 7,7, 7,8, 7,4, 6,7, 7,7, 7,3, 11,8, 8,3, 6,6, 7,1 y 6,2, respectivamente. Se midió la viabilidad cuantificando los niveles celulares de ATP utilizando el Kit Cell Titer-Glo. Todos los datos son medias $\pm$ desviación típica de la media.

References: WO2010075561A; EP295695 (US4,839,376; US4,990,529); EP322691 (US4,895,947); WO2009086303 (US20090163545); Postovskii, I. Y.; Vereshchagina, N. N., *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 110, 802-804 (1956); Liu, X.-H., *Hecheng Huaxue*, 15 (2), 212-215 (2007); Santos, J. M.; Lopez, Y.; Aparicio, D.; Palacios, F., *J. Org. Chem.*, 73(2), 550-557 (2008); Liu, X.-H.; Zhu, J.; Pan, C. -X.; Song, B.-A., *Yingyong Huaxue*, 24 (10), 1162-1166 (2007).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



en donde:

R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, o un grupo alquilo(C₂-C₆), alquino(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₄), sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄),

alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido,

en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano;

R³ es H o halógeno;

o una sal del mismo, con la condición de que el compuesto no es ciclohexil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona.

2. El compuesto, o sal del mismo, según la reivindicación 1, en donde:

R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y

R³ es H.

3. El compuesto, o sal del mismo, según la reivindicación 1, en donde:

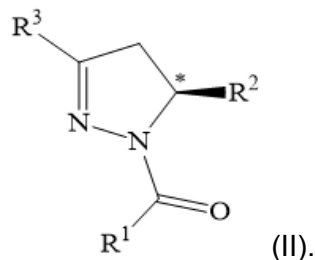
R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, sustituido o insustituido, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y R³ es H.

4. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la fórmula (II):



5. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido.

6. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄).

7. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, en donde el grupo piperidinilo sustituido está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

8. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en

donde R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄), en donde el grupo piperidinilo sustituido está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, 5 cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- 10 opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

15

9. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con CH₃CO-, CF₃CO-, o 1-metil-1H-pirrol-2-il-CO-.

20

10. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, en donde el grupo piperidinilo sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno o alquilo(C₁-C₄) y está sustituido además con un fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido, en donde el grupo fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente 25 sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo(C₁-C₃)-alquilo, y halo(C₁-C₃)-alquil-CO-.

25

11. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en 30 donde R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

30

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

12. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es fenilo insustituido.

13. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

14. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄).

15. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R³ es H.

16. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto que es (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto que es (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona.

19. El compuesto según la reivindicación 18, que proporciona un difractograma PXRD

sustancialmente concordante con la Figura 5.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20, que comprende además al menos otro agente terapéuticamente activo.

22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para uso en terapia.

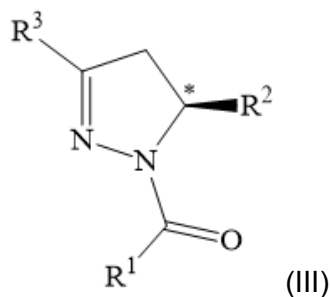
23. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, a un ser humano que lo necesite.

24. Uso del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

5

25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

26. Un compuesto según la fórmula (III):



en donde:

R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, un indoilo insustituido, un grupo alquilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-CO- alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido,

en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o

arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-

5

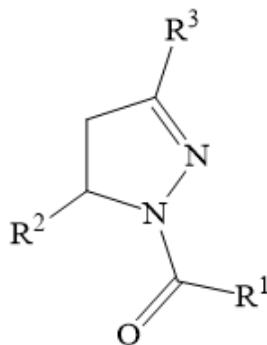
alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano;

R³ es H, halógeno, o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.

RESUMEN

Se describen compuestos que tienen la fórmula:



5

en donde R¹, R², y R³ son como se definen en este documento, y métodos de fabricación y uso de los mismos.

