



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 179**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04818779 .3**

96 Fecha de presentación : **15.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1685113**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Pirazoles sustituidos como agonistas de PPAR.**

30 Prioridad: **17.11.2003 GB 0326747**
19.12.2003 GB 0329462

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Faucher, N. E. y**
Martres, Paul

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 311 179 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pirazoles sustituidos como agonistas de PPAR.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ciertos nuevos compuestos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que activan tanto los subtipos alfa como gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisoma humano. La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos y procedimientos para la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PPAR.

Antecedentes de la invención

Varios factores de riesgo independientes se han asociado con enfermedades cardiovasculares. Éstos incluyen hipertensión, aumento de los niveles de fibrinógeno, altos niveles de triglicéridos, niveles elevados de colesterol LDL, niveles elevados de colesterol total y bajos niveles de colesterol HDL. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa ("estatinas") son útiles para tratar afecciones caracterizadas por altos niveles de LDL-c. Se ha demostrado que la reducción de los niveles de LDL-c no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos pacientes, particularmente los que tienen niveles normales de LDL-c. Este grupo de población se identifica por el factor de riesgo independiente de bajos niveles de HDL-c. El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con los bajos niveles de HDL-c aún no se ha tratado de manera satisfactoria por terapia con fármacos (es decir, actualmente no hay fármacos en el mercado que sean útiles para elevar el nivel de HDL-c >40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53-70).

El síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico) se define de forma flexible como una colección de anomalías incluyendo hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL-c pequeñas densas e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y niveles reducidos de HDL-c.

La NIDDM se describe como la resistencia a la insulina que, a su vez, origina una producción de glucosa anómala y una reducción de la captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores finalmente conducen a una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) e hiperinsulinemia.

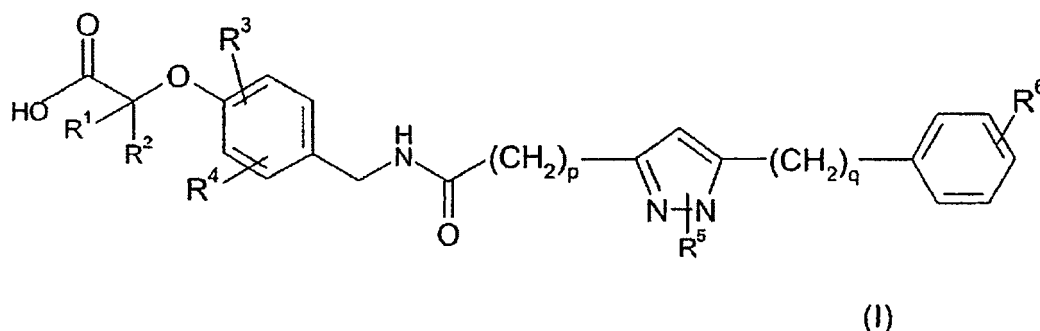
Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia de receptores de esteroides/retinoides de factores de transcripción activados por ligando. Véase, por ejemplo, Willson, T. M. y Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, páginas 235-241.

Se han aislado tres receptores activados por el proliferador de peroxisomas y se han denominado PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (también conocidos como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de genes diana por unión a elementos de secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta a PPAR (PPRE). Hasta la fecha, se han identificado PPRE en los potenciadores de varios genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos, lo que sugiere que los PPAR juegan un papel central en la cascada de señalización adipogénica y la homeostasis de lípidos (H. Keller y W. Wahli, Trends Endocrin. Met 291-296, 4 (1993)).

Ciertos compuestos que activan o interaccionan de otra manera con uno o más de los PPAR se han implicado en la regulación de los niveles de triglicéridos y de colesterol en modelos animales. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 01/40207, WO 01/00603, WO 97/31907 y WO 02/46174 (Glaxo Group Ltd *et al*).

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

p es 0 ó 1; q es 0 ó 1;

R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₃;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, alquenilo C₂₋₆ o CF₃;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -CO-fenilo, O-alquilo C₁₋₆, fenilo, morfolino) o alquenilo C₂₋₆;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, halógeno, -OCH₂ fenilo, fenilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃), morfolino, pirrolidino, piperidino, tiofenilo, furanilo, piridinilo o -O-alquenilo C₂₋₆.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, preferiblemente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en terapia, y en particular, en medicina humana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por PPAR humano ("hPPAR").

En otro aspecto, la presente invención describe un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por hPPAR que comprende la administración de un compuesto de esta invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por hPPAR.

Las enfermedades o afecciones mediadas por hPPAR incluyen dislipidemia incluyendo dislipidemia diabética asociada y dislipidemia mixta, obesidad, síndrome X (como se define en esta solicitud, éste incluye síndrome metabólico), insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, inflamación, enfermedades hiperproliferativas epiteliales incluyendo eccema y psoriasis y afecciones asociadas con el revestimiento y el sistema digestivo y regulación del apetito y de la ingesta de comida en sujetos que padecen trastornos tales como obesidad, bulimia y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de la invención son potencialmente útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares y afecciones que incluyen aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en este documento, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éter hidrolizable farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque los ésteres hidrolizables se incluyen en el alcance de la invención, se prefieren los ácidos porque los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, en realidad pueden ser los ácidos a los que hidrolizan los que son compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones de ensayo o *in vivo*. En general, el ácido carboxílico es activo tanto en ensayos de unión como de transfección transitoria, mientras que el éster normalmente no se une bien pero es activo en el ensayo de transfección transitoria presumiblemente debido a la hidrólisis. Son ésteres hidrolizables preferidos alquil C₁₋₆ ésteres en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Se prefieren más ésteres metílicos o etílicos.

Los compuestos de la invención son moduladores de PPAR alfa y PPAR gamma. En un aspecto, son agonistas o agonistas parciales del PPAR pertinente.

El compuesto de fórmula (I) es adecuadamente un agonista dual selectivo de PPAR alfa y gamma. Como se usa en este documento, por "agonista", "compuesto activador" o "activador", o similares, se indican los compuestos que tienen un valor de pKi de al menos 6,0, preferiblemente al menos 7,0 para el PPAR pertinente, por ejemplo hPPAR alfa en el ensayo de unión que se describe a continuación, y que consiguen una activación de al menos el 50% del PPAR pertinente con respecto al control positivo indicado apropiado en el ensayo de transfección que se describe a continuación a concentraciones de 10⁻⁵ M o menos.

Los agonistas parciales pueden definirse como compuestos que transactivan al PPAR pertinente, por ejemplo PPAR alfa en células CV1 con una activación de menos del 50% en veces en comparación con el agonista total de PPAR alfa de referencia en los ensayos de transfección del tipo que se describe a continuación.

Como se usa en este documento, un "agonista dual selectivo de hPPAR alfa/gamma" es un agonista de hPPAR alfa/gamma cuyo valor de CE₅₀ para PPAR alfa y PPAR gamma es al menos 10 veces inferior a su valor de CE₅₀ para

PPAR delta. El valor de CE_{50} se define en el ensayo de transfección que se indica a continuación y es la concentración a la que un compuesto consigue el 50% de su actividad máxima.

En una realización, p es 0 y q es 1. En otra realización p es 1 y q es 0. En una realización más, p y q son 0.

En una realización, R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-3} . Preferiblemente, R^1 y R^2 son los dos alquilo C_{1-3} , más preferiblemente R^1 y R^2 son los dos metilo.

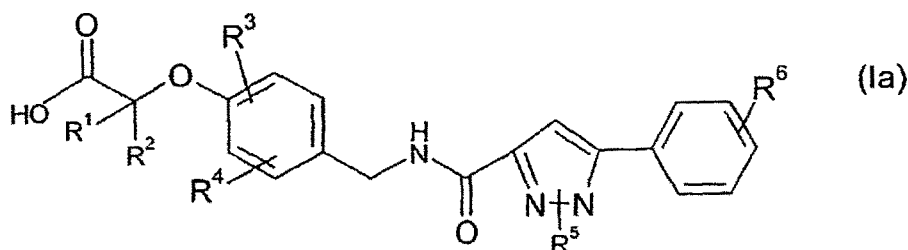
En una realización, R^4 es H.

En una realización, R^3 es alquilo C_{1-3} o -O-alquilo C_{1-3} . Preferiblemente, R^3 es metilo o -OCH₃. R^3 es preferiblemente *orto* al Oxígeno representado.

En una realización, R^5 es metilo.

En una realización, R^6 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente butilo terciario. Preferiblemente, R^6 está en la posición *para* del anillo fenilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de formula (Ia)



en la que

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-3} ;

R^3 y R^4 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , halógeno, OH, alqueno C_{2-6} , CF₃; R^5 es H, alquilo C_{1-6} o CF₃; R^6 es alquilo C_{1-6} .

En una realización, R^1 y R^2 en formula (Ia) son independientemente alquilo C_{1-3} . Preferiblemente, R^1 y R^2 son los dos alquilo C_{1-3} , más preferiblemente, R^1 y R^2 son los dos metilo.

En una realización, R^4 es H;

En una realización, R^3 es alquilo C_{1-3} o -O-alquilo C_{1-3} . Preferiblemente, R^3 es metilo o -OCH₃. R^3 es preferiblemente *orto* al oxígeno representado.

En una realización, R^5 es metilo.

En una realización, R^6 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente butilo terciario. Preferiblemente, R^6 está en la posición *para* en el anillo fenilo.

Aunque se han indicado de forma general las realizaciones para cada variable por separado, esta invención incluye los compuestos en los que varias o cada variable de la Fórmula (I) se selecciona entre las realizaciones que incluyen grupos preferidos o más preferidos para las realizaciones que incluyen cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de realizaciones incluyendo grupos preferidos, más preferidos y aún más preferidos.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen:

ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico;

ácido 2-[[4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-(2-propen-1-il)fenil]oxi]-2-metilpropanoico;

ES 2 311 179 T3

ácido 2-[(4-{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-propilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

5 ácido 2-{[4-{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{[4-{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}-2-metilpropanoico;

10 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

15 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

ácido 2-metil-2-{[4-{[(1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}propanoico;

20 ácido 2-metil-2-{[4-{[(1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}propanoico;

2-[(4-{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

25 2-{[4-1{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-{[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

30 ácido 2-metil-2-{[4-{[(1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}propanoico;

35 ácido 2-[(4-{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-{[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]-2-metilpropanoico;

40 ácido 2-[(4-{[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

45 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-5-[4-(4-morfolinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

50 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-5-[4-(1-piperidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

55 ácido 2-({4-[(5-(4-bifenilil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{[(1-metil-3-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}fenil)oxi]propanoico;

60 ácido 2-({4-[(3-(4-bifenilil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

65 ácido 2-{4-[(5-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino]metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(3-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino]metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ES 2 311 179 T3

- ácido 2-{2-cloro-4-[[{5-(4-isobutilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-6-metilfenoxi}-2-metilpropanoico;
- 5 ácido 2-[4-({(3-bifenil-3-il-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil}amino)metil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-({4-[[{5-(4-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico;
- 10 ácido 2-({4-[[{5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[[{1-metil-5-(2'-metilbifenil-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]fenoxi}propanoico;
- 15 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[{1-metil-5-[4-(2-tienil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil}fenil]oxi]propanoico;
- ácido 2-[(4-[[{5-[4-(3-furanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico;
- 20 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[{1-metil-5-[4-(4-piridinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil}fenil]oxi]propanoico;
- ácido 2-[(4-[[{5-[4-(2-furanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico;
- 25 ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[[{1-metil-3-(2'-metilbifenil-4-il)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil]fenoxi}propanoico;
- 30 ácido 2-{4-[[{5-(4-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico;
- ácido 2-{[4-({2-[4-[[{5-(4-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil]-2-cloro-6-metilfenoxi}-2-metilpropanoico);
- 35 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[{1-metil-3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil}fenil]oxi]propanoico;
- ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[{1-metil-5-[3-(1-piperidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil}fenil]oxi]propanoico;
- 40 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[{1-metil-5-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino]metil}fenil]oxi]propanoico;
- 45 ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[[{1-metil-3-(3-piperidin-1-ilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil]fenoxi}propanoico;
- ácido 2-[(4-[[{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il]acetil}amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico;
- 50 ácido 2-[(4-[[{5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]acetil}amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[{1-metil-3-[4-(1-piperidinil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil}fenil]oxi]propanoico;
- 55 ácido 2-{[4-({3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil}amino]metil]-2-metilfenil]oxi}-2-metilpropanoico;
- 60 ácido 2-({4-[[{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-[(4-[[{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico;
- 65 ácido 2-({4-[[{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico;

ES 2 311 179 T3

ácido 2-((4-(((5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-((5-(((3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-((4-(((5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metil-fenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-((4-(((5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metil-propanoico;

clorhidrato del ácido 2-((4-(((5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)ami-no)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-((4-(((3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil]-2-me-tilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-((2-metil-4-(((1-metil-3-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propanoico;

ácido 2-metil-2-((2-metil-4-(((1-metil-3-[4-((fenilmetil)oxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propanoico;

ácido 2-metil-2-((2-metil-4-(((1-metil-5-[4-((fenilmetil)oxi)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propanoico;

ácido 2-metil-2-((2-metil-4-(((1-metil-5-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propanoico;

ácido 2-((4-(((3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-((4-(((3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico;

ácido 2-((4-(((5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico.

Se apreciará por los especialistas en la técnica que los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables así como sales de adición de ácidos de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuadas incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaléico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanesulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina y procaína. Las referencias en lo sucesivo en este documento a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto compuestos de fórmula (I) como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

El compuesto de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran convencionalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse convenientemente para usarse de manera convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan administrarse terapéuticamente en forma de la sustancia química en bruto, se prefiere presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor de la misma.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las composiciones incluyen las que son adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo por inyección o por comprimido de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo por depósito e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del receptor. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar un compuesto ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adyuvantes. En general, las composiciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la composición deseada.

Las composiciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables, en particular para administración pediátrica) que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión de agua-en-aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Puede prepararse un comprimido por prensado o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes adyuvantes. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico) o agentes humectantes, tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, un compuesto de la presente invención puede incorporarse, por ejemplo, en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además, las composiciones que contienen estos compuestos pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Dichas preparaciones también pueden formularse en forma de supositorios, por ejemplo, que contienen bases supositorias convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizadas) que sólo requieren la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua-para-inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Las composiciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las composiciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen píldoras que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales composiciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados solubles en pequeñas cantidades, por ejemplo, en forma de una sal soluble en pequeñas cantidades.

Además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Se apreciará por los especialistas en la técnica que las referencias en este documento a tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Además, se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se trate y con la edad y la afección del paciente y en último caso estará en el criterio del médico o veterinario. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg al día, preferiblemente 1-1500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis unitaria o en forma de dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre el 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente el 30-95% para comprimidos y cápsulas y el 3-50% para preparaciones líquidas.

Un compuesto de la invención puede usarse junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, estatinas (inhibidores de HMG CoA reductasa) y/u otros fármacos de disminución de lípidos, por ejemplo inhibidores de MTP y reguladores positivos de LDLR. Los compuestos de la invención también pueden usarse junto con agentes antidiabéticos, por ejemplo metformina, sulfonilureas y/o agonistas de PPAR gamma (por ejemplo, tiazolidinadionas tales como, por ejemplo, Pioglitazona y Rosiglitazona). Los compuestos también pueden usarse junto con agentes antihipertensivos tales como antagonistas de los canales de calcio e inhibidores de ACE. Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de una enfermedad mediada por hPPAR.

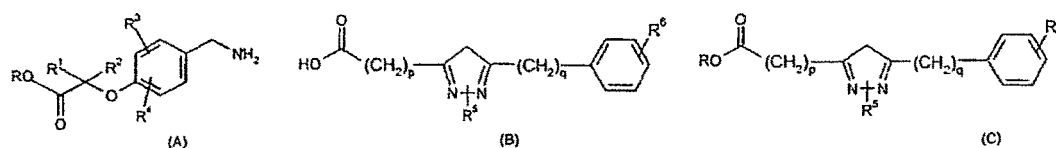
Cuando un compuesto de la invención se usa junto con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en forma de una composición farmacéutica y por lo tanto las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente óptimamente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando se combinan en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la composición y pueden formularse para administración. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier composición conveniente, convenientemente de una manera que sea conocida en la técnica para dichos compuestos.

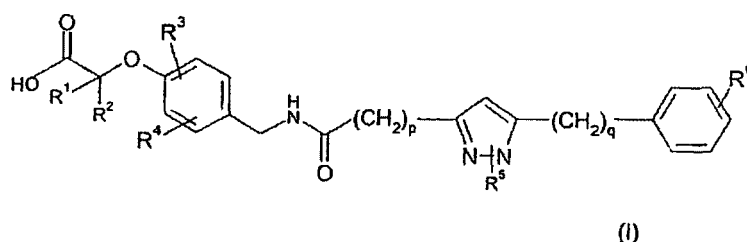
Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa junto con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad mediada por hPPAR, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse convenientemente por un procedimiento general en el que un resto de tipo (A) se acopla con un ácido (B) usando una reacción de acoplamiento de péptidos o por acilación de (A) con un éster (C). R en la fórmula (C) es preferiblemente alquilo C₁₋₆. Debe apreciarse que esta síntesis se realiza preferiblemente con el grupo ácido del resto A protegido con R. Por lo tanto, aunque R puede ser H, preferiblemente R es alquilo C₁₋₆ que puede retirarse por hidrólisis para dar un ácido de Fórmula (I), o si es fácilmente hidrolizable, puede administrarse el éster resultante.