Figura 1A

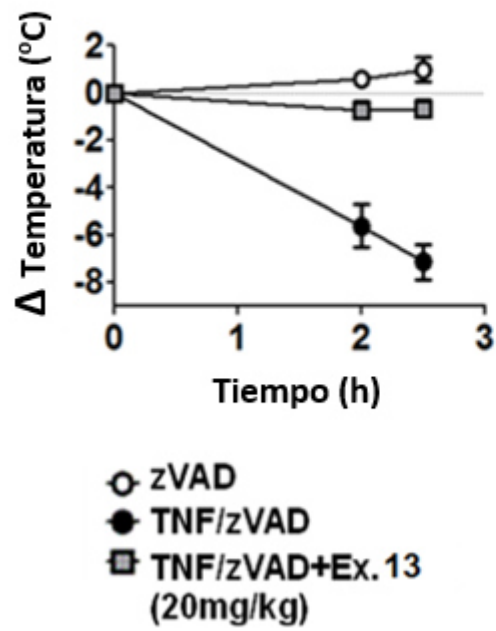


Figura 1B

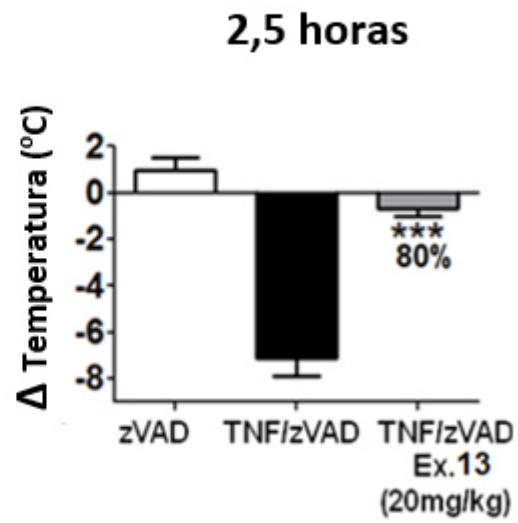


Figura 2A

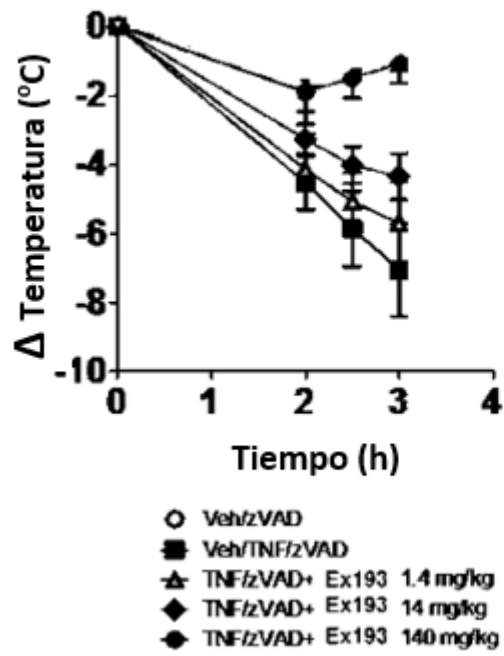


Figura 2B

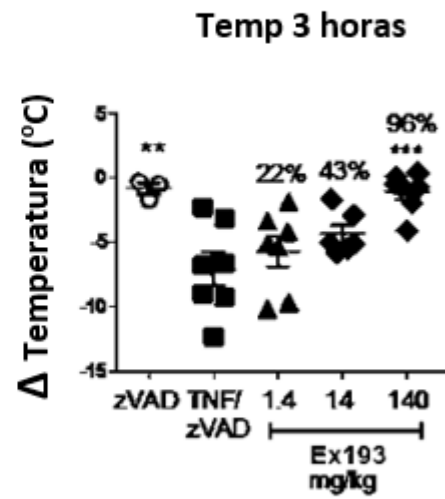


Figura 3A