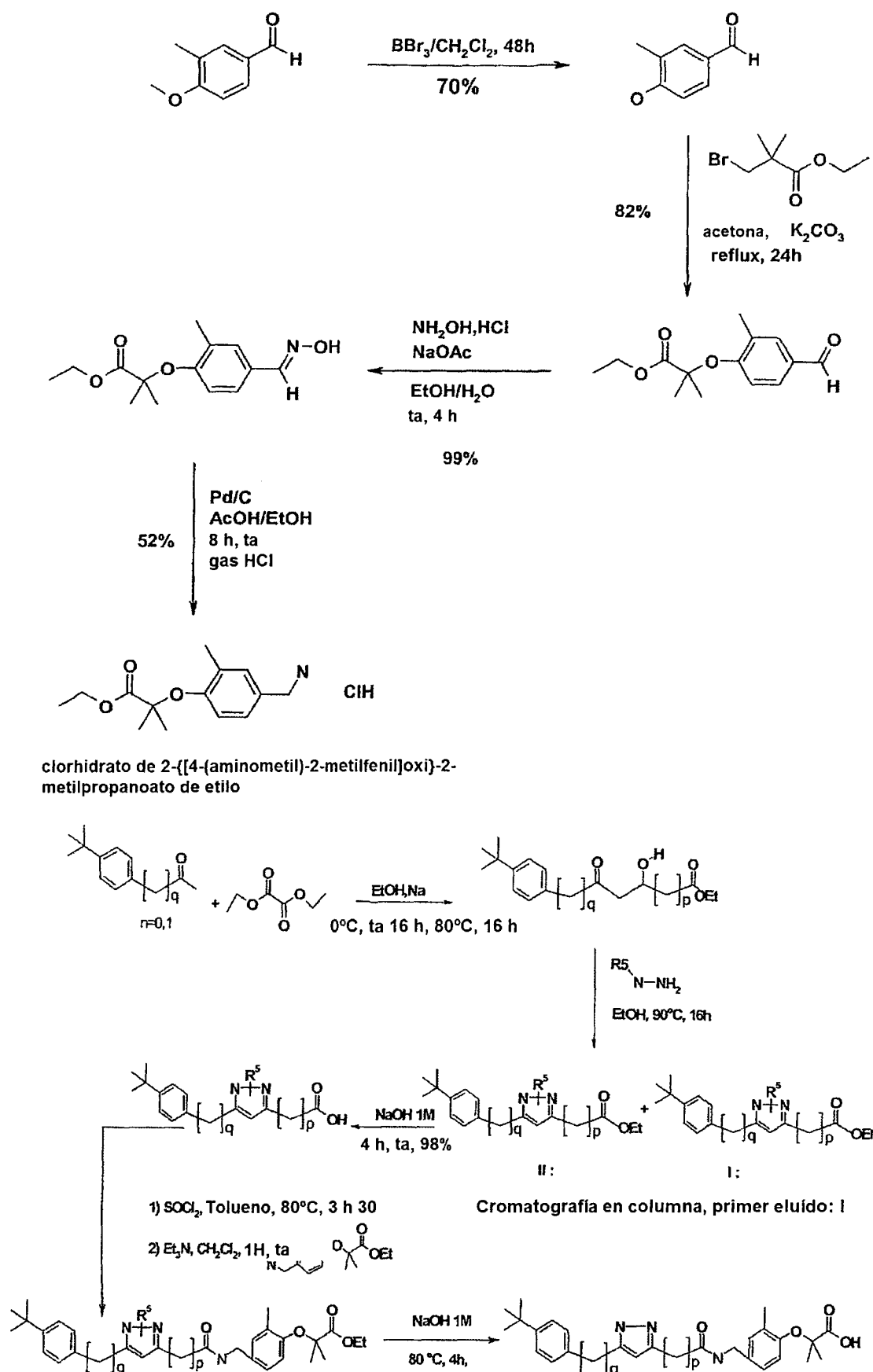


Otros procedimientos para preparar los compuestos se ilustran por los esquemas que se muestran a continuación. A continuación se representan rutas de síntesis para la estructura general:

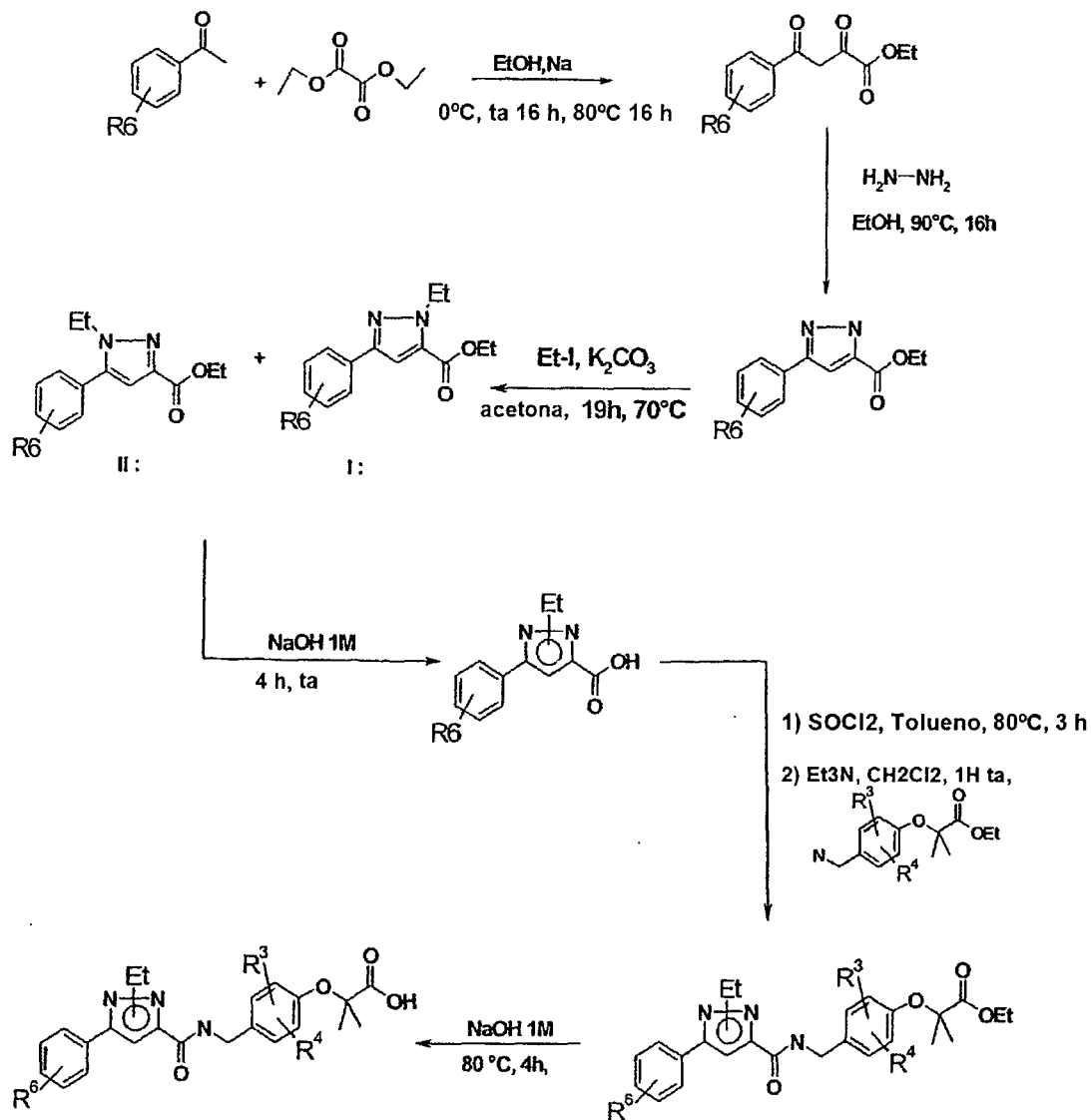
Esquema 1



-Para $R^5 = \text{Me}$, y los R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 representados, se usó la siguiente ruta general (véase a continuación):



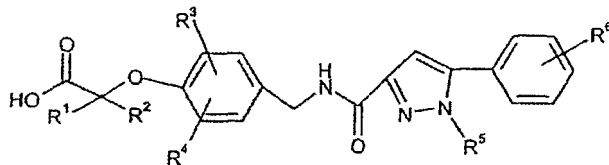
- Para $R^5 = \text{Et}$, se usó la siguiente ruta (véase a continuación). Esto se ilustra cuando p y q son cero, R^1 y R^2 son los dos metilo:



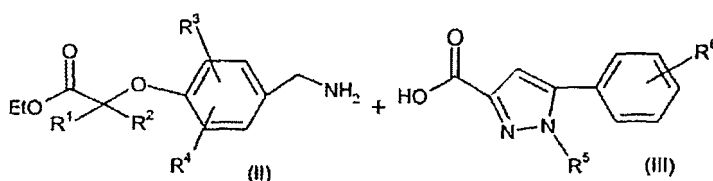
En un procedimiento adicional de la invención, se proporciona otra ruta para la síntesis de compuestos de fórmula (I). Esto se ilustra por el Esquema 3 que se muestra a continuación. El Esquema 3 es ventajoso sobre los Esquemas 1 y 2 en que se proporciona un procedimiento para conseguir la regioselectividad para el grupo pirazol sustituido en comparación con los Esquemas 1 y 2 anteriores que deben resolverse por cromatografía.

Esquema 3

Los compuestos de fórmula (I) que tienen la regioselectividad que se representa a continuación:



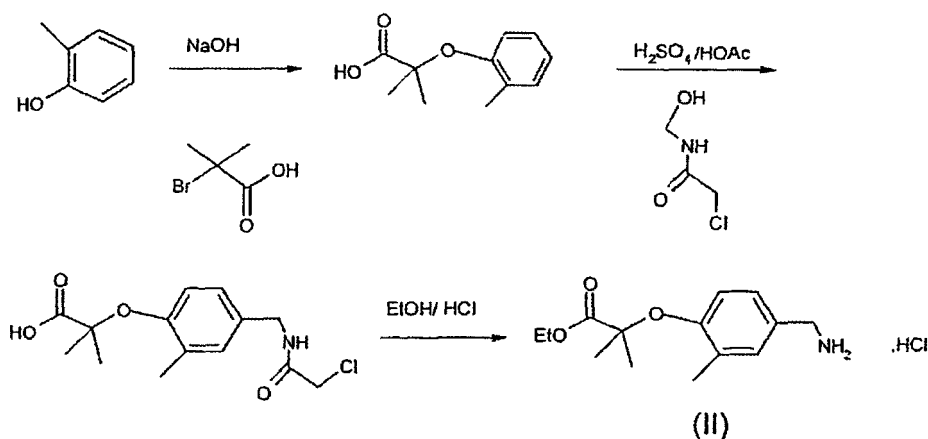
pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III):



en condiciones de reacción apropiadas - por ejemplo DCC más NaOH.

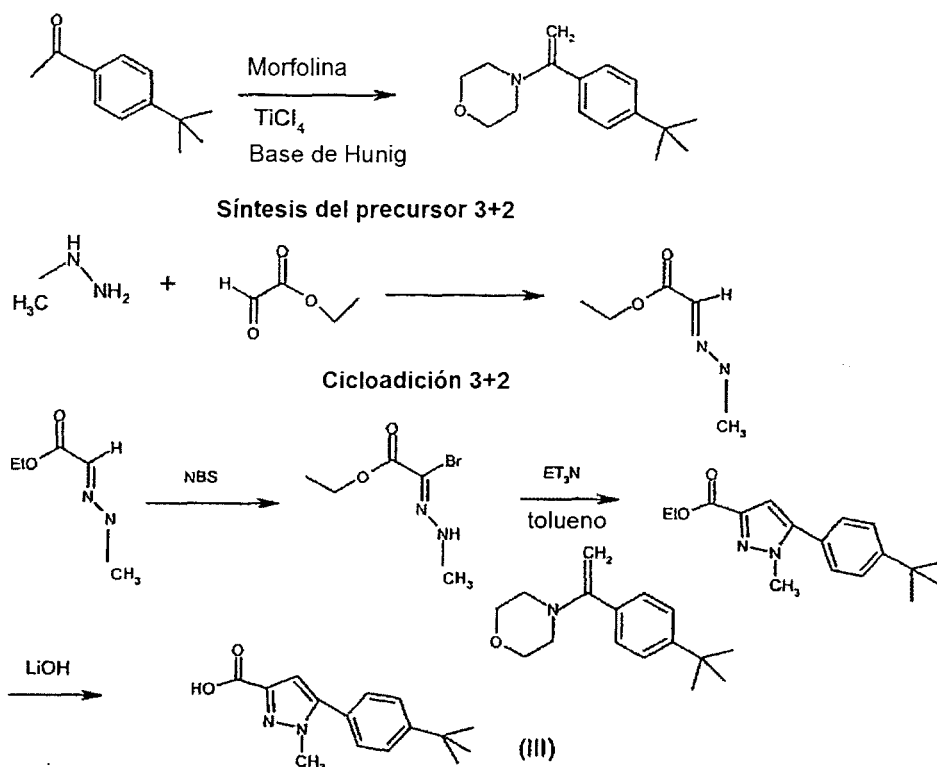
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3a que se representa a continuación. Esto se ilustra cuando R¹ y R² son CH₃, R³ es CH₃ y R⁴ es H.

Esquema 3a



Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3b que se representa a continuación. En el Esquema 3b, esto se ilustra cuando R⁶ = C(CH₃)₃ y R⁵ es CH₃.

Esquema 3b



Los esquemas anteriores son ilustrativos y un especialista será capaz de adaptarlos para preparar compuestos con otros grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 y cuando p y q no son cero, según sea apropiado, usando estas enseñanzas y las de los ejemplos específicos que se muestran a continuación.

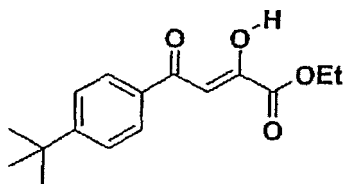
La invención se demostrará ahora mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como constitutivos de una limitación de la misma.

Ejemplos

Como se usan en este documento, los símbolos y convenciones usadas en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con las usadas en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos); mg (miligramos); l (litros); ml (mililitros); μ l (microlitros); mM (milimolar); mol (moles); mmol (milimoles); ta (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); MeOH (metanol); EtOH (etanol); THF (tetrahidrofurano); EtOAc (acetato de etilo); Ac (acetilo); HOBT (1-Hidroxibenzotriazol); DMF (*N,N*-dimetilformamida); HOAT (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol); HOBT (1-Hidroxibenzotriazol); EDCI (Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); HATU hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo).

Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}$ C (grados centígrados).

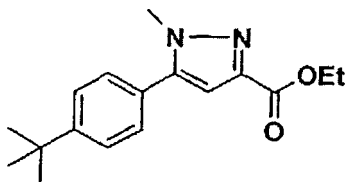


Intermedio 1

(2Z)-4-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenato de etilo

Se añadieron 7,91 g (0,344 mol) de Na a 1 l de EtOH en un matraz de boca de 3 l en atmósfera de nitrógeno a 0°C. A la solución resultante se le añadió gota a gota una solución de 55 g (0,312 mol) de *p-terc*-butilacetofenona en 100 ml de EtOH, la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0°C y después se añadieron gota a gota 50,2 g (0,344 mol) de oxalato de etilo en 100 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta y después durante 4 h a 80°C. La evolución de la reacción se controló por CL/EM. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se añadió 1 l de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, HCl 1 N x 2 y salmuera.

La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y después de la filtración y evaporación al vacío, se obtuvieron 86 g de un aceite de color naranja. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,1 (d, 1H); 7,7 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 4,5 (c, 3H); 1,5 (m, 12H).



Intermedio 2

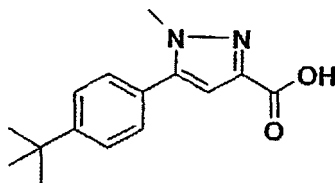
5-(4-terc-Butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añadieron 24,7 ml (0,465 mol) de metil hidrazina a una solución de 86 g (0,31 mol) del intermedio 1 en 1 l de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se añadió 1 l de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N x 2 y salmuera.

La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y después de la filtración y la evaporación al vacío, el sólido obtenido se purificó en una columna de sílice ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc (95/5)) primera elución y después Ciclohexano/EtOAc (80/20), segunda elución, y es el Intermedio 2: 19,7 g.

Rendimiento del 22%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,3 (d, 2H); 7,1 (d, 2H); 6,6 (s, 1H); 4,2 (c, 3H); 3,7 (s, 3H); 1,2 (m, 12H).



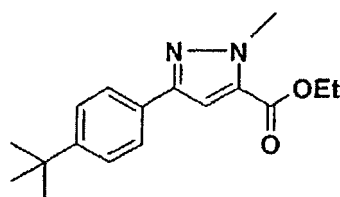
Intermedio 3

Ácido 5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se añadieron 300 ml de EtOH y 687 ml de NaOH 1 N a una solución de 19,7 g (68,7 mmol) del intermedio 2 en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y 30 min a ta y el EtOH y el THF se evaporaron al vacío. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de HCl 1 N para obtener la precipitación de un sólido de color crema. Después de la filtración, el sólido obtenido se secó al vacío.

M = 17,4 g, rendimiento: 98%

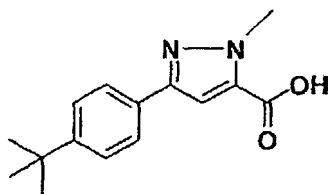
¹H RMN (CDCl₃): δ 1,3 (s, 9H); 4 (s, 3H); 6,9 (s, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 2H).



Intermedio 4

3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se añadió 24,7 ml (0,465 mol) de metil hidrazina a una solución de 86 g (0,31 mol) del intermedio 1 en 1 l de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se añadió 1 l de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, (HCl 1 N) x 2 y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación al vacío, el sólido obtenido se purificó en una columna de sílice ultrarrápida Ciclohexano/EtOAc (95/5) primera elución y después Ciclohexano/EtOAc (80/20), segunda elución, y es el intermedio 4: 41,3 g, rendimiento del 47%. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,54 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 6,93 (s, 1H); 4,2 (c, 3H); 4,05 (s, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,17 (s, 9H).



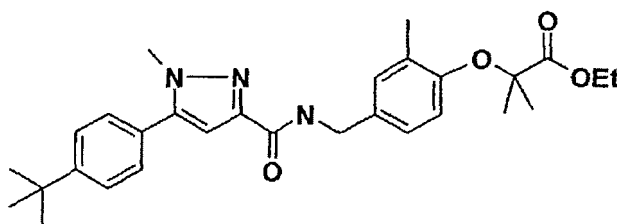
Intermedio 5

Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

Se añadieron 25 ml de EtOH y 42 ml de NaOH 1 N a una solución de 4 g (14 mmol) del intermedio 4 en 25 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y 30 min a ta y el EtOH y el THF se evaporaron al vacío. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de HCl 1 N para obtener la precipitación de un sólido de color blanco. Después de la filtración, el sólido resultante se aclaró con agua y se secó al vacío.

M = 3,62 g, rendimiento: cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,75 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,24 (s, 1H); 4,12 (s, 3H); 1,3 (s, 9H)



Intermedio 6

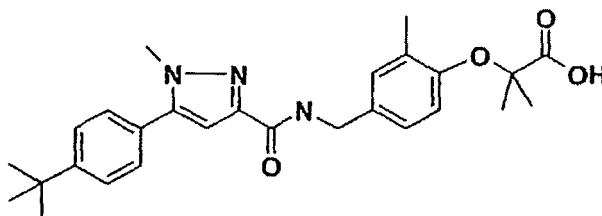
2-{4-[[[5-(4-terc-Butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil}-2-metilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

Se añadieron gota a gota 21 ml (288 mmol) de SOCl₂ en atmósfera de nitrógeno a una suspensión de 14,85 g (57,6 mmol) del intermedio 3 en 700 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h y 30 min. El tolueno y el SOCl₂ se evaporaron al vacío y el residuo se diluyó en 400 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se añadió gota a gota a una solución de 16,56 g (57,6 mmol) del intermedio 10, 24,2 ml (173 mmol) de Et₃N en 800 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y después se lavó dos veces con HCl 1 N y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y después de la filtración y la evaporación del disolvente al vacío, el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (CH₂Cl₂/EtOAc: 95/5).

ES 2 311 179 T3

M: 32 g de un aceite de color amarillo, rendimiento: 96%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,4 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 6,95-7,1 (m, 3H); 6,8 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 4,5 (d, 2H); 4,2 (c, 3H); 3,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 1,5 (s, 6H); 1,3 (s, 9H); 1,2 (t, 3H).



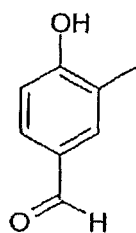
Ejemplo 1

Ácido 2-[(4-{[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino}metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metil-propanoico

Se añadió gota a gota 1 l de NaOH 1 N a una solución de 70 g (0,142 mol) del intermedio 6 en 250 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h. El EtOH se evaporó al vacío y se añadieron 500 ml de H₂O y después HCl 1 N hasta que se obtuvo un valor de pH de 1. Apareció un precipitado de color blanco y la mezcla se dejó a ta durante 12 h para obtener una precipitación completa. El precipitado de color blanco se filtró y después se solubilizó en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El polvo de color blanco obtenido se recrystalizó en acetato de isopropilo (1 g de compuesto en 5 ml de acetato de isopropilo) para producir 53 g de cristales de color blanco.

Rendimiento: 80% P.f.: 136-137°C

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,41 (m, 3H); 7,26 (d, 2H); 7,09 (s, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 4,43 (d, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,55 (s, 6H) 1,29 (s, 9H).



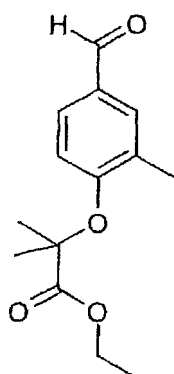
Intermedio 7

4-hidroxi-3-metilbenzaldehído

A una solución de 3-metil-4-(metiloxi)benzaldehído (150 g, 1 mol) en CH₂Cl₂ a 0-5°C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota BBr₃ (1,5 l, 1,5 equiv.) durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó para dar 200 ml de una solución. Este residuo se enfrió a 15°C y se añadió MeOH (500 ml) para dar una suspensión de color negro. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y se concentró. Se añadió agua (600 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 600 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se trataron con carbón, se concentraron y se purificaron por cromatografía (Diclorometano y 98/2 de diclorometano/Metanol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (94,87 g).

Rendimiento = 70%

¹H RMN (DMSO): δ 10,55 (s, 1H); 9,75 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,60 (dd, 1H); 6,94 (d, 1H); 2,17 (s, 3H).



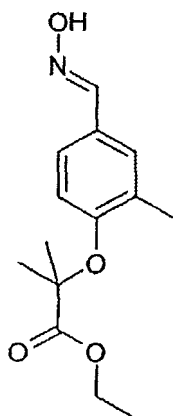
Intermedio 8

2-[(4-formil-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución del intermedio 7 (94,9 g, 0,70 mol) en acetona (1 l) se le añadió K_2CO_3 (145 g, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h y 30 min. Después, se añadió 2-bromoisobutirato de etilo (155 ml, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 24 h y se añadieron 0,5 equiv. de K_2CO_3 y 0,5 equiv. de 2-bromoisobutirato de etilo. Después de 20 h de reacción, se añadieron 0,5 equiv. de K_2CO_3 y 0,5 equiv. de 2-bromoisobutirato de etilo. Después de 60 h, se añadieron 0,5 equiv. de K_2CO_3 y 0,5 equiv. de 2-bromoisobutirato de etilo. Después de 4 h, la mezcla se filtró, se aclaró con acetona y se concentró. El residuo se diluyó en CH_2Cl_2 (800 ml) y se lavó con NaOH (1 N) y agua. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar 143,1 g de un aceite de color pardo (usado sin purificación en la siguiente etapa).

Rendimiento = 82%

1H RMN ($CDCl_3$): δ 9,86 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,60 (dd, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,24 (cuad., 2H); 2,30 (s, 3H); 1,69 (s, 6H); 1,23 (t, 3H).



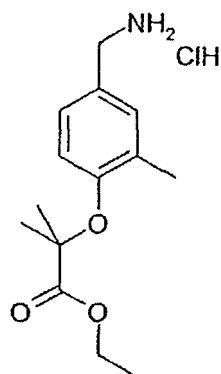
Intermedio 9

2-[(4-[(E)-(Hidroxiimino)metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución del intermedio 8 (143,1 g, 0,57 mol) en EtOH (1,7 l) y agua (0,5 l) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (63,6 g, 1,6 equiv.) y acetato sódico (140,86 g, 3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El EtOH se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) y se lavó con agua (1 l). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite de color pardo (149,8 g).

Rendimiento = 99%

1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,06 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,24 (dd, 1H); 6,63 (d, 1H); 4,25 (cuad., 2H); 2,26 (s, 3H); 2,15 (s, 1H); 1,64 (s, 6H); 1,25 (t, 3H).



Intermedio 10

Clorhidrato de 2-[[4-(aminometil)-2-metilfenil]oxi]-2-metilpronanoato de etilo

A una solución del intermedio 9 (70 g, 0,264 mol) en 15 ml de AcOH y 420 ml de EtOH en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 3,5 g de Pd/C al 10%. La reacción se puso en atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 8 h.

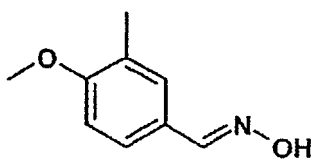
La mezcla se filtró a través de un filtro Whatmann, se evaporó a sequedad y se diluyó en H₂O (1 l). La fase acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 400 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (fase de 400 ml). A las fases acuosas se les añadió NaOH al 35% hasta pH = 14 y se extrajo con éter dietílico (3 x 400 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se puso en gas HCl, se agitó durante 15 min y se concentró para dar un sólido de color blanco (79,7 g).

Rendimiento = 52%

P.f. = 89°C

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,12 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,99 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 3,96 (cuad., 2H); 3,66 (m, 2H); 1,94 (s, 3H); 1,31 (s, 6H); 0,95 (t, 3H).

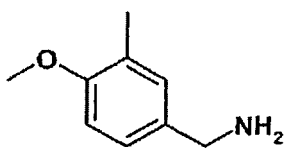
El intermedio 10 también puede prepararse por la siguiente ruta:



Intermedio (i)

3-metil-4-(metiloxi)benzaldehído oxima

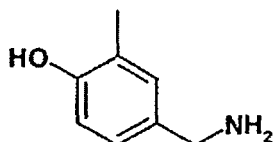
Se añaden H₂NOH·HCl (1,6 equiv.), (3 equiv.) NaOAc en 150 ml de H₂O a 4-metoxi-3-metilbenzaldehído (1 equiv., Acros) en EtOH (150 ml) a ta y la reacción se agita durante 2 h. El EtOH se evapora y el residuo se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



Intermedio (ii)

{[3-metil-4-(metiloxi)fenil]metil}amina

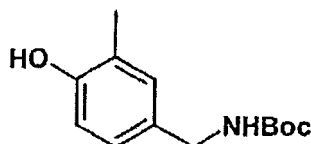
Al intermedio (i) (1 equiv.) en MeOH (200 ml) a ta se le añaden $[\text{MeCO}_2]\text{NH}_4$ (6 equiv.), Pd/C (0,01 equiv.) y tamices moleculares. Después, la reacción se calienta a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celite, se evaporó a sequedad y se trata con HCl (1 N). La fase acuosa se lava con CH_2Cl_2 , se filtra, se basicifica a pH >14 y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O , se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un aceite.



Intermedio (iii)

4-(aminometil)-2-metilfenol

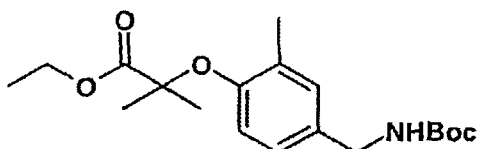
El intermedio (ii) (1 equiv.) en exceso de HBr al 40%/H₂O (Aldrich) se calienta a reflujo durante 18 h. Después, la reacción se evapora a sequedad para producir la sal bromhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color gris (97%).



Intermedio (iv)

[(4-hidroxi-3-metilfenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se añaden gota a gota Et₃N (3 equiv.) y Boc anhídrido (0,95 equiv.) en CH_2Cl_2 (50 ml) al intermedio (iii) (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (300 ml) a 0°C. La reacción se deja calentar a ta y la agitación se continúa durante 18 h. Se añade HCl (1 N) y la reacción se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se lavan con H_2O , se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el disolvente se retira al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (96%).



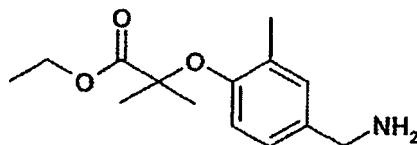
Intermedio (v)

2-({4-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

Se añade K_2CO_3 (3 equiv.) al intermedio (iv) (1 equiv.) en DMF (150 ml) y la reacción se calienta a 70°C. Se añade gota a gota 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (1,3 equiv.) y la reacción puede agitarse durante 72 h a 70°C.

ES 2 311 179 T3

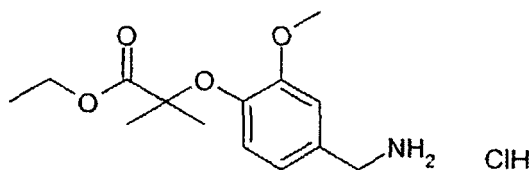
La reacción se vierte sobre hielo y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaOH (0,5 N) y después con H_2O y se secan sobre Na_2SO_4 . La solución se filtra y se evapora a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un aceite.



Intermedio (10)

2-[[4-(Aminometil)-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

Se añade gota a gota CF_3COOH (7 equiv.) al intermedio (v) (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml) a ta y la reacción se agita a ta durante 18 h. La reacción se evapora a sequedad, se trata con una solución saturada de K_2CO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un aceite.



Intermedio 11

Clorhidrato de 2-[[4-(aminometil)-2-(metiloxi)fenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

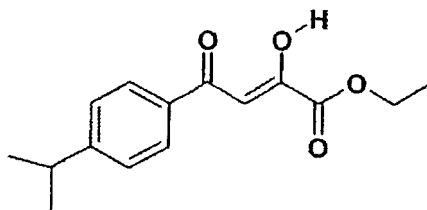
A una solución de 9,8 g (0,066 mol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en 100 ml de acetonitrilo se le añadió K_2CO_3 (18,16 g, 0,131 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h y se añadió gota a gota 2-bromoisobutirato de etilo (19,6 ml, 0,131 mol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h (después de 1 h y 45 min de reacción, se añadieron 1 equiv. de K_2CO_3 y 1 equiv. de 2-bromoisobutirato de etilo). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml) y agua (150 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml), se lavó con NaOH 1 N y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró para dar un aceite cristalino.

A una solución de este aceite (16 g) en 125 ml de EtOH se le añadieron HCl concentrado (20 ml) y Pd/C al 10% (1,6 g). La reacción se puso en atmósfera de hidrógeno (15 bares) a temperatura ambiente durante 42 h.

La mezcla se filtró a través de celite, se aclaró con EtOH y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en CH_2Cl_2 y se evaporó dos veces para dar 18,5 g del producto deseado.

Rendimiento: 93%

^1H RMN (DMSO): δ 8,48 (m, 2H); 7,27 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,12 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 1,41 (s, 6H); 1,16 (m, 3H).



Intermedio 12

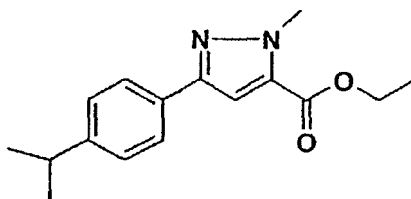
4-[4-(1-Metiletil)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo

Se añadieron en porciones 3,4 g (0,148 mol) de Na a 350 ml de EtOH en un matraz de boca de 3 l en atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 18,4 g (0,114 mol) de *p-iso-propilacetofenona* en 50 ml de EtOH y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C y después se añadieron gota a gota 21,6 g (0,148 mol) de *oxalato de etilo* en 50 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, HCl (1 N) x 2 y salmuera.

La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación al vacío, el aceite de color rojo resultante se purificó usando cromatografía preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (5,42 g).

Rendimiento: 18%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,86 (d, 1H); 7,28 (d, 2H); 6,99 (s, 1H); 4,33 (c, 3H); 2,91 (m, 1H); 1,34 (t, 3H); 1,21 (d, 1H).



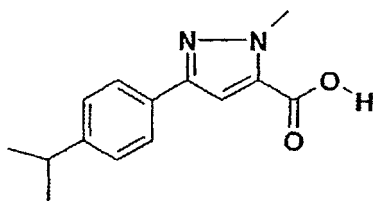
Intermedio 13

1-Metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se añadieron 1,65 ml (31 mmol) de metil hidrazina a una solución de 5,4 g (20,6 mmol) del intermedio 12 en 200 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24 h, se enfrió a ta y tres cuartos del etanol se retiraron al vacío. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se purificó en una columna de sílice ultrarrápida usando Ciclohexano/EtOAc (90/10) y después Ciclohexano/EtOAc (80/20). El compuesto del título se identificó como el isómero menos polar y se recrystalizó en butanol-1 a 0°C para dar el compuesto del título como 2,05 g de cristales incoloros.

Rendimiento: 36%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,11 (s, 1H); 4,39 (c, 3H); 4,24 (s, 3H); 2,95 (sept., 1H); 1,43 (t, 3H); 1,29 (d, 6H).



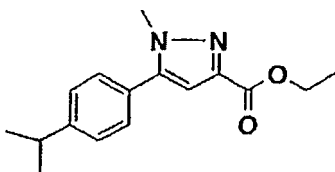
Intermedio 14

Ácido 1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxílico

Se añadieron 20 ml de EtOH y 38 ml de NaOH 1 N a una solución de 1 g (3,7 mmol) del intermedio 13 en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó 1 h a ta y el EtOH y el THF se evaporaron al vacío. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de HCl 1 N para obtener la precipitación de un sólido de color blanco. Después de la filtración, el sólido de color blanco resultante se aclaró con agua y se secó al vacío (m = 0,71 g).

Rendimiento: 79%

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,65 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,15 (s, 1H); 4,17 (s, 3H); 2,86 (sept., 1H); 1,20 (d, 6H).



Intermedio 15

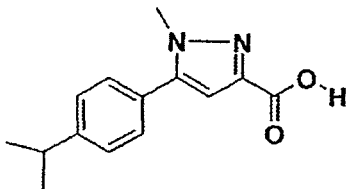
1-Metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añadieron 1,65 ml (31 mmol) de metil hidrazina a una solución de 5,4 g (20,6 mmol) del intermedio 12 en 200 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24 h, se enfrió a ta y tres cuartos del etanol se retiraron al vacío. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se purificó en una columna de sílice ultrarrápida usando Ciclohexano/EtOAc (90/10) y después Ciclohexano/EtOAc (80/20).

El compuesto del título se eluyó como el isómero más polar y se recrystalizó en éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de 1 g de cristales incoloros.

Rendimiento: 18%

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,15 (m, 4H); 6,65 (s, 1H); 4,25 (c, 3H); 3,77 (s, 3H); 2,79 (sept., 1H); 1,23 (t, 3H); 1,11 (d, 6H).



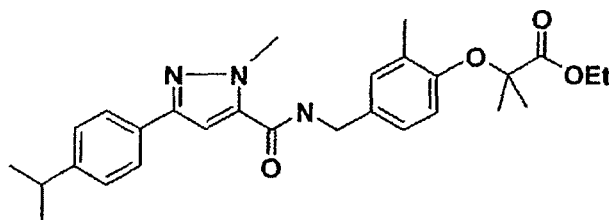
Intermedio 16

Ácido 1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazolo-3-carboxílico

A una solución de 260 mg (0,95 mmol) del intermedio 15 en 1 ml de THF y 3 ml de EtOH se le añadieron 6 ml de NaOH 1 N. La mezcla de reacción se agitó 1 h y 30 min a ta y el EtOH y el THF se evaporaron al vacío. La precipitación del ácido carboxílico se consiguió por acidificación con una solución 1 N de HCl. Después de la filtración, el polvo de color beige resultante se aclaró con agua y se secó al vacío (M = 219 mg).

Rendimiento: 94%

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,48 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 6,79 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 2,96 (sept., 1H); 1,24 (d, 6H).



Intermedio 17

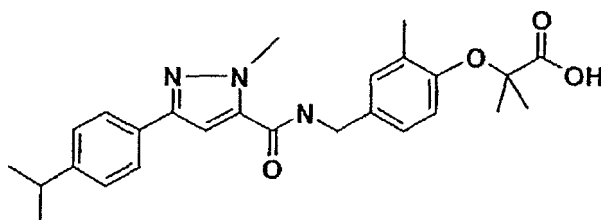
2-Metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

El intermedio 14 (134 mg, 0,55 mmol) se disolvió en la cantidad mínima de DMF (aproximadamente 5 ml) y se añadieron sucesivamente HOBT (74 mg, 0,55 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), Et₃N (155 μ l, 1,1 mmol) y el intermedio 10 (144 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 26 horas y la DMF se evaporó a presión reducida.

El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 95/5), produciendo el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (183 mg).

Rendimiento: 77%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,06 (m, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,16 (t, 1H); 4,43 (d, 2H); 4,18 (c, 2H); 4,17 (s, 3H); 2,85 (sept., 1H); 2,17 (s, 3H); 1,53 (s, 6H); 1,20 (t, 3H); 1,19 (d, 6H).



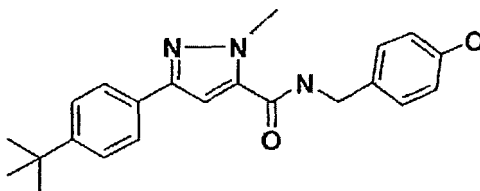
Ejemplo 2

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoico

El intermedio 17 (178 mg, 0,373 mmol) se disolvió en 50 ml de THF y se añadió NaOH 1 N (3,7 ml, 3,73 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 1 hora y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto de color amarillo pálido resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N. El precipitado de color blanco se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de 136 mg de un polvo de color blanco.

Rendimiento = 81%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,74 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,25 (t, 1H); 4,43 (d, 2H); 4,16 (s, 3H); 2,85 (sept., 1H); 2,18 (s, 3H); 1,56 (s, 6H); 1,2 (s, 3H); 1,18 (s, 3H).



Intermedio 18

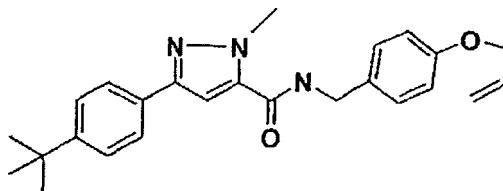
3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N-[(4-hidroxifenil)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

Se añadieron gota a gota 3 ml (10 equiv.) de SOCl₂ a una suspensión del intermedio 5 (500 mg, 1,9 mmol) en 100 ml de tolueno anhidro y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. El tolueno y el SOCl₂ se evaporaron al vacío y el residuo se diluyó en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se añadió gota a gota a una solución de bromhidrato de

ES 2 311 179 T3

p-hidroxibencilamina (887 mg, 4,3 mmol) en 1,35 ml de Et₃N (2,5 equiv.), 50 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de DMF (cantidad requerida para conseguir la disolución). La mezcla de reacción se agitó 18 horas a ta, se evaporó a sequedad y se suspendió en HCl 1 N. El precipitado se retiró por filtración, se diluyó en 50 ml de EtOH y se calentó con NaOH 1 N (10 ml) a 80°C durante 1 hora para retirar el éster de fenol. Los disolventes se retiraron al vacío y el fenol se precipitó usando una solución saturada de NH₄Cl, se lavó con agua y se secó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (530 mg) Rendimiento: 74%

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,99 (m, 1H); 7,66 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,13 (d, 2H); 6,73 (d, 2H); 4,33 (d, 2H); 4,10 (s, 3H); 1,29 (s, 9H).