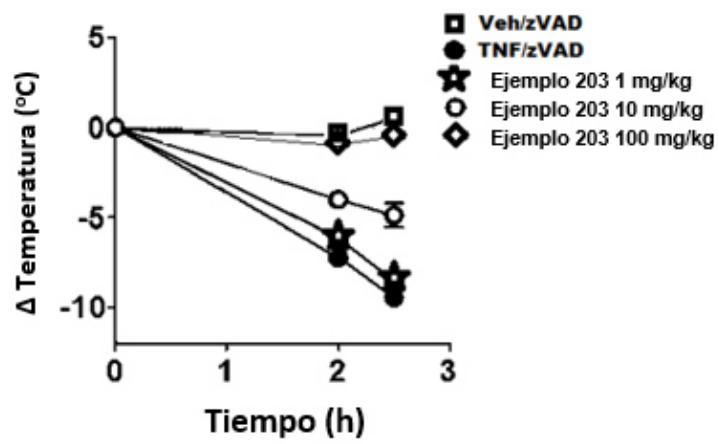


Figura 3B

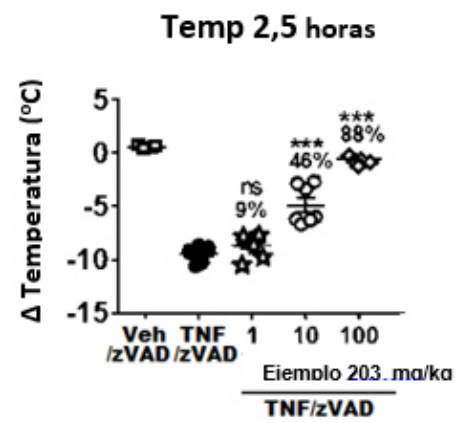


Figura 4A

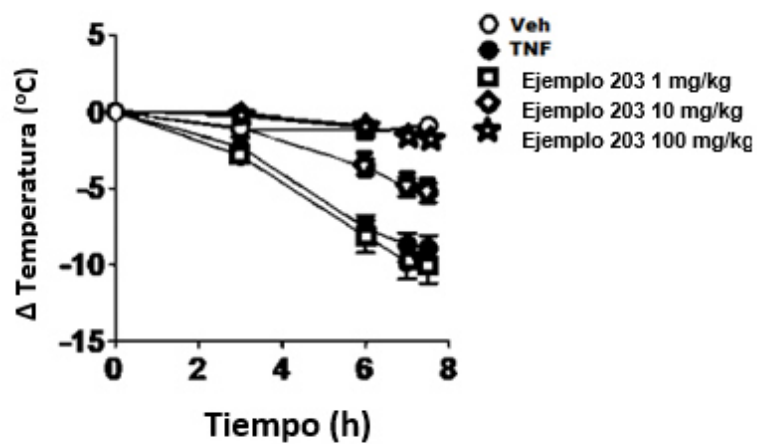


Figura 4B

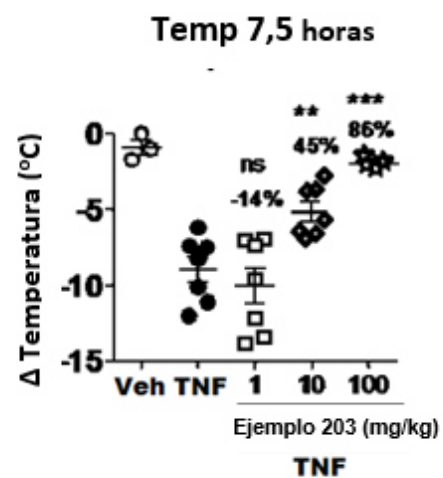
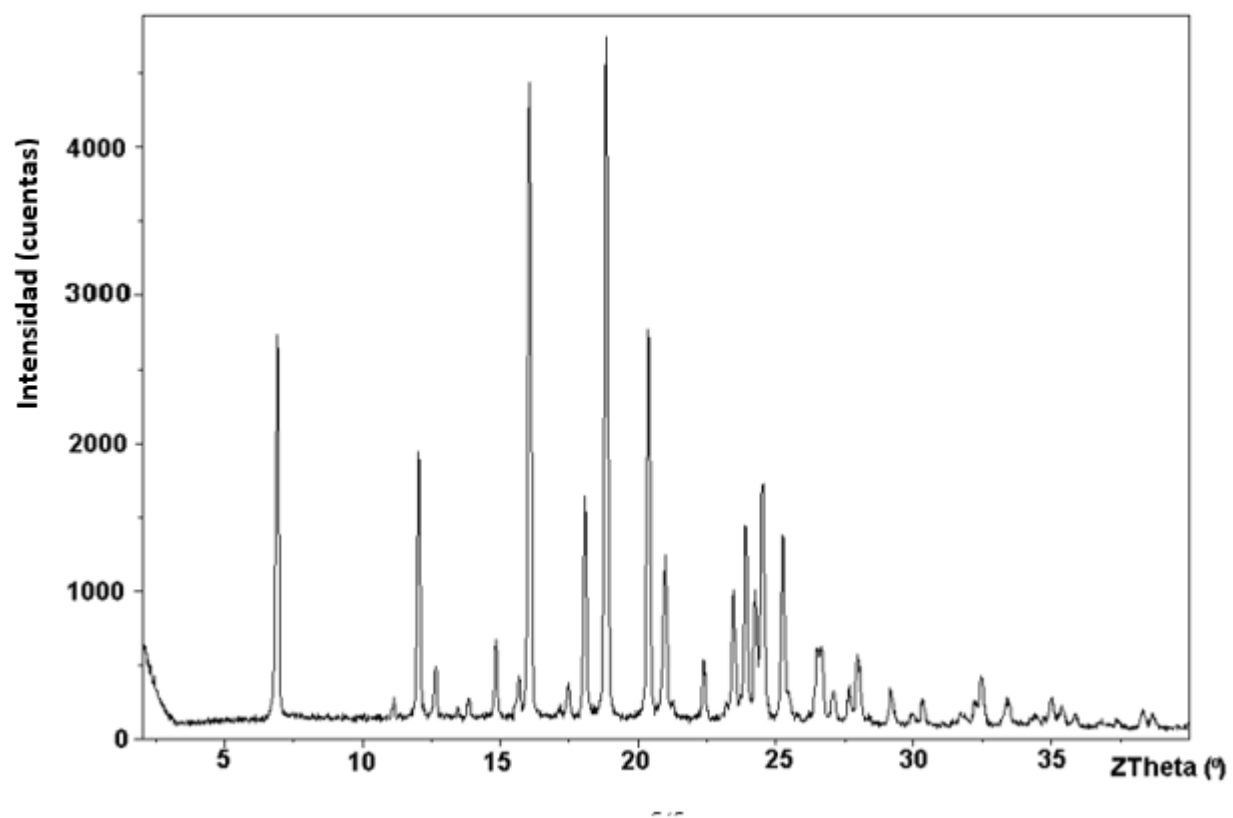


Figura 5



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2016/052948

International filing date (day/month/year)
19.05.2016

Priority date (day/month/year)
19.05.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D231/06 C07D401/04 C07D401/06 C07D403/04 C07D405/04
C07D405/06 C07D409/14 C07D417/14 C07D487/04 A61K31/4155 A61P25/00 A61P31/04 A61P35/00

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Beligny, Samuel

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	<u>26</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 EP 0 295 695 A2 (YAMASHITA HIROYUKI [JP] ET AL) 21 December 1988 (1988-12-21) cited in the application
- D2 XIN-HUA LIU ET AL: "Design and synthesis of-phenylacetyl (sulfonyl) 4,5-dihydropyrazole derivatives as potential antitumor agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 10, 17 March 2011 (2011-03-17), pages 2916-2920, XP028208748, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.03.066 [retrieved on 2011-03-23]
- D3 LIU ET AL: "Synthesis and biological activity of arylpyrazole derivatives", HECHENG HUAXUE / CHINESE JOURNAL OF SYNTHETIC CHEMISTRY, CHENGDU YUJI HUAXUESUO, CHINA, vol. 15, no. 2, 2007, pages 212-215, XP008180688, ISSN: 1005-1511
- D4 LIU, XIN-HUA; ZHU, JING; PAN, CHUN-XIU; SONG, BAO-AN: "Synthesis and fungicidal activity of novel 5-arylpyrazole derivatives", YINGYONG HUAXUE (CHINESE JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY), vol. 24, no. 10, 2007, pages 1162-1166, XP008180689, ISSN: 1000-0518
- D5 WO 2014/125444 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 21 August 2014 (2014-08-21) cited in the application

Novelty

1.1 D1 discloses 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbonyl derivatives analogue to the compounds of the present (see claims 1 and 3), and in particular compound 62 (see D1, p. 12) which has been disclaimed from the scope of the present application by means of a proviso. The compounds of D1 are capable of inhibiting the formation of cerebral edemas, protecting ischemic lesions and curing nervous disorders after

recuperation (see D1, p. 3, l. 4-7). The compounds of claim 1 differ from the compounds of D1 in the definition of the R^1 substituent (see the definition of the R^1 substituent in claim 1 of D1, and the definition of the R^3 substituent in claim 3 of D1). The general formula of D1 does not cover compound 62 of D1 (the compound excluded from the scope of the present application by means of a proviso).

The compounds of D1 differ from the compounds of purpose-related compound claim 26 of the present application in that the compounds of claim 26 concern specific enantiomers, when the compounds of D1 concern racemates.

D2 discloses 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbonyl derivatives analogue to the compounds of the present application as potential antitumor agents (see D2, p. 2917, compounds 4a-4g, and p. 2917-2918, tables 1 and 2).

The compounds of claim 1 of the present application differ from the compounds of D2 in that R^3 is H or halogen rather than methyl, and in the nature of the R^1 substituent.

The compounds of D2 differ from the compounds of purpose-related compound claim 26 of the present application in that the compounds of claim 26 concern specific enantiomers, when the compounds of D2 concern racemates.

D3 discloses 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbonyl derivatives analogue to the compounds of the present application and having antibacterial activity (see p. 213, compounds 3a-3e, and 3g, and p. 215, Table 3).

The compounds of claim 1 of the present application differ from the compounds of D3 in that R^3 is H or halogen rather than methyl, and in the nature of the R^1 substituent.

The compounds of D3 differ from the compounds of purpose-related compound claim 26 of the present application in that the compounds of claim 26 concern specific enantiomers, when the compounds of D3 concern racemates.