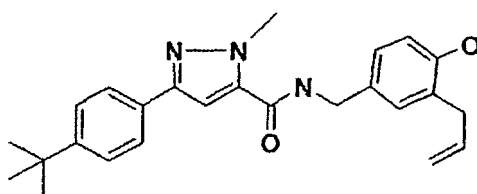
Intermedio 19

3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-N-[[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida

El intermedio 18 (530 mg, 1,4 mmol) se disolvió en 50 ml de acetona, se añadió K₂CO₃ (300 mg, 1,8 mmol) seguido de la adición de bromuro de alilo (200 μl, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 18 horas. En esta etapa, se añadieron 3 equiv. más de K₂CO₃ y 2 equiv. de bromuro de alilo y la mezcla de reacción se calentó durante 18 horas más hasta que se completó. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en éter (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (580 mg).

Rendimiento: 99%

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,61 (d, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,65 (s, 1H); 6,19 (t, 1H); 5,98 (m, 1H); 5,32 (dd, 2H); 5,22 (dd, 2H); 4,47 (m, 4H); 4,17 (s, 3H); 1,26 (s, 9H).



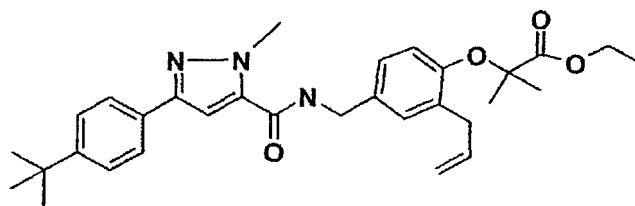
Intermedio 20

3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N-[[4-hidroxi-3-(2-propen-1-il)fenil]metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

El intermedio 19 (580 mg, 1,39 mmol) se calentó puro a 250°C en un tubo cerrado herméticamente durante 30 minutos. Después de la refrigeración, el fenol se aisló sin purificación adicional en forma de un polvo de color beige (300 mg).

Rendimiento: 52%

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H); 8,96 (t, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,00 (m, 2H); 6,75 (d, 1H); 5,92 (m, 1H); 5,01 (m, 2H); 4,31 (d, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 1,29 (s, 9H).



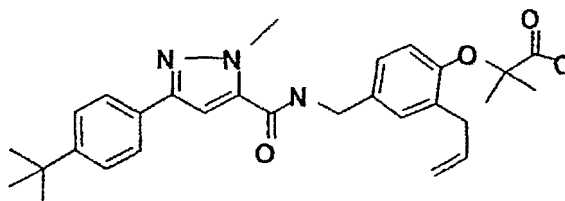
Intermedio 21

2-([4-((3-(4-(1,1-Dimetiletil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino]metil)-2-(2-propen-1-il)fenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

El intermedio 20 (300 mg, 0,72 mmol) se disolvió en 50 ml de acetona con 2-bromoisobutirato de etilo (300 μ l, 2,1 mmol) y K_2CO_3 (287 mg, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 72 horas. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se diluyó en éter y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó a sequedad y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ = de 99,5/0,5 a 98/2), produciendo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco recristalizado en óxido de diisopropilo (220 mg).

Rendimiento: 58%

1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 9,01 (t, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,58 (d, 1H); 5,05 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,17 (c, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 1,51 (s, 6H); 1,29 (s, 9H); 1,17 (c, 3H).



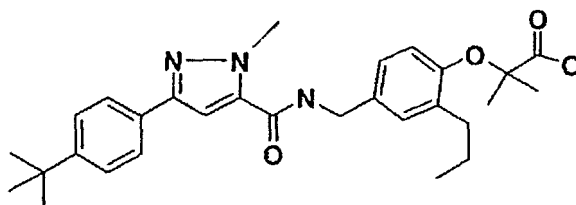
Ejemplo 3

Ácido 2-([4-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino]metil)-2-(2-propen-1-il)fenil]oxi]-2-metilpropanoico

El intermedio 21 (220 mg, 0,41 mmol) se disolvió en 50 ml de etanol y 2 ml de NaOH 1 N (2 mmol) y la solución se calentó a 80°C durante 18 horas. La concentración al vacío se siguió de acidificación con HCl 1 N y filtración del precipitado para dar 90 mg de un polvo de color blanco.

Rendimiento: 45%

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,47 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 6,94 (m, 2H); 6,57 (m, 2H); 6,13 (m, 1H); 5,79 (m, 1H); 4,92 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,23 (d, 2H); 1,46 (s, 6H); 1,15 (s, 9H).



Ejemplo 4

Ácido 2-([4-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino]metil)-2-propilfenil]oxi]-2-metilpropanoico

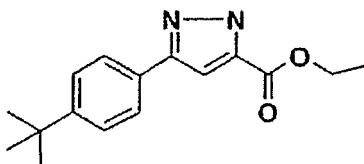
El Ejemplo 3 (90 mg, 0,18 mmol), formiato amónico (120 mg, 1,9 mmol) y Pd/C al 10% (50 mg) se agitaron en 50 ml de etanol durante 2 horas a ta y después durante 18 horas a 60°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una

ES 2 311 179 T3

capa de celite y el producto resultante se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido (20 mg).

Rendimiento: 22%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,57 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,66 (m, 2H); 6,45 (m, 1H); 4,41 (d, 2H); 4,13 (s, 3H); 2,49 (t, 2H); 1,53 (s, 6H); 1,20 (m, 11H); 0,87 (t, 3H).



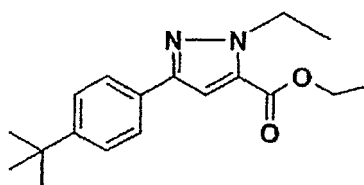
Intermedio 22

3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución del intermedio 1 (76,2 g, 0,276 mol) en 750 ml de etanol en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidrazina hidrato (13,4 ml, 0,276 mol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. Los cristales de color amarillo se separaron por filtración y el filtrado de color rojo se enfrió, promoviendo la formación de una segunda extracción de cristales de color amarillo que también se filtraron. El etanol se evaporó y el residuo se diluyó en la cantidad mínima de CH₂Cl₂, promoviendo la precipitación de un sólido de color blanco que se retiró por filtración y se aclaró con CH₂Cl₂, produciendo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (37,8 g).

Rendimiento: 50%

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,76 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,18 (s a, 1H); 4,31 (c, 2H); 1,32 (t, 3H); 1,30 (s, 9H).

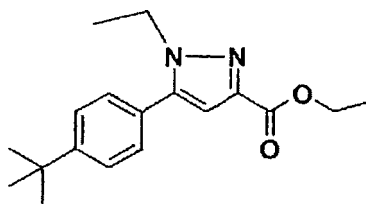


Intermedio 23

3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución del intermedio 22 (18,8 g, 69 mmol) en 500 ml de acetona se le añadieron K₂CO₃ (28,7 g, 207 mmol) y yoduro de etilo (27,9 ml, 346 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 19 h y 30 min en una atmósfera de nitrógeno y, después de la refrigeración, las sales inorgánicas se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad. El sólido resultante se diluyó en EtOAc y agua y la fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó a sequedad y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc = de 90/10 a 80/20), produciendo el compuesto del título como primer eluyente (aceite de color amarillo que cristaliza después de un periodo de reposo (14,4 g, rendimiento: 70%)).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,55 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 4,45 (c, 2H); 4,16 (c, 2H); 1,28 (t, 3H); 1,20 (t, 3H); 1,15 (s, 9H).



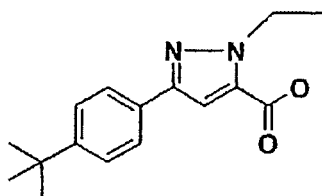
Intermedio 24

5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución del intermedio 22 (18,8 g, 69 mmol) en 500 ml de acetona se le añadieron K_2CO_3 (28,7 g, 207 mmol) y yoduro de etilo (27,9 ml, 346 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 19 h y 30 min en una atmósfera de nitrógeno y después de la refrigeración, las sales inorgánicas se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad. El sólido resultante se diluyó en EtOAc y agua y la fase orgánica se separó y se lavó con 1 N HCl y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó a sequedad y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc = de 90/10 a 80/20), produciendo el compuesto del título en forma del segundo eluyente (aceite de color amarillo (5,4 g)).

Rendimiento: 26%

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,46 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 6,77 (s, 1H); 4,41 (c, 2H); 4,23 (c, 2H); 1,41 (t, 3H); 1,39 (t, 3H); 1,34 (s, 9H).



Intermedio 25

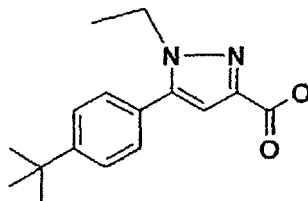
Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico

El intermedio 23 (8,5 g, 28,3 mmol) se disolvió en la cantidad mínima de THF y se añadieron 250 ml de etanol y NaOH 1 N (283 ml, 283 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 1 hora y se concentró al vacío.

El sólido de color blanco resultante se acidificó con HCl 1 N y el precipitado blanco se retiró por filtración y se secó, proporcionando el ácido carboxílico del título en forma de 6,7 g de un polvo de color blanco.

Rendimiento: 87%

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,54 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,23 (s, 1H); 4,66 (c, 2H); 1,50 (t, 3H); 1,34 (s, 9H).



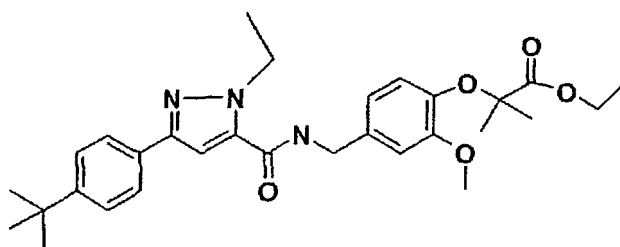
Intermedio 26

Ácido 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

El intermedio 24 (5,34 g, 17,8 mmol) se saponificó siguiendo el procedimiento para preparar ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (intermedio 25), proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,46 g).

Rendimiento: 71%

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,48 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,84 (s, 1H); 4,25 (c, 2H); 1,45 (t, 3H); 1,35 (s, 9H).



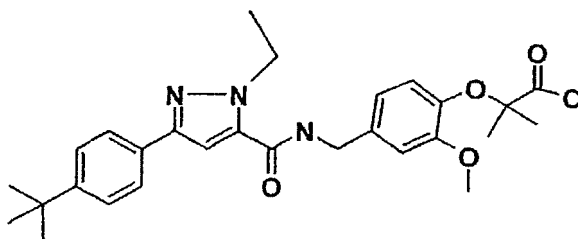
Intermedio 27

2-{{[4-{{[3-{{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}-2-metilpropanoato de etilo

El intermedio 25 (197 mg, 0,72 mmol) se disolvió en la cantidad mínima de DMF (aproximadamente 5 ml) y se añadieron sucesivamente HOBt (98 mg, 0,72 mmol), EDCI (138 mg, 0,72 mmol), Et₃N (203 μ l, 1,45 mmol) y el intermedio 11 (200 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 26 horas y la DMF se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (1 x), con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x) y con salmuera (1 x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 97/3), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (195 mg).

Rendimiento: 57%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,69 (d, 2H); 7,41 (d, 2H); 6,83 (m, 3H); 6,72 (s, 1H); 6,30 (t, 1H); 4,65 (c, 2H); 4,54 (d, 2H); 4,23 (c, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,56 (s, 6H); 1,49 (t, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,27 (t, 3H).



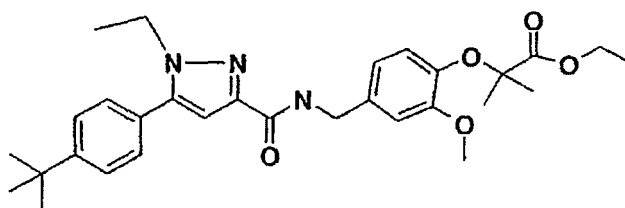
Ejemplo 5

Ácido 2-{{[4-{{[3-{{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino]metil}-2-(metiloxi)fenil]oxi}-2-metilpropanoico

El intermedio 27 (190 mg, 0,36 mmol) se disolvió en la cantidad mínima de THF y se añadieron 3 ml de etanol y 3,6 ml de NaOH 1 N (3,6 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua y se acidificó con HCl 1 N y el precipitado blanco se retiró por filtración y se secó, proporcionando el ácido carboxílico del título en forma de 151 mg de un polvo de color blanco.

Rendimiento: 85%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,69 (d, 2H); 7,41 (d, 2H); 6,99 (d, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,37 (m, 1H); 4,65 (c, 2H); 4,58 (d, 2H); 3,89 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,49 (t, 3H); 1,32 (s, 9H).



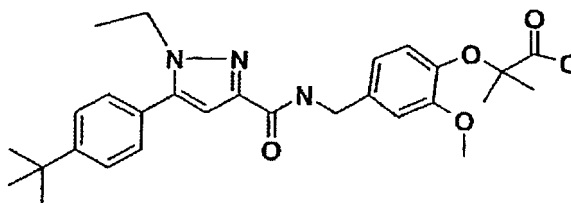
Intermedio 28

2--[4-[[[(5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

El intermedio 26 (197 mg, 0,72 mmol) se disolvió en la cantidad mínima de DMF (aproximadamente 5 ml) y se añadieron sucesivamente HOBt (98 mg, 0,72 mmol), EDCI (138 mg, 0,72 mmol), Et₃N (203 μ l, 1,45 mmol) y el intermedio 11 (200 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a t_a durante 26 horas y la DMF se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2 x), con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x) y con salmuera (2 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 97/3), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color blanco (257 mg).

Rendimiento: 75%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,47 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,20 (t, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,81 (s a, 3H); 4,56 (d, 2H); 4,23 (c, 2H); 4,13 (c, 2H); 3,80 (s, 3H); 1,55 (s, 6H); 1,41 (t, 3H); 1,35 (s, 9H); 1,27 (t, 3H).



Ejemplo 6

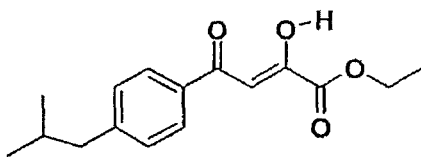
Ácido 2-[[4-[[[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-2-metilpropanoico

El intermedio 28 (257 mg, 0,49 mmol) se disolvió en la cantidad mínima de THF y 4 ml de etanol y se añadieron 4,9 ml (4,9 mmol) de NaOH 1 N. La solución se agitó a t_a durante 2 horas y se concentró al vacío.

El residuo se diluyó en agua y se acidificó con HCl 1 N y el precipitado blanco se retiró por filtración y se secó, proporcionando el ácido carboxílico del título en forma de 205 mg de un polvo de color amarillo.

Rendimiento: 85%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,47 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,26 (m, 1H); 6,95 (m, 3H); 6,81 (s, 1H); 4,60 (d, 2H); 4,14 (c, 2H); 3,89 (s, 3H); 1,50 (s, 6H); 1,41 (t, 3H); 1,35 (s, 9H).



5

10 Intermedio 29

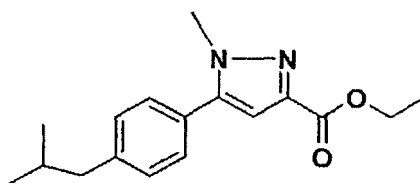
4-[4-(2-Metilpropil)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo

Se añadió en porciones *etilato sódico* (2,53 g, 0,11 mol) a 0°C en 200 ml de etanol anhidro en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la disolución, se añadió gota a gota una solución de *4'-isobutilacetofenona* (17,6 g, 0,1 mol) en 30 ml de etanol anhidro a 0°C. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de *oxalato de etilo* (16,06 g, 0,11 mol) en 25 ml de etanol anhidro. La mezcla se agitó a ta durante 16 horas y se evaporó a presión reducida. El producto oleoso se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2 x) y con salmuera (1 x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después, se filtró y se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (28 g). El producto en bruto se usó sin purificación adicional (8% de material de partida restante).

Rendimiento: cuant.

¹H RMN (CDCl₃): δ 15,31 (s a, 1H); 7,84 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,99 (s, 1H); 4,32 (c, 2H); 2,49 (m, 2H); 1,84 (m, 1H); 1,33 (t, 3H); 0,84 (d, 6H).

30



35

Intermedio 30

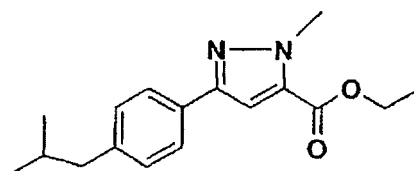
1-Metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añadieron 5 g (109 mmol) de metil hidrazina a una solución del intermedio 29 (10 g, 36 mmol) en 300 ml de EtOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a ta y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 70 ml. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío y el aceite de color rojo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc = de 90/10 a 80/20). El compuesto del título se eluyó como la segunda fracción (producto oleoso de color amarillo, 2,25 g).

Rendimiento: 22%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,30 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 6,82 (s, 1H); 4,41 (c, 2H); 3,94 (s, 3H); 2,52 (d, 2H); 1,90 (sept., 1H); 1,40 (t, 3H); 0,92 (s, 6H).

55



60

Intermedio 31

1-Metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

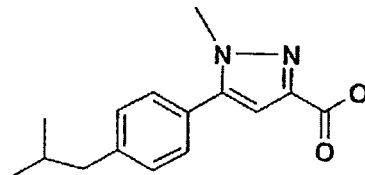
Se añadieron 5 g de metil hidrazina a una solución del intermedio 29 (10 g, 36 mmol) en 300 ml de EtOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a ta y se concentró hasta un volumen de aproxi-

ES 2 311 179 T3

madamente 70 ml. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío y el aceite de color rojo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc = de 90/10 a 80/20). El compuesto del título se eluyó como la primera fracción (producto oleoso de color amarillo, 5,79 g).

Rendimiento: 56%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,68 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,09 (s, 1H); 4,36 (c, 2H); 4,21 (s, 3H); 2,49 (d, 2H); 1,87 (sept., 1H); 1,39 (t, 3H); 0,90 (s, 6H).



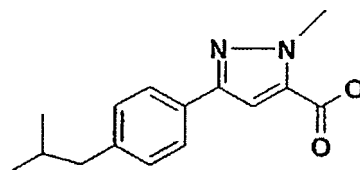
Intermedio 32

Ácido 1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico

El intermedio 30 (1,1 g, 3,85 mmol) se disolvió en 25 ml de THF y se añadieron 25 ml de etanol y 7,7 ml (7,7 mmol) de NaOH 1 N. La solución se agitó a ta durante 3 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 10 ml de agua y se acidificó con HCl 1 N y el producto gomoso se retiró por filtración, se trituró con pentano y se secó, proporcionando el ácido carboxílico del título en forma de 980 mg de un polvo de color beige.

Rendimiento: cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,22 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,42 (d, 2H); 1,80 (sept., 1H); 0,92 (s, 6H).



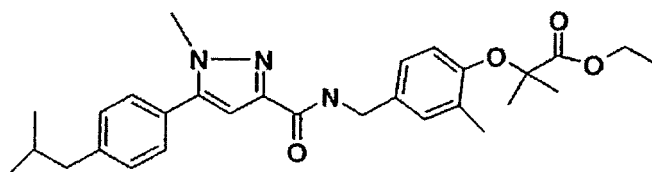
Intermedio 33

Ácido 1-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxílico

El intermedio 31 (3 g, 10,5 mmol) se saponificó siguiendo el procedimiento usado para el intermedio 32 para obtener un polvo de color beige (2,52 g).

Rendimiento: 93%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,19 (d, 2H); 4,24 (s, 3H); 2,49 (d, 2H); 1,88 (sept., 1H); 0,91 (s, 6H).



Intermedio 34

2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

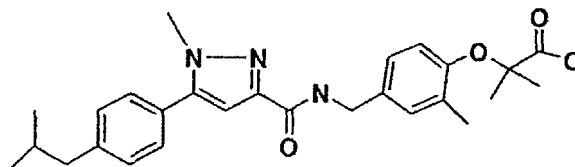
El intermedio 32 (142 mg, 0,55 mmol) se disolvió en 3 ml de DMF y se añadieron sucesivamente HOBt (75 mg, 0,55 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), Et₃N (155 μl, 1,1 mmol) y el intermedio 10 (144 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se

ES 2 311 179 T3

secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 95/5$), produciendo 140 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 57%

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,30 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,01-7,13 (m, 3H); 6,84 (s, 1H); 6,61 (d, 1H); 4,51 (d, 2H); 4,23 (c, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,52 (d, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,90 (sept., 1H); 1,57 (s, 6H); 1,25 (t, 3H); 0,93 (d, 6H).



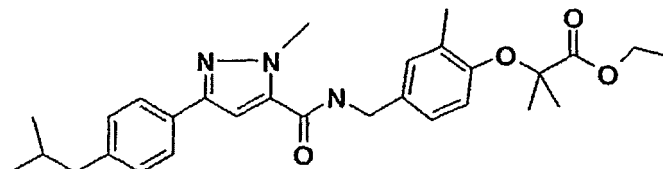
Ejemplo 7

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoico

El intermedio 34 (130 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y se añadieron 5 ml de etanol y 2,6 ml de NaOH 1 N (2,6 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 N y el sólido de color blanco se retiró por filtración y se secó a presión reducida a 50°C, proporcionando el ácido carboxílico del título en forma de 116 mg de un polvo de color blanco.

Rendimiento: 96%

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,30 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,06 (dd, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 4,52 (d, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,51 (d, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,90 (sept., 1H); 1,60 (s, 6H); 0,93 (d, 6H).



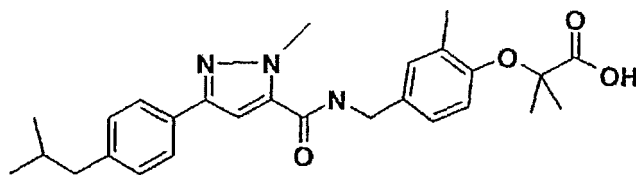
Intermedio 35

2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

El intermedio 33 (142 mg, 0,55 mmol) se disolvió en 3 ml de DMF y se añadieron sucesivamente HOBT (75 mg, 0,55 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), Et_3N (155 μl , 1,1 mmol) y el intermedio 10 (144 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 95/5$), produciendo 205 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 83%

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,63 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 7,11 (m, 1H); 7,01 (dd, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,31 (t, 1H); 4,47 (d, 2H); 4,23 (c, 2H); 4,21 (s, 3H); 2,47 (d, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,86 (sept., 1H); 1,58 (s, 6H); 1,25 (t, 3H); 0,89 (d, 6H).



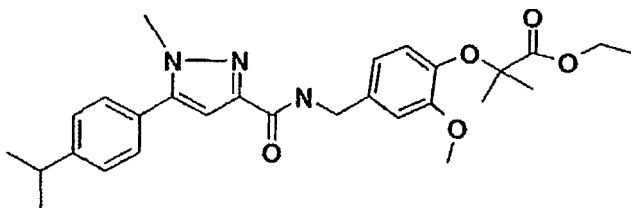
Ejemplo 8

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico

El intermedio 35 (202 mg, 0,41 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y se añadieron 15 ml de etanol y 4,1 ml (4,1 mmol) de NaOH 1 N. La solución se calentó a 80°C durante 2,5 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 10 ml de agua y se acidificó con HCl 1 N y el sólido de color blanco se retiró por filtración y se secó a presión reducida a 50°C, proporcionando el ácido carboxílico del título en forma de 185 mg de un polvo de color blanco.

Rendimiento: 97%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,63 (d, 2H); 7,15 (m, 3H); 7,05 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,30 (t, 1H); 4,49 (d, 2H); 4,21 (s, 3H); 2,47 (d, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,86 (sept., 1H); 1,62 (s, 6H); 0,89 (d, 6H).



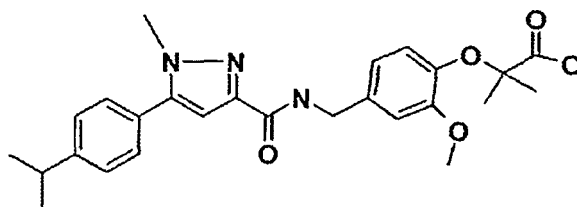
Intermedio 36

2-Metil-2-[[4-[(1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]propanoato de etilo

El intermedio 16 (105 mg, 0,43 mmol) se disolvió en 3 ml de DMF y se añadieron sucesivamente HOBt (58 mg, 0,43 mmol), EDCI (82 mg, 0,43 mmol), Et₃N (120 μl, 0,86 mmol) y el intermedio 11 (118 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 90/10), produciendo 151 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 78%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,63 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 7,11 (m, 1H); 7,01 (dd, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,31 (t, 1H); 4,47 (d, 2H); 4,23 (c, 2H); 4,21 (s, 3H); 2,47 (d, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,86 (sept., 1H); 1,58 (s, 6H); 1,25 (t, 3H); 0,89 (d, 6H).



Ejemplo 9

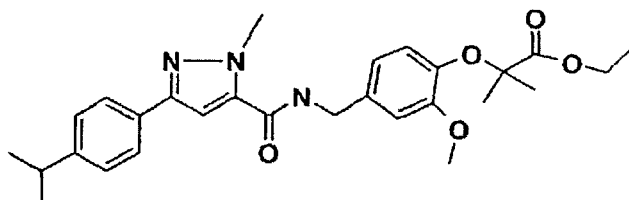
Ácido 2-metil-2-[[4-[(1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]-2-(metil-oxi)fenil]oxi]propanoico

A una solución de 145 mg (0,29 mmol) del intermedio 36 en 1 ml de THF y 5 ml de EtOH se le añadieron 2,9 ml (2,9 mmol) de NaOH (1 N) y se calentó a 80°C durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en agua y la solución se acidificó con HCl (1 N). El sólido de color blanco formado se recogió por filtración (95 mg).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento = 70%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,25 (s, 4H); 7,15 (m, 1H); 6,93-6,80 (m; 3H); 6,78 (s, 1H); 4,53 (d; 2H); 3,81 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,89 (sept., 1H); 1,43 (s, 6H); 1,21 (d, 6H).



Intermedio 37

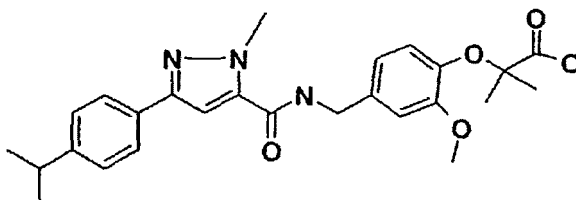
20 *2-Metil-2-[[4-[[[(1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]propanoato de etilo*

A una solución de 134 mg (0,55 mmol) del intermedio 14 en 5 ml de DMF se le añadieron 74 mg (0,55 mmol) de HOBT, 105 mg (0,55 mmol) de EDCl, 155 μl de Et₃N (1,1 mmol) y después 152 mg (0,5 mmol) del intermedio 11. Después de 70 h, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con K₂CO₃, HCl (1 N) y salmuera.

El sólido obtenido se purificó por cromatografía (90/10 de diclorometano/acetato de etilo) para dar 153 mg del producto deseado.

Rendimiento = 62%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,55 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,72-6,60 (m, 3H); 4,40 (d, 2H); 4,18-4,07 (c, 2H; s, 3H); 3,62 (s, 3H); 2,80 (m, 1H); 1,45(s, 6H); 1,21-1,11 (t, 3H; d, 6H)



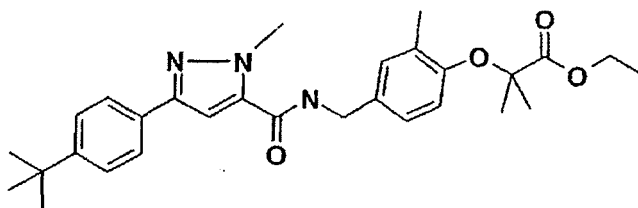
Ejemplo 10

50 *Ácido 2-metil-2-[[4-[[[(1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-(metil-oxi)fenil]oxi]propanoico*

A una solución de 64 mg (0,130 mmol) del intermedio 37 en THF se le añadieron 2 ml de EtOH y 1,3 ml de NaOH (1 N). Después de 50 min a 80°C, los disolventes se evaporaron. El sólido de color amarillo obtenido se disolvió en agua y se acidificó con HCl (1 N) hasta la formación de un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía (Diclorometano/Metanol; de 95/5 a 80/20). Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N) y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, dando un polvo de color blanco (32 mg).

Rendimiento: 53%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 6,90 (m, 3H); 6,69 (s, 1H); 6,31 (t, 1H); 4,52 (d, 2H); 4,17 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 2,85 (sept., 1H); 1,45 (s, 6H); 1,18 (d, 6H)



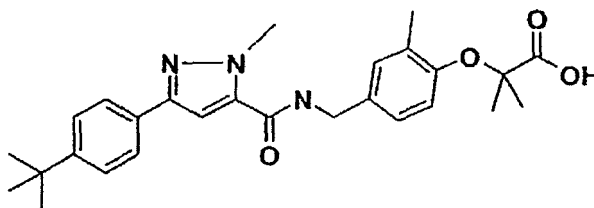
Intermedio 38

2-[(4-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 3 g (11,6 mmol) del intermedio 5 en 5 ml de DMF se le añadieron sucesivamente 1,57 g (11,6 mmol) de HOBT, 2,22 g (11,6 mmol) de EDCI, 3,25 ml (23,2 mmol) de Et₃N y después 3,12 g (10,5 mmol) del intermedio 10. Después de agitar la solución durante 24 h, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, NaOH (0,5 N) y salmuera. El sólido obtenido se purificó por cromatografía (95/5 de diclorometano/acetato de etilo), dando un sólido de color blanco (3,8 g).

Rendimiento = 73%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,81 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 6,41 (m, 1H); 4,64 (d, 2H); 4,40 (cuad., 2H); 4,37 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,74 (s, 6H); 1,47 (s, 9H); 1,41 (t, 3H).



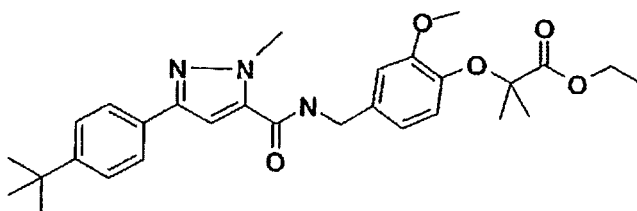
Ejemplo 11

Ácido 2-[(4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico

A una solución de 3,69 g (7,5 mmol) del intermedio 38 en 50 ml de THF y 50 ml de EtOH se le añadieron 73 ml de NaOH (1 N). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h y 30 min y se concentró al vacío. Se añadieron 30 ml de agua y la solución se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl (1 N). El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó a 50°C al vacío (3,52 g).

Rendimiento = cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,58 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,25 (m, 1H); 4,42 (d, 2H); 4,14 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,55 (s, 6H); 1,25 (s, 9H)



Intermedio 39

2-[(4-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-(metil-oxi)fenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

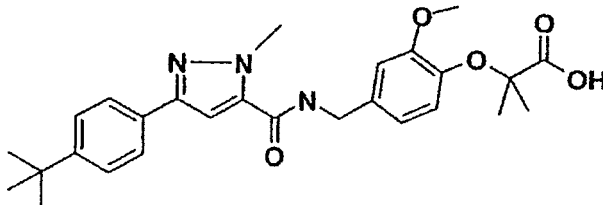
A una solución de 220 mg (0,85 mmol) del intermedio 5 en tolueno se le añadieron 310 μl (4,25 mmol) de SOCl₂. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo. El aceite de color amarillo obtenido se diluyó en CH₂Cl₂ anhidro y después se añadió a una solución agitada de 284 mg (0,93 mmol) del intermedio 11 en CH₂Cl₂ con 370 μl (2,55 mmol) de Et₃N en atmósfera

ES 2 311 179 T3

de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después dos veces con HCl (1 N) y una vez con NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, dando después de la evaporación a sequedad el compuesto del título en forma de un aceite pálido (435 mg).

Rendimiento = cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 6,79-6,67 (m, 4H); 6,48 (m, 1H); 4,44 (d, 2H); 4,16 (c, 2H); 4,15 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 1,48 (s, 6H); 1,25 (s, 9H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 12

Ácido 2-[[4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-2-metil propanoico

A una solución de 435 mg (0,85 mmol) del intermedio 39 en EtOH se le añadieron 1,3 ml de NaOH(1 N).

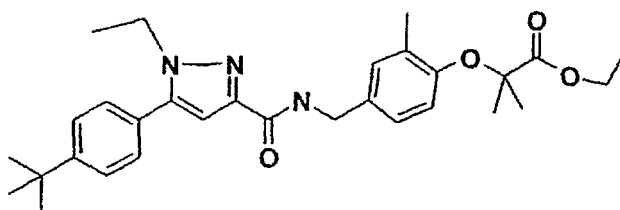
Después de 3 h a 80°C, la reacción no se completó; así que se añadieron 1,3 ml de NaOH (1 N) y después la solución se calentó durante 1 h a 85°C; la reacción aún no se completó, así que se añadieron 1,3 ml de NaOH (1 N) y la reacción se calentó a la misma temperatura durante 1 h.

La mezcla de reacción se evaporó y se añadió HCl (1 N). El precipitado de color blanquecino se trituró y se filtró (408 mg).

Rendimiento = cuantitativo

P.f. = 102-105°C; gomoso

¹H RMN (DMSO): δ 9,02 (m, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,29 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,80 (s, 2H); 4,40 (d, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 1,44 (s, 6H); 1,30 (s, 9H)



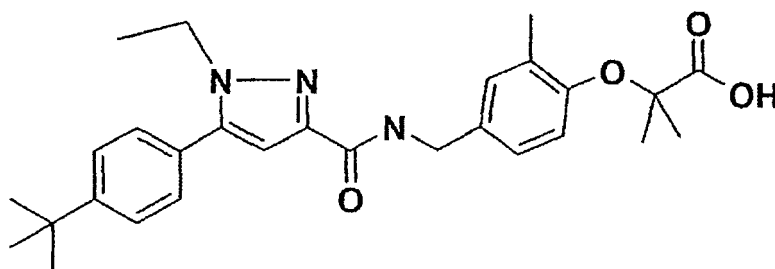
Intermedio 40

2-[[4-[[[5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropa-noato de etilo

A una solución de 208 mg (0,765 mmol) del intermedio 26 en DMF se le añadieron sucesivamente 103 mg (0,765 mmol) de HOBT, 146 mg (0,765 mmol) de EDCI, 214 µl (1,53 mmol) de Et₃N y 200 mg (0,70 mmol) del intermedio 10. Después de agitar durante 5 h, la mezcla se concentró, se diluyó en acetato de etilo y se lavó dos veces con NaHCO₃ y una vez con HCl (1 N) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (99/1 de diclorometano/acetato de etilo), dando el compuesto del título en forma de un aceite de color ligeramente blanco (263 mg).

Rendimiento = 74%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,40 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,09 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,17 (c, 2H); 4,07 (c, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,34 (t, 3H); 1,29 (s, 9H); 1,19 (t, 3H)



Ejemplo 13

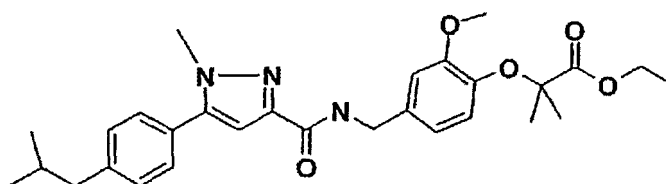
Ácido 2-[(4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico

A una solución de 250 mg (0,49 mmol) del intermedio 40 en THF se le añadieron EtOH y después 4,9 ml de NaOH (1 N).

Después de agitar la mezcla at 80°C durante 1 h y 30 min, el disolvente se retiró al vacío para obtener un sólido de color amarillo que se añadió a agua y se acidificó con HCl (1 N), dando un sólido de color blanco que se filtró y se secó (120 mg).

Rendimiento = 51%

¹H RMN (CDCl₃): 7,26 (d, 2H); 7,95 (d, 3H); 6,97 (s, 1H); 6,82 (d, 1H); 6,65-6,52 (m, 2H); 4,31 (d, 2H), 4,93 (c, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,40 (s, 6H); 1,23-1,10 (t, 3H; s, 9H)



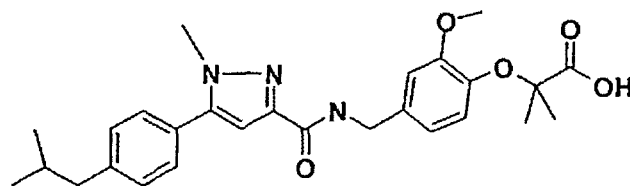
Intermedio 41

2-Metil-2-[[4-[(1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]propanoato de etilo

A una solución de 142 mg (0,55 mmol) del intermedio 32 en 1 ml de DMF se le añadieron sucesivamente 75 mg (0,55 mmol) de HOBT, 105 mg (0,55 mmol) de EDCI, 155 µl (1,1 mmol) de Et₃N y 152 mg (0,5 mmol) del intermedio 11. Después de agitar durante 24 h, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (90/10 de diclorometano/acetato de etilo), dando el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso (135 mg).

Rendimiento = 53%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,25 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,1 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,75 (s, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,15 (c, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 2,55 (d, 2H); 1,8 (m, 1H); 1,5, (s, 6H); 1,2 (t, 3H); 0,9 (d, 6H)



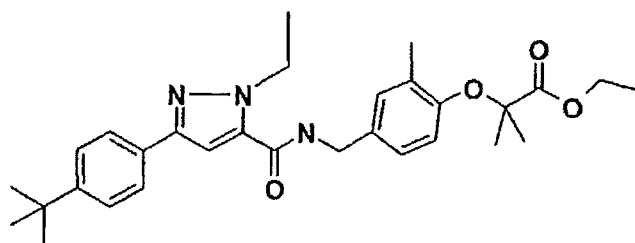
Ejemplo 14

Ácido 2-metil-2-([4-({[1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil}-2-(metil-oxi)fenil]oxi)propanoico

A una solución de 135 mg (0,266 mmol) del intermedio 41 en 2 ml de THF se le añadieron 5 ml de EtOH y 2,6 ml de NaOH (1 N). Después de agitar a 80°C durante 24 h la mezcla se concentró, se acidificó con HCl (1 N), dando, después de la filtración, un sólido de color blanco que se lavó con agua y se secó al vacío (119 mg).