D4 discloses 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbonyl derivatives analogue to the compounds of the present application and having fungicidal activity (see D4, p. 1162, compounds 3ac, 3ad, 3ae, 3af, 3ag, 3ah, and p. 1165, Table 4).

The compounds of claim 1 of the present application differ from the compounds of D4 in that R^3 is H or halogen rather than methyl, and in the nature of the R^1 substituent.

The compounds of D4 differ from the compounds of purpose-related compound claim 26 of the present application in that the compounds of claim 26 concern the opposite enantiomers.

Thus the compounds of the present application are new, and the subject-matter of claims 1-26 is considered to be new (Article 33(2) PCT).

1.2 D5 discloses receptor-interacting protein-1 (RIP1) kinase inhibitors (see claims 1 and 56). The compounds of the present application differ from the compounds of D5 in that they are based on a 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbonyl core, when the compounds of D5 are benzoazepine derivatives.

Inventive Step

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 26 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

When determining which document could be considered as the closest prior art, it has to be borne in mind that the primary aim of the application is to provide pharmaceutical compounds useful for the treatment or prevention of certain disorders, and that the pathway or mechanism by which these pharmaceuticals achieve the desired effect is of only secondary interest

D1-D3 disclose compounds which have therapeutical activities which are also covered by the present application: the compounds D1 protect against ischemic lesions (see D1, p. 3, l. 4-7), the compounds of D2 have antitumor activity (see abstract), and the compounds of D3 have antibacterial activity (see D3, p. 215, Table 3). Said conditions are covered by the present application (see p. 46 of the description).

Thus D1-D3 are equally considered to represent the closest prior art to the subject-matter of the present application. The compounds of claim 26 of the present application differ from the compounds of D1-D3 in that they are specific enantiomers.

No further effects appear to be linked to the distinguishing feature of the claimed compounds. Thus the objective technical problem underlying the present application can be seen in the provision of further compounds useful for the protection of ischemic lesion (starting from D1 as the closest prior art), the provision of further antitumor agents (starting from D2) and the provision of further antibacterial agents (starting from D3).

It is generally known to the person skilled in the art that, in pharmaceutically active substances with an asymmetric carbon enabling them to occur in the form of a racemate of two enantiomers, one of the enantiomers often has a quantitatively greater effect/less toxicity/more specificity than the racemate. Thus, selecting one of the two possible enantiomers of a compound having a known pharmaceutical activity would give a compound either more or less active than the racemate, but having to some extent the same pharmaceutical activity, and thus solving the aforementioned

problem(s). The selection of the compounds of claim 26 corresponding to specific enantiomers of the compounds of D1, D2, and D3 is therefore considered to be one of the straightforward possibilities which the skilled person would select without exercising any inventive skill, within the meaning of Article 33(3) PCT in order to solve the problem posed.

Thus the subject-matter of claim 26 is not considered to be inventive.

2.2 On the other hand, starting from any of D1-D3, and D5, it is acknowledged that the prior art does not suggest that the compounds of claim 1 could have the desired activity.

The subject-matter of claims 1-25 is thus considered to be inventive (Article 33(3) PCT).

Industrial Application

3. The subject-matter of claims 1-26 can find industrial applicability in the field of pharmacy, thus meets the requirements of Article 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Reference is made to the following documents:

- D6 WANG YANG ET AL: "Dihydropyrazole derivatives as telomerase inhibitors: Structure-based design, synthesis, SAR and anticancer evaluation in vitro and in vivo",
EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,
vol. 112, 2007, pages 231-251, XP029450402,
ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2016.02.009
- D7 XIAO XUAN ET AL: "Identification of human telomerase inhibitors having the core of N-acyl-4,5-dihydropyrazole with anticancer effects",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON,
AMSTERDAM, NL,
vol. 26, no. 6, 10 February 2016 (2016-02-10), pages 1508-1511,
XP029436559,
ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.02.025

D6 and D7 could be relevant to the matter of inventive step of claim 26 should the priority of the present application not be valid.

Re Item VII

Certain defects in the international application

4. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D2 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

5.1 Claim 19 contains a reference to the drawings. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

5.2 Claim 23 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

5.3 It should be noted that in the Regional phase, any references in the description to therapeutic methods being part of the invention will have to be reformulated or deleted, and that the references to the spirit of the invention in the description will also have to be deleted in the description.

5.4 Compound 16 on p. 95 does not fall within the scope of claim 1 (disclaimed compound) nor within the scope of claim 26. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

5.5 Claims 17 and 18 comprise all the features of claim 1 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).