Rendimiento = 93%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,23 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,92-6,80 (m, 3H); 6,78 (s, 1H); 4,52 (d, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,45 (d, 2H); 1,83 (m, 1H); 1,43 (s, 6H); 0,86 (d, 6H).



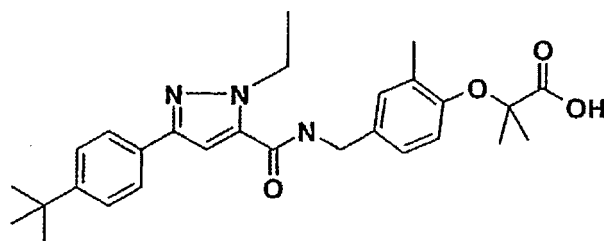
Intermedio 42

2-[(4-({[3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metil propanoato de etilo

A una solución de 208 mg (0,765 mmol) del intermedio 25 en DMF se le añadieron sucesivamente 103 mg (0,765 mmol) de HOBT, 146 mg (0,765 mmol) de EDCI, 214 μl (1,53 mmol) de Et₃N y 200 mg (0,70 mmol) del intermedio 10. Después de agitar durante 5 h, la mezcla se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaHCO₃ y una vez con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (99/1 de diclorometano/acetato de etilo), dando el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (291 mg).

Rendimiento = 82%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,6 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,2 (m, 1H); 4,6 (c, 2H); 4,43 (d, 2H); 4,2 (c, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,5 (s, 6H); 1,41 (t, 3H); 1,26 (s, 9H); 1,2 (t, 3H)



Ejemplo 15

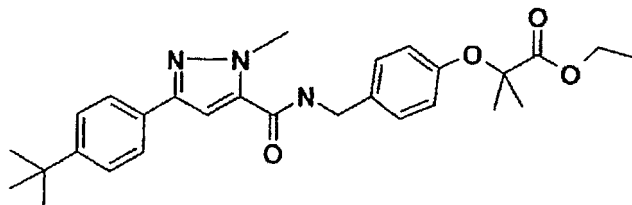
Ácido 2-[(4-({[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metil propanoico

A una solución de 279 mg (0,55 mmol) del intermedio 42 en THF se le añadieron 5 ml de etanol absoluto y 5,5 ml de NaOH (1 N). Después de agitar a 80°C durante 1 h y 20 min, la mezcla se concentró, dando un sólido de color amarillo que se disolvió en agua y se acidificó con HCl (1 N), dando un sólido de color amarillo pálido después de la filtración (210 mg).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento = 80%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,47 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,96 (s, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,61 (d, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,11 (m, 1H); 4,44 (c, 2H); 4,30 (d, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,42 (s, 6H); 1,29 (t, 3H); 1,12 (s, 9H)



Intermedio 43

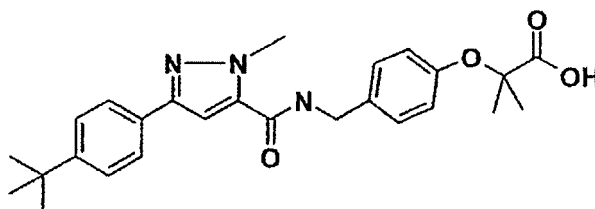
2-[(4-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]-2-metil propanoato de etilo

A una solución de 6,52 g (0,025 mol) del intermedio 5 en 165 ml de CH₂Cl₂ y 165 ml de DMF se le añadieron 3,41 g (1,2 equiv.) de HOBT, 4,84 g (1,2 equiv.) de EDCI y 3,6 ml (1,2 equiv.) de Et₃N y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 5 g (0,021 mol) del intermedio 45 disuelto en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días.

Después, se añadió agua; la fase orgánica se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂CO₃, agua, HCl (1 N), agua y salmuera. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía (98/2 de CH₂Cl₂/MeOH), dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,2 g).

Rendimiento = 52%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,61 (d, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,77 (d, 2H); 6,66 (s, 1H); 6,18 (m, 1H); 4,47 (d, 2H); 4,16 [(s, 3H) + (c, 2H)]; 1,53 (s, 6H); 1,26 (s, 9H); 1,19 (t, 3H)



Ejemplo 16

Ácido 2-[(4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]-2-metilpropanoico

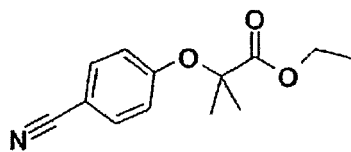
A una solución de 5,2 g (11 mmol) del intermedio 43 en 100 ml de EtOH se le añadieron 21,8 ml de NaOH (1 N). Después de agitar a 70°C durante 3 h, la mezcla se concentró, se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con una solución 1 N de HCl hasta pH = 5 y se extrajo con 150 ml de CH₂Cl₂. El precipitado de color blanco formado en la fase orgánica se filtró, se lavó con agua y pentano. La fase orgánica se concentró a sequedad, se trituró en agua con una pequeña cantidad de Et₂O, se filtró y se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco.

Los dos sólidos de color blanco se combinaron, dando una sola extracción del compuesto del título (4,19 g).

Rendimiento = 85%

P.f. = 154,6°C

¹H RMN (DMSO): δ 9,02 (m, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,28 (s, 1H); 7,24 (d, 2H); 6,81 (d, 2H); 4,39 (d, 2H); 4,11 (s, 3H); 1,50 (s, 6H); 1,30 (s, 9H)



5

10 Intermedio 44

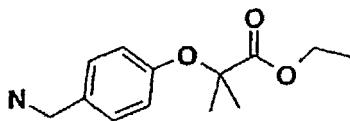
2-[(4-Cianofenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

15 A una solución de 25,05 g (0,210 mol) de 4-cianofenol en 250 ml de acetonitrilo se le añadieron 56,66 g (0,42 mol) de K_2CO_3 y después la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 61,74 ml (0,42 mol) de 2-bromo-isobutirato de etilo. Después de dos días a la temperatura de reflujo, se añadieron gota a gota 0,5 equiv. de 2-bromo-isobutirato de etilo, seguido de 0,5 equiv. de K_2CO_3 . Después de 24 h a la temperatura de reflujo, la mezcla se filtró y después se evaporó a sequedad. Al residuo se le añadieron 100 ml de NaOH (1 N) y la fase orgánica se extrajo con 150 ml de Et_2O y dos veces con 75 ml de Et_2O y después se lavó con 100 ml, 50 ml de 20 NaOH (1 N) y 100 ml de salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El aceite obtenido se diluyó en 200 ml de iPr_2O y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (63,1 g).

25 Rendimiento = cuantitativo.

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,47 (d, 2H); 6,78 (d, 2H); 4,15 (c, 2H); 1,58 (s, 6H); 1,14 (t, 3H)

30



35

40 Intermedio 45

2-[[4-(Aminometil)fenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

45 A una solución de 63,1 g (0,27 mol) del intermedio 44 en 80 ml de AcOH y 160 ml de EtOH en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 4,73 g (al 7,5% p/p) de Pd/C al 10% a 3 bares.

Después de 6 h en atmósfera de hidrógeno, la reacción no se completó; la mezcla se filtró a través de un filtro Whatmann, se evaporó a sequedad y se disolvió en el mismo volumen de disolvente y la misma cantidad de Pd/C pero a 3 bares a 50°C. Después de 6 h en atmósfera de hidrógeno, la reacción se completó.

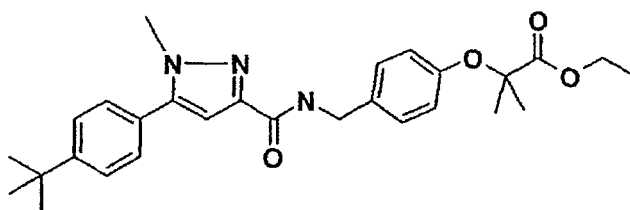
50 La mezcla se filtró a través de un filtro Whatmann y se evaporó a sequedad, se diluyó en 400 ml H_2O y 400 ml de EtOAc, se agitó durante 5 minutos, se extrajo con 260 ml de H_2O , se acidificó con una solución concentrada de HCl y se lavó con 260 ml de EtOAc.

55 A 10°C, a la solución acuosa se le añadió NaOH (al 37%) hasta pH = 8, a la solución se le añadieron 400 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 5 minutos, después se extrajo dos veces con 200 ml de CH_2Cl_2 , se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (9,8 g).

Rendimiento = 15%

60 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,18 (d, 2H); 6,82 (d, 2H); 4,24 (c, 2H); 2,08 (s, 1H); 1,93 (s, 1H); 1,59(s, 6H); 1,26 (t, 3H)

65



Intermedio 46

2-[(4-[(5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]-2-metil propanoato de etilo

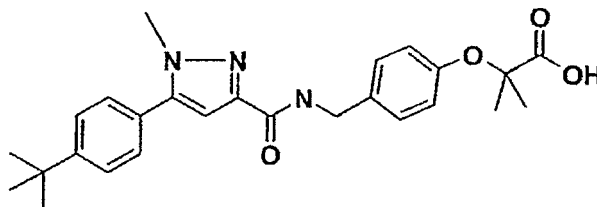
A una solución de 5,11 g (20 mmol) del intermedio 3 en 165 ml de CH₂Cl₂ y 165 ml de DMF se le añadieron 2,676 g (20 mmol) de HOBT, 3,79 g (20 mmol) de EDCI y 2,8 ml (20 mmol) de Et₃N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadieron gota a gota 3,92 g (16,5 mmol) del intermedio 45 diluido en 8 ml de CH₂Cl₂.

Después de 3 días a 22°C, a la mezcla de reacción se le añadieron 170 ml de agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con 90 ml de CH₂Cl₂, después se lavó sucesivamente con 170 ml de Na₂CO₃, 170 ml de agua, 170 ml de HCl (1 N), 170 ml de agua y 170 ml de salmuera y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

La mezcla se purificó por cromatografía (de 99/1 a 98/2 de CH₂Cl₂/MeOH), dando el compuesto del título (1,4 g).

Rendimiento = 18%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,51 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 6,84 (d, 2H); 4,59 (d, 2H); 4,25 (c, 2H); 3,89 (s, 3H); 1,61 (s, 6H); 1,38 (s, 9H); 1,28 (t, 3H)



Ejemplo 17

Ácido 2-[(4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]-2-metilpropanoico

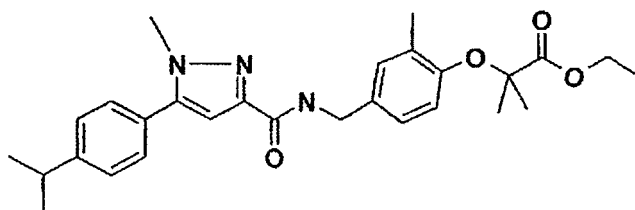
A una solución de 3,2 g (6,7 mmol) del intermedio 46 en 64 ml de EtOH se le añadieron 13,4 ml de NaOH (1 N).

Después de 1 h y 10 min a 70°C, la mezcla se dejó proceder a temperatura ambiente, después se añadieron 50 ml de agua y la fase orgánica se extrajo dos veces con 25 ml de EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl (1 N) y la fase orgánica se extrajo con 30 ml de CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,64 g).

Rendimiento = 88%

P.f. = 70°C (gomoso)

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,41 (m, 2H); 7,27 (d, 3H); 7,19 (s, 1H); 6,82 (m, 3H); 4,50 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,29 (s, 9H)



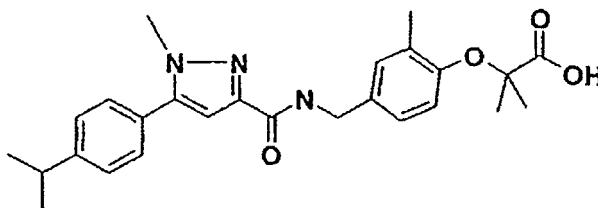
Intermedio 47

2-metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoato de etilo

A una solución de 105 mg (0,43 mmol) del intermedio 16 en 3 ml de DMF se le añadieron sucesivamente 58 mg (0,43 mmol) de HOBt, 82 mg (0,43 mmol) de EDCI, 120 μ l (0,86 mmol) de Et₃N y 113 mg (0,39 mmol) del intermedio 10. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (95/5 de diclorometano/acetato de etilo), dando el producto deseado (145 mg).

Rendimiento = 78%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,25 (s, 4H); 7,07 (s, 1H); 7,04 (m, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 3,78 (s, 3H); 2,89 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,21 (d, 6H); 1,19 (t, 3H)



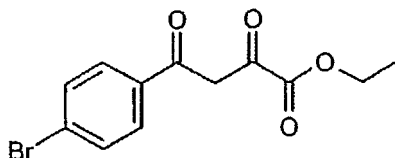
Ejemplo 18

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico

A una solución de 140 mg (0,29 mmol) del intermedio 47 en 1 ml de THF y 5 ml de EtOH se le añadieron 2,9 ml de NaOH (1 N). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h; después se evaporó a sequedad, se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N); y apareció un precipitado de color blanco que se filtró (115 mg).

Rendimiento = 88%

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15 (m, 1H); 7,12 (s, 4H); 6,96 (s, 1H); 6,82 (dd, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 4,31 (d, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,76 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,41 (s, 6H); 1,08 (d, 6H)



Intermedio 48

4-(4-bromofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

A una solución de 400 ml de etanol anhidro en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió cuidadosamente sodio (2,53 g, 0,11 mol); cuando se disolvió completamente, se añadió gota a gota 4-bromoacetofenona (19,9 g, 0,1 mol) en 50 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 1 h, después se añadió gota a gota oxalato de etilo (16,06 g, 0,11 mol) en 50 ml de etanol y después se agitó durante 1 h y 30 min, momento en el que apareció

ES 2 311 179 T3

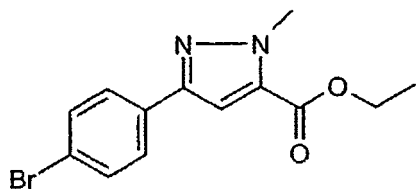
un precipitado. La mezcla resultante se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó dos veces con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando un aceite de color naranja que cristalizó a baja temperatura (31,4 g).

5 Rendimiento = cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,67 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 6,84 (s, 1H); 4,21 (cuad., 2H); 1,22 (t, 3H)

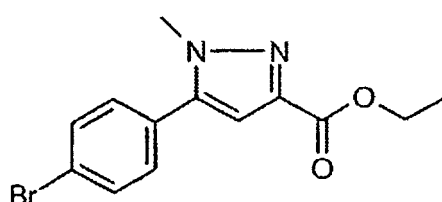
10

15



20

Intermedio 49



Intermedio 50

Intermedio 49

25 *3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo*

Intermedio 50

30 *5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

A una solución caliente (70°C) del intermedio 48 (31,4 g, 0,105 mol) en 500 ml de etanol se le añadieron dos volúmenes de metilhidrazina (5,85 ml, 0,11 mol) y después se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a sequedad, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 90/10 a 70/30 de ciclohexano/acetato de etilo), obteniendo dos productos, el intermedio 49 que eluyó primero y el intermedio 50:

35

* El primero se trituró en heptano, dando cristales: 12,9 g de - Intermedio 49.

40

Rendimiento: 40%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,49 (d, 2H); 7,34 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 4,19 (cuad., 2H); 4,03 (s, 3H); 1,22 (t, 3H)

* El segundo (12,1 g): - Intermedio 50.

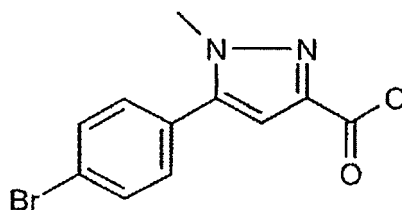
45

Rendimiento: 37%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,55 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,78 (s, 1H); 4,36 (cuad., 2H); 3,87 (s, 3H); 1,34 (t, 3H)

50

55



60

Intermedio 51

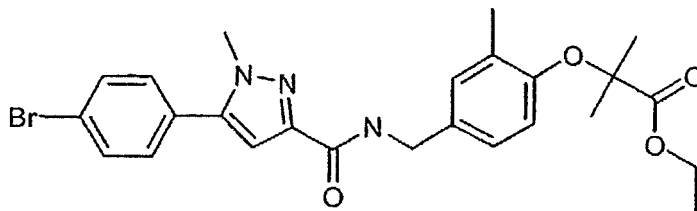
Ácido 5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

65 A una solución del intermedio 50 (5 g, 16 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron 50 ml de etanol y 80 ml de NaOH (1 N) y después la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó a sequedad, se trató con 150 ml de agua y se acidificó mediante la adición gota a gota de 100 ml de HCl (1 N). El precipitado obtenido se retiró por filtración y se secó al vacío, dando un sólido de color blanco (4,46 g).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento = 99%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,56 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 6,83 (s, 1H); 3,89 (s, 3H)



Intermedio 52

2-((4-((5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil)-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoato de etilo

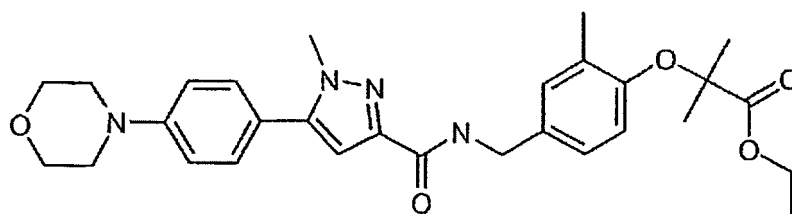
A una suspensión del intermedio 51 (4,4 g, 15,7 mmol) en 100 ml de tolueno se le añadió SOCl_2 (5,7 ml, 78,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó dos veces con tolueno para eliminar el exceso de SOCl_2 , dando el intermedio B.

A una solución del intermedio 153 (4,51 g, 15,7 mmol) y Et_3N (6,6 ml, 47 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro a 0°C le se añadió el intermedio B diluido en 50 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó durante 2 h, después se lavó con NaHCO_3 sat., HCl (1 N) y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad.

El sólido obtenido se trituró en heptano, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (3,6 g).

Rendimiento = 89%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,54 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,07 (s, 1H); 7 (m, NH); 6,96 (dd, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,78 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,19 (t, 3H)



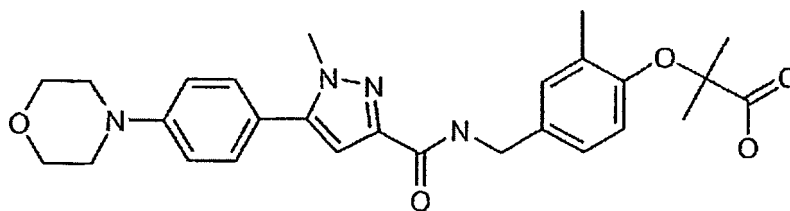
Intermedio 53

2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), Cs_2CO_3 (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 52 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y morfolina (65 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH_2Cl_2 , se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 90/10 a 80/20 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo), dando un sólido amorfo (220 mg).

Rendimiento = 84%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,25 (d, 2H); 7,07 (s, 1H); 7,04 (m, NH); 6,96 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,81 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 3,16 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,19 (t, 3H)



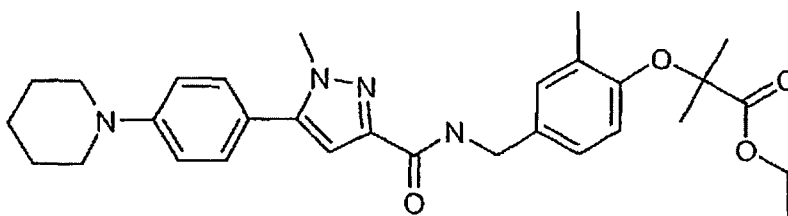
Ejemplo 19

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoico

A una solución del intermedio 53 (200 mg, 0,38 mmol) en 5 ml de THF y 20 ml de EtOH se le añadieron 20 ml de NaOH (1 N) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y se trató con agua (10 ml) y 7,6 ml de HCl (1 N), dando, después de la filtración, un sólido de color crema que se secó al vacío (145 mg).

Rendimiento = 77%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,28 (m, NH); 7,23 (d, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,92 (m, 3H); 6,74 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,42 (d, 2H); 3,81 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 3,16 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 1,53 (s, 6H)



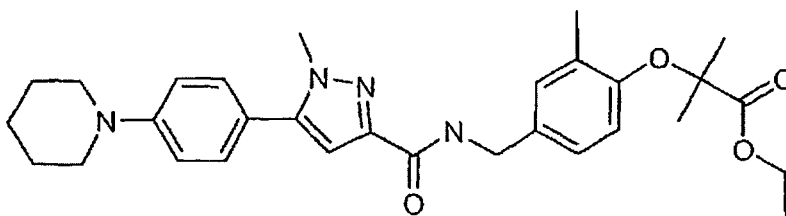
Intermedio 54

2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol), Cs₂CO₃ (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 52 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y piperidina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH₂Cl₂, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH₂Cl₂/acetato de etilo), dando el producto (195 mg).

Rendimiento = 75%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,19 (s, 4H); 7,07 (s, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,78 (s, 3H); 3,18 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 12H); 1,20 (t, 3H)



Intermedio 55

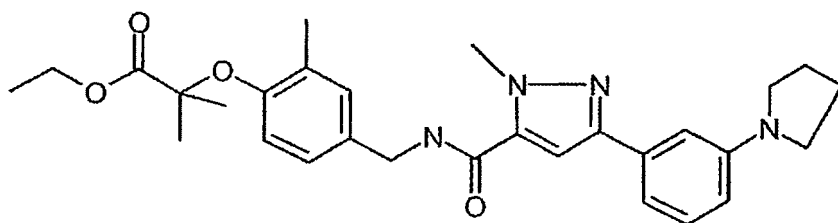
2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol), Cs₂CO₃ (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 52 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y pirrolidina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH₂Cl₂, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH₂Cl₂/acetato de etilo), dando el producto (163 mg).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento = 65%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,19 (d, 2H); 7,07 (s, 1H); 7,03 (m, NH); 6,97 (dd, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,55 (d, 3H); 4,45 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 3,77 (s, 3H); 3,26 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,96 (m, 4H); 1,51 (s, 6H); 1,19 (t, 3H)



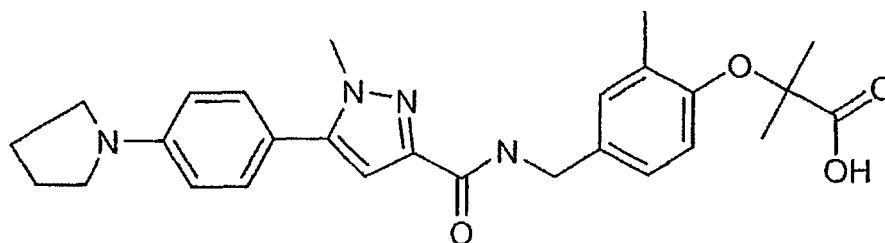
20 Intermedio 56

2-Metil-2-[2-metil-4-[[[1-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)metil]fenoxi]propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol), Cs₂CO₃ (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 62 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y piperidina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH₂Cl₂, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/acetato de etilo 93/7), dando el producto (150 mg).

Rendimiento = 59%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,22-7,13 (m, 3H); 7,06 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,67 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 6,16 (m, 1H); 4,42 (d, 2H); 4,18 (t, 2H); 4,17 (s, 3H); 3,28 (m, 4H); 2,17 (s, 3H); 1,96 (m, 4H); 1,53 (s, 6H); 1,19 (t, 3H).



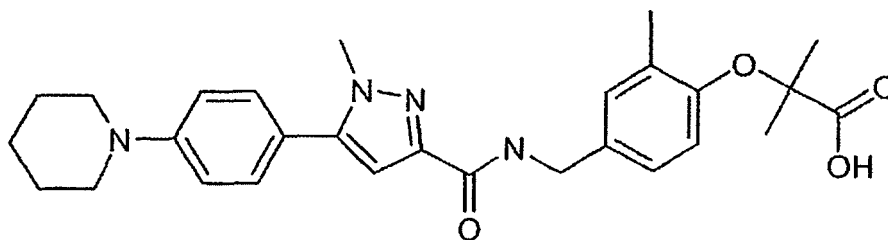
50 Ejemplo 20

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoico

A una solución del intermedio 55 (164 mg, 0,32 mmol) en 10 ml de metanol, se le añadieron 1,6 ml de NaOH (1 N) y se agitó a 90°C durante 2 h y 30 min. Después se añadieron 1,6 ml de HCl (1 N) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH 95/5), dando un polvo de color blanquecino (100 mg).

Rendimiento = 65%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,29 (m, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,10 (s, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,69 (s, 1H; d, 1H); 6,54 (d, 2H); 4,43 (d, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,25 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 1,96 (m, 4H); 1,53 (s, 6H)



Ejemplo 21

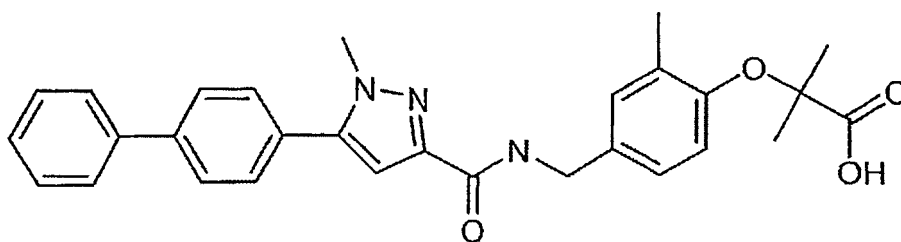
Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoico

A una solución del intermedio 54 (1,52 g, 2,93 mmol) en 15 ml de EtOH se le añadieron 5,86 ml de NaOH (1 N) y se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla resultante se evaporó y se trató con 15 ml de agua, 7,5 ml de HCl (1 N).

La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó con MgSO_4 y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,25 g).

Rendimiento = 87%

^1H RMN (DMSO) δ : 8,53 (m, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,02 (d, 3H); 6,65 (m, 2H); 4,31 (d, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,33 (m, 4H); 2,13 (s, 3H); 1,59 (m, 6H); 1,49 (s, 6H)



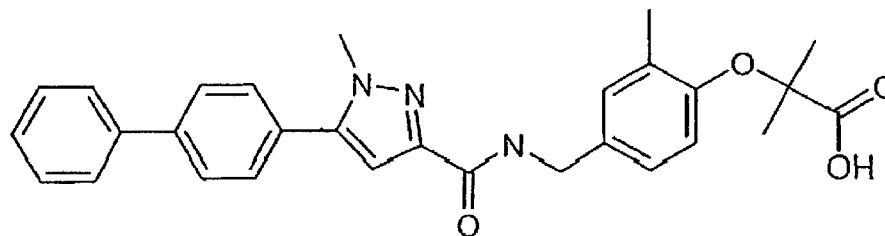
Intermedio 57

2-({4-[(1-metil-5-[4-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil]oxi)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución del intermedio 52 (257 mg, 0,5 mmol) en 6 ml de tolueno se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 2,5 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron Na_2CO_3 2 M (0,65 ml, 1,3 mmol) y ácido fenilborónico (67 mg, 0,55 mmol) en 2-3 ml de EtOH y después la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 3 ml de agua, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y agua y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 , agua, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo), dando el producto deseado (186 mg).

Rendimiento = 73%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,63 (d, 2H); 7,56 (d, 2H); 7,41 (m, 4H); 7,32 (m, NH); 7,09 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 4,47 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,85 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 22

Ácido 2-({4-[(1-metil-5-[4-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil]oxi)-2-metilpropanoico

A una solución del intermedio 57 (186 mg, 0,36 mmol) en 4 ml de etanol se le añadieron 4 ml de NaOH (2 N) y se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h.

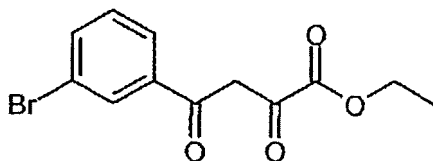
ES 2 311 179 T3

La mezcla resultante se evaporó, se trató con agua y HCl (5 N). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se evaporó a sequedad.

El residuo se diluyó en NaOH (1 N) y después se acidificó con HCl (1 N), dando un precipitado que se retiró por filtración y se lavó con agua, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (125 mg).

Rendimiento = 71%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,62 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,40 (m, 4H); 7,32 (m, 2H); 7,09 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 4,44 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,55 (s, 6H)



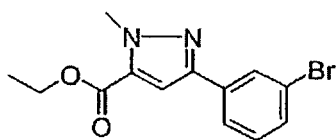
Intermedio 58

4-(3-Bromofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

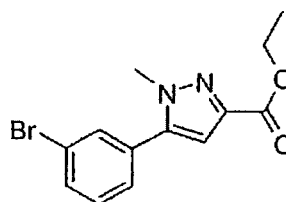
A 200 ml de etanol anhidro en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió cuidadosamente sodio (2,53 g, 0,11 mol); cuando se disolvió completamente, se añadió gota a gota *3-bromoacetofenona* (19,9 g, 0,1 mol) en 50 ml de etanol a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 h, después se añadió gota a gota *oxalato de etilo* (16,06 g, 0,11 mol) en 50 ml de etanol a ta y después se agitó durante 1 h y 30 min, momento en el que apareció un precipitado de color amarillo. A la mezcla resultante se le añadieron 500 ml de acetato de etilo. Después, se lavó con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando un aceite de color amarillo (30 g).

Rendimiento = cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃) d: 7,98 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 6,88 (s, 1H); 4,27 (cuad., 2H); 1,28 (t, 3H)



Intermedio 59



Intermedio 60

Intermedio 59

3-(3-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Intermedio 60

5-(3-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución del intermedio 58 (30 g, 0,1 mol) en 500 ml de etanol a 60°C se le añadieron 5,85 ml (0,11 mol) de metilhidrazina. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h y 30 min y después se evaporó a sequedad, se trató con etil-acetato, se lavó con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Ciclohexano: 2/8) para obtener el intermedio 59 (primero en eluir) y el intermedio 60. Para dar:

Intermedio 59: m = 6,5 g de (cristales de color blanco recristalizados en heptano)

Rendimiento = 21%

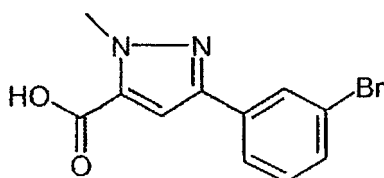
ES 2 311 179 T3

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,98 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,39 (cuad., 2H); 4,24 (s, 3H); 1,43 (t, 3H)

Intermedio 60: m = 11 g

Rendimiento = 35%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,45 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,73 (s, 1H); 4,29 (cuad., 2H); 3,83 (s, 3H); 1,28 (t, 3H)



Intermedio 61

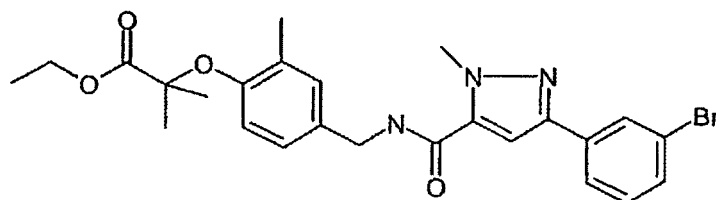
Ácido 3-(3-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución del intermedio 59 (5 g, 16 mmol) en 5 ml de THF y 50 ml de etanol se le añadieron 80 ml de NaOH (1 N) y se agitó a ta durante 3 h.

La mezcla resultante se evaporó, se trató con 100 ml de agua mediante la adición gota a gota de 100 ml de HCl (1 N), se agitó durante 1 h, se filtró y se secó al vacío (4,3 g).

Rendimiento = 96%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,91 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 4,19 (s, 3H)



Intermedio 62

2-({4-[(3-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

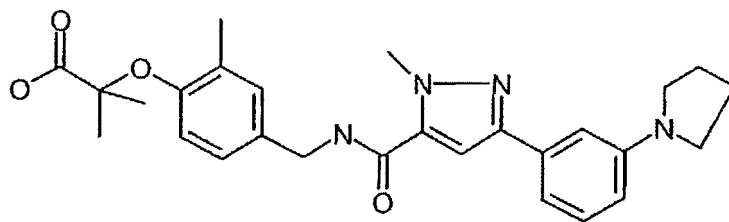
A una solución del intermedio 61 (2,2 g, 7,8 mmol) en 100 ml de tolueno se le añadieron 5 ml (68 mmol) de SOCl_2 y se agitó a 120°C durante 3 h.

Después, la mezcla de reacción se evaporó dos veces con tolueno para eliminar el exceso de SOCl_2 , dando el intermedio C. A una solución del intermedio 10 (2,24 g, 7,8 mmol) con 3,27 ml (23,4 mmol) de Et_3N en 150 ml de CH_2Cl_2 anhidro se le añadió el intermedio C (diluido en 100 ml de CH_2Cl_2) y después se agitó a ta durante 16 h.

La mezcla resultante se trató con 150 ml de HCl (1 N) y la fase orgánica se extrajo y se lavó con 150 ml de NaOH (1 N) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y al vacío, dando un sólido amorfo (3,5 g).

Rendimiento = 87%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,83 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,25 (m, NH); 4,41 (d, 2H); 4,22-4,11 (cuad., 2H; s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,19 (t, 3H)



5

10 Ejemplo 23

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[[(1-metil-3-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil)oxi]propanoico

15 A una solución del intermedio 56 (150 mg, 0,298 mmol) en 10 ml de metanol se le añadieron 3 ml de NaOH (1 N).

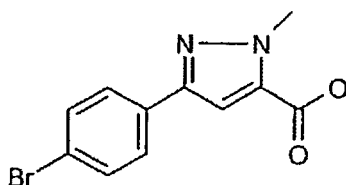
Después, se agitó a 90°C durante 3 h. A la mezcla resultante se le añadieron 3 ml de HCl (1 N) y después la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en tolueno y se lavó con hexano, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (100 mg).

20

Rendimiento = 70%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,94 (s, 2H); 6,83 (dd, 2H); 6,57 (s, 2H); 6,41 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 4,27 (d, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,16 (m, 4H); 2,02 (s, 3H); 1,82 (m, 4H); 1,40 (s, 6H)

25



30

35 Intermedio 63

Ácido 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

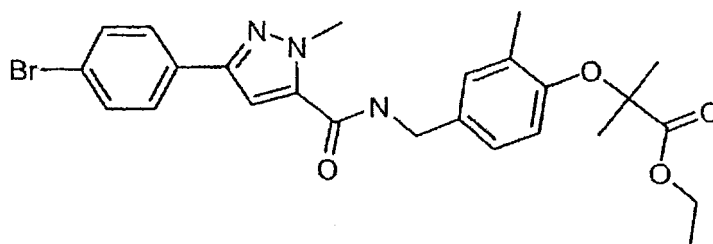
A una solución del intermedio 49 (5 g, 16 mmol) en 10 ml de THF y 150 ml de etanol se le añadieron 80 ml de NaOH (1 N). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se evaporó a sequedad, después se trató con agua y se acidificó con HCl (1 N), dando un precipitado de color blanco que se retiró por filtración (4,5 g).

40

Rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO) δ: 6,60 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,13 (s, 1H); 3,93 (s, 3H).

45



50

55

Intermedio 64

2-([4-[[[3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoato de etilo

60

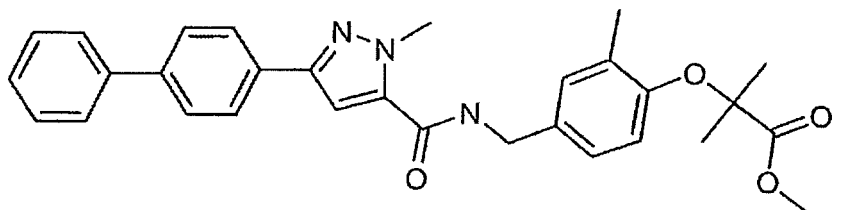
A una solución del intermedio 63 (2,2 g, 7,8 mmol) en 100 ml de tolueno se le añadieron 2,86 ml (40 mmol) de SOCl₂ y se agitó a 110°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó dos veces con tolueno para eliminar el exceso de SOCl₂, dando el intermedio D. A una solución del intermedio 153 (2,25 g, 7,8 mmol) y 3,3 ml (23,5 mmol) de Et₃N en 100 ml de CH₂Cl₂ anhidro se le añadió gota a gota el intermedio D diluido en 50 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N) y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, dando un sólido de color blanquecino (3,6 g).

65

ES 2 311 179 T3

Rendimiento = 89%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,49 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 6,99 (s, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,14 (m, NH); 4,35 (d, 2H); 4,18-4,06 (cuad., 2H; s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,46 (s, 6H); 1,13 (t, 3H)



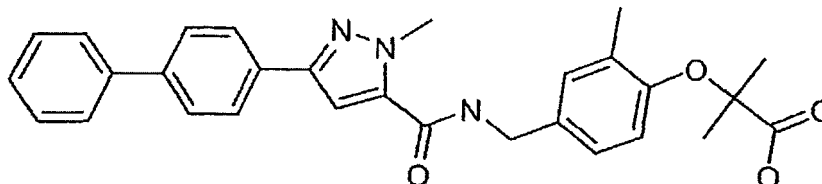
Intermedio 65

2-({4-[(3-(4-bifenilil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución del intermedio 64 (257 mg, 0,5 mmol) en 6 ml de tolueno se le añadió Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron Na₂CO₃ 2 M (0,65 ml, 1,3 mmol) y ácido fenilborónico (91 mg, 0,75 mmol) en 3 ml de etanol y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 días. A la mezcla resultante se le añadieron 3 ml de agua, se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo, se evaporó a sequedad y después se trató con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH₂Cl₂/acetato de etilo), dando el producto deseado (146 mg).

Rendimiento = 60%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,78 (d, 2H); 7,60-7,54 (m, 4H); 7,38 (t, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,58 (d, 1H); 6,21 (m, NH); 4,44 (d, 2H); 4,24-4,13 (s, 3H; cuad., 2H); 2,18 (s, 3H); 1,53 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 24

Ácido 2-({4-[(3-(4-bifenilil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico

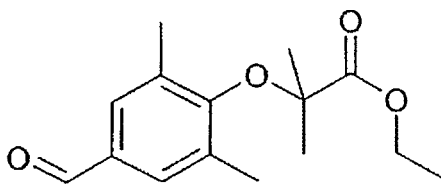
A una solución del intermedio 65 (146 mg, 0,28 mmol) en 4 ml de etanol se le añadieron 4 ml de NaOH (2 N) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se evaporó, después se trató con agua, se acidificó con HCl (5 N) y se agitó durante 5 min. Después, se retiró por filtración y se lavó con agua y hexano, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (102 mg).

Rendimiento = 74%

P.f. = 90-95°C (se vuelve gomoso)

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,76 (d, 2H); 7,59-7,52 (m, 4H); 7,37 (t, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,73 [(d, 1H) + (s, 1H)]; 6,26 (m, NH); 4,45 (d, 2H); 4,18 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 1,56 (s, 6H).

ES 2 311 179 T3



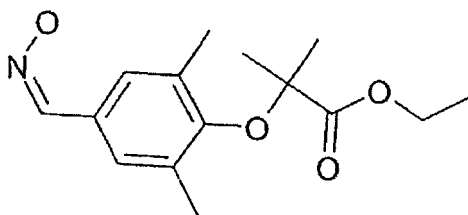
Intermedio 66

2-(4-formil-2,6-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 8,16 g (0,053 mol) de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído y 14,72 g (0,106 mol) de K_2CO_3 en 80 ml de acetona se calentó a reflujo durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 12 ml (0,08 mol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo y se agitó a la temperatura de reflujo durante 65 h. Se añadieron progresivamente 3 equiv. de K_2CO_3 y 3,5 equiv. de derivado de bromo durante el calentamiento a reflujo. La mezcla resultante se retiró por filtración, se lavó con acetona y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH (1 N); y apareció una emulsión que se filtró a través de celite, se lavó con agua, se filtró de nuevo a través de celite, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad, dando un aceite oscuro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 al 100%), dando un aceite oscuro (5,3 g).

Rendimiento: 37%

1H RMN (DMSO = 2,51) δ : 9,87 (s, CHO); 7,60 (s, 2H); 4,20 (cuad., 2H); 2,21 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 1,26 (t, 3H)



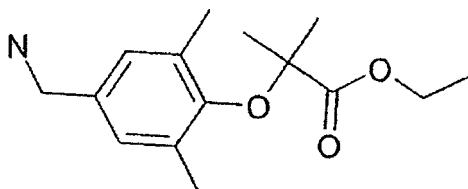
Intermedio 67

2-{4-[(Z)-(Hidroxiimino)metil]-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 5,31 g (0,02 mol) del intermedio 66 en 50 ml de etanol y 16 ml de agua se le añadieron 2,3 g (0,032 mol) de clorhidrato de hidroxilamina y 4,94 g (0,06 mol) de acetato sódico. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y se evaporó. El residuo se diluyó en acetato de etilo y agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad, dando un aceite de color naranja (5,56 g).

Rendimiento: 99%

1H RMN (DMSO): 11,07 (s, OH); 8,00 (s, 1H); 7,24 (s, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 2,14 (s, 6H); 1,39 (s, 6H); 1,25 (t, 3H)



ClH

Intermedio 68

Clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2,6-dimetilfenoxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 5,55 g (0,02 mol) del intermedio 67 en 70 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 1,14 ml de ácido acético (1 equiv.) y 555 mg de Pd/C al 10% (10% p/p) y después se purgó en atmósfera de hidrógeno. La reacción se mantuvo a una presión de 15 bar de hidrógeno a ta durante 3 días.

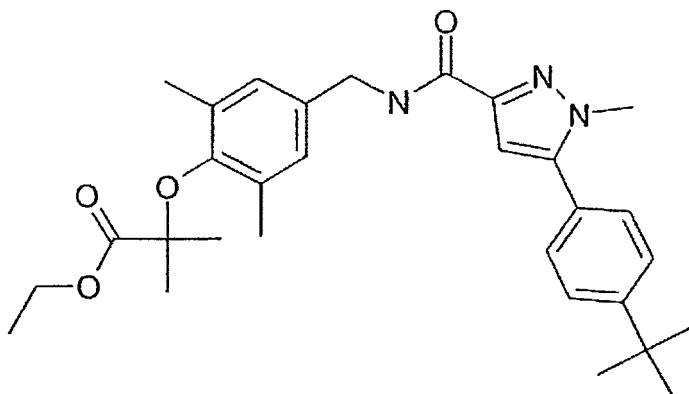
ES 2 311 179 T3

La mezcla resultante se filtró a través de celite, se lavó con etanol y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en 75 ml de agua y se lavó dos veces con 30 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de agua. Las fases acuosas se mezclaron y se añadió NaOH (al 30%) hasta alcanzar un pH = 10. Después, se extrajo tres veces con 30 ml de éter dietílico, se secó sobre MgSO₄ y se filtró.

La solución resultante se puso en atmósfera de HCl durante unos minutos. La solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de CH₂Cl₂ al 100% a 90/10 de CH₂Cl₂/MeOH), dando un sólido pegajoso de color crema (800 mg).

Rendimiento: 13%

¹H RMN (DMSO): 8,37 (s, NH₂); 7,15 (s, 2H); 4,19 (cuad., 2H); 3,88 (s, 2H); 2,13 (s, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,26 (t, 3H)



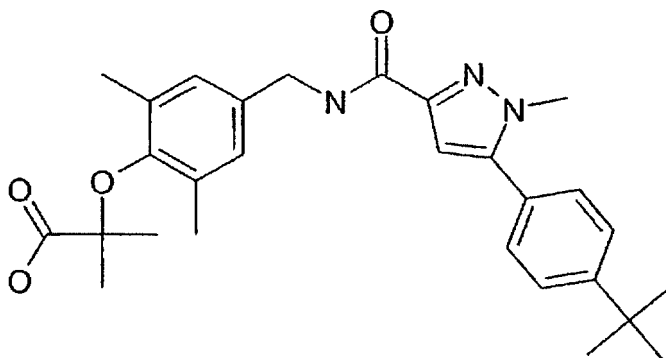
Intermedio 69

2-{4-[[[5-(4-terc-Butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)metil]-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 43 mg (0,165 mmol) del intermedio 3 en 30 ml de tolueno y 60 µl (0,825 mmol) de SOCl₂ se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo, dando el cloruro de ácido correspondiente. A una solución de 50 mg (0,165 mmol) del intermedio 68 en 20 ml de CH₂Cl₂ y 71 µl (0,49 mmol) de Et₃N se le añadió el cloruro de ácido (diluido en 10 ml de CH₂Cl₂). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó dos veces con HCl (1 N) y NaHCO₃ y una vez con salmuera y se evaporó a sequedad, dando un aceite pálido (70 mg).

Rendimiento: 84%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,41 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 7,1 (m, NH); 6,9 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,22 (cuad., 2H); 3,8 (s, 3H); 2,1 (s, 6H); 1,4 (s, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,38 (t, 3H)



Ejemplo 25

Ácido 2-{4-[[[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)metil]-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico

Una solución de 70 mg (0,138 mmol) del intermedio 69 en etanol y 1,4 ml de NaOH (1 N) se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó y se acidificó con HCl frío (0°C) (1 N). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y pentano y después se secó al vacío, dando un sólido de color blanco (70 mg).

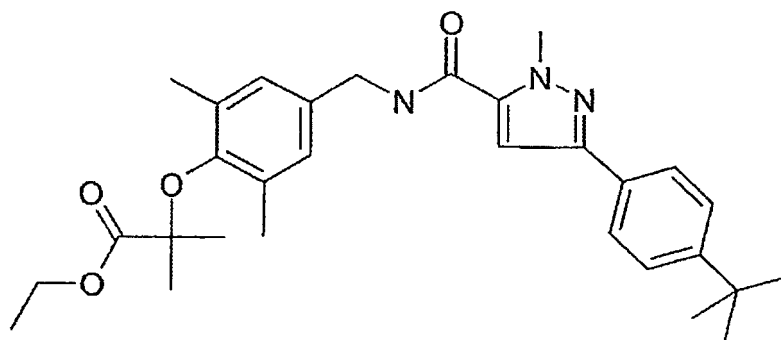
ES 2 311 179 T3

Rendimiento cuantitativo

P.f.: >102°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MNa+ calc. = 500,2526 MNa+ esp. = 500,2511 δ = 3 ppm

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,43 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,22 (m, NH); 6,93 (s, 2H); 6,81 (s, 1H); 4,46 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 1,43 (s, 6H); 1,29 (s, 9H)



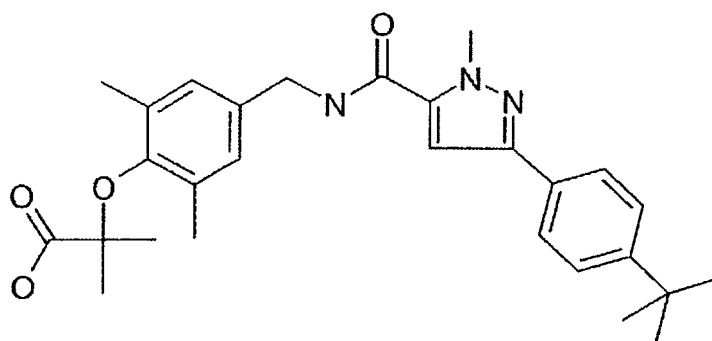
Intermedio 70

2-{4-[(3-(4-*tert*-Butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 43 mg (0,165 mmol) del intermedio 5 en 30 ml de tolueno y 60 μl (0,825 mmol) de SOCl_2 se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo, dando el cloruro de ácido correspondiente. A una solución de 50 mg (0,165 mmol) del intermedio 68 en 20 ml de CH_2Cl_2 y 71 μl (0,49 mmol) de Et_3N se le añadió el cloruro de ácido (diluido en 10 ml de CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó en CH_2Cl_2 , se lavó dos veces con HCl (1 N) y NaHCO_3 y una vez con salmuera y se evaporó a sequedad, dando un aceite de color amarillo pálido (50 mg).

Rendimiento: 60%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,6 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 6,88 (s, 2H); 6,7 (s, 1H); 6,3 (m, NH); 4,4 (d, 2H); 4,2 (cuad., 2H); 4,15 (s, 3H); 2,1 (s, 6H); 1,4 (s, 6H); 1,26 (t, 3H); 1,25 (s, 9H)



Ejemplo 26

Ácido 2-{4-[(3-(4-*tert*-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico

Una solución de 50 mg (0,1 mol) del intermedio 70 en etanol y 1 ml de NaOH (1 N) se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó y se acidificó con HCl frío (0°C) (1 N). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua y pentano, después se secó al vacío, dando un polvo de color blanco (50 mg).

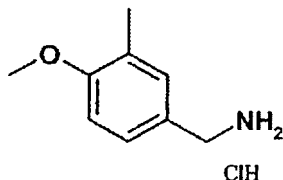
ES 2 311 179 T3

Rendimiento cuantitativo

P.f.: >122°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ calc. = 478,2706 MH⁺ esp. = 478,2704 δ = 0,4 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,49 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,79 (s, 2H); 6,55 (s, 1H); 6,10 (m, NH); 4,31 (d, 2H); 4,05 (s, 3H); 2,05 (s, 6H); 1,33 (s, 6H); 1,14 (s, 9H)



Intermedio 71

Clorhidrato de {(3-metil-4-(metiloxi)fenil)metil}amina

Se agitaron 4-metoxi-3-metilbenzaldehído (10 g, 66,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (7,87 g, 111,2 mmol) y Et₃N (63 ml, 440 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) a ta durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (150 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml) y acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas se evaporaron, dando el producto A.

A una solución de 10,6 g (280 mmol) de NaBH₄ en 150 ml de DME anhidro en atmósfera de argón a 0°C se le añadió gota a gota TiCl₄ (15,3 ml, 140 mmol) y después se añadió gota a gota el producto A diluido en 50 ml de DME, manteniendo la temperatura a 0°C.

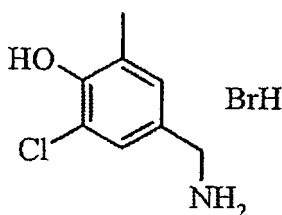
La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche.

A 0°C, la mezcla se inactivó con una adición progresiva de 200 ml de agua y después se basificó con NaOH (al 25%). Se formó un precipitado de color azul oscuro. La fase orgánica se extrajo tres veces con acetato de etilo, se filtró y se evaporó.

El aceite de color amarillo resultante se diluyó en anhidro éter dietílico y, a 0°C, se añadieron 50 ml de HCl (2 N en éter dietílico), dando un precipitado de color blanco que se retiró por filtración (10,9 g).

Rendimiento: 87%

¹H RMN (DMSO) δ : 7,33-7,24 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,14 (s, 3H)



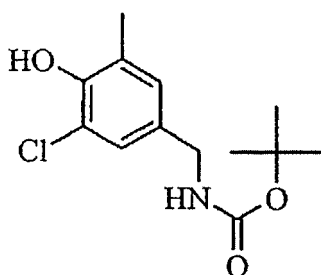
Intermedio 72

Bromhidrato de 4-(aminometil)-2-cloro-6-metilfenol

A una solución del intermedio 71 (2 g, 10,8 mmol) en 20 ml de ácido acético glacial a T<30°C se le añadieron gota a gota 2,57 ml (3 equiv.) de SO₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, se añadieron 100 ml de HBr (al 48%) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo, dando un sólido de color pardo.

Rendimiento: el producto se usó directamente en la siguiente etapa.

¹H RMN (DMSO) δ : 7,39 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 3,95 (m, 2H); 2,26 (s, 3H)



Intermedio 73

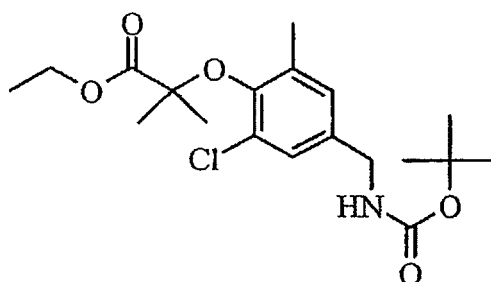
(3-Cloro-4-hidroxi-5-metilbencil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución del intermedio 72 en CH_2Cl_2 , THF y 4,77 ml de Et_3N se le añadieron 6,19 ml de Boc_2O y se agitó a ta durante 18 h. Se añadieron 3 ml de Boc_2O y se agitó durante 4 h.

La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en CH_2Cl_2 , se trató con agua/ NaOH (1 N) y se separó. La fase acuosa se neutralizó con HCl (1 N)/ H_2O . La solución resultante se evaporó y el precipitado formado se filtró y se lavó con pentano, dando un polvo de color crema (1,64 g).

Rendimiento: 55,8%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,01 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 5,51 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,10 (d, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,39 (s, 9H)



Intermedio 74

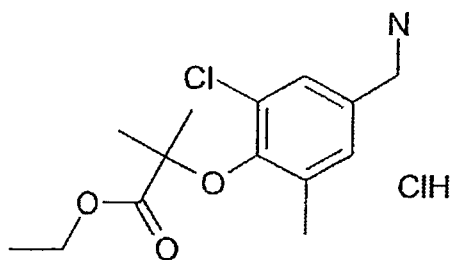
2-(4-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]metil)-2-cloro-6-metilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 1,64 g (6,03 mmol) del intermedio 73 en acetona se le añadieron 2,5 g (3 equiv.) de K_2CO_3 y 2,68 ml (3 equiv.) de 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 120 h. Se añadieron 3 equiv. de derivado de bromo a las 24 h, 72 h y 96 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en éter dietílico y se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 80/20 de ciclohexano/ CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2 al 100%) y cromatografía automatizada, CH_2Cl_2 al 100%, dando un aceite incoloro oil (1,3 g).

Rendimiento: 59%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,02 (d, 1H); 6,88 (d, 1H); 4,21 (cuad., 2H); 4,13 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,44 (s, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,28 (t, 3H)

ES 2 311 179 T3



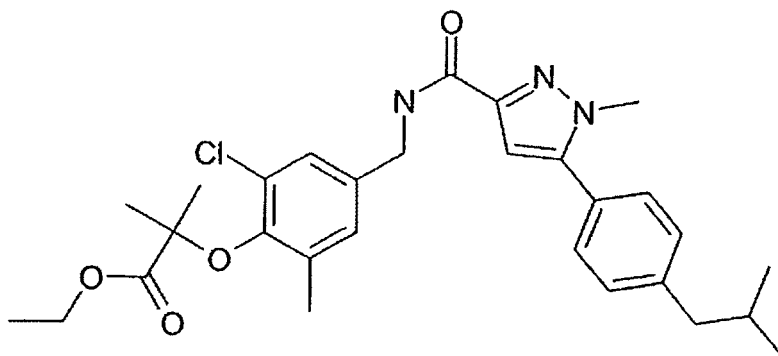
Intermedio 75

Clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-cloro-6-metilfenoxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 1,3 g (3,38 mmol) del intermedio 74 en CH_2Cl_2 , enfriada con un baño de agua/hielo, se le añadieron 1,04 ml (4 equiv.) de ácido trifluoroacético y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y se diluyó en éter dietílico. Se formó un precipitado que se filtró, dando un residuo gomoso. Éste se puso en agua y se añadió NaOH (1 N) hasta que la mezcla alcanzó pH = 8-9. La fase orgánica se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se diluyó en una pequeña cantidad de éter dietílico y después se añadió éter dietílico saturado en HCl, dando un precipitado que se filtró y se secó en un desecador, produciendo un sólido de color crema (600 mg).

Rendimiento: 55%

^1H RMN (DMSO) δ : 7,44 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 4,14 (cuad., 2H); 3,90 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,39 (s, 6H); 1,21 (t, 3H)



Intermedio 76

2-{2-Cloro-4-[(5-(4-isobutilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil]-6-metilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

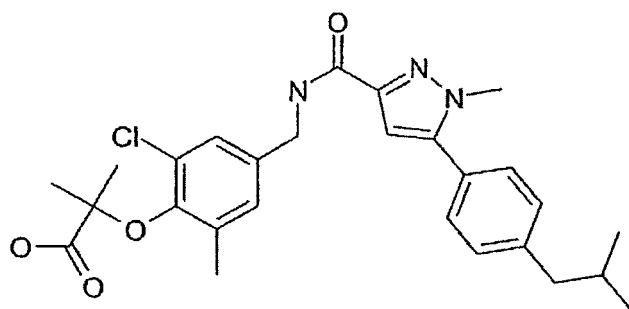
Una solución de 200 mg (0,77 mmol) del intermedio 32 en tolueno con 280 μl (3,85 mmol) de SOCl_2 se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó.

El residuo (diluido en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro) se añadió gota a gota a una solución de 273 mg (0,85 mmol) del intermedio 75 en 50 ml de CH_2Cl_2 y 245 μl (1,7 mmol) de Et_3N .

Después de agitar a ta durante 4 h, la mezcla resultante se diluyó en 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con HCl (0,5 N), NaHCO_3 y agua, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de CH_2Cl_2 a 99/1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), dando un aceite incoloro (210 mg).

Rendimiento: 52%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,25 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,11 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,22 (cuad., 2H); 3,81 (s, 3H); 2,46 (d, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,83 (m, 1H); 1,45 (s, 6H); 1,28 (t, 3H); 0,87 (d, 6H)



Ejemplo 27

Ácido 2-[2-cloro-4-[[[5-(4-isobutilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)metil]-6-metilfenoxi]-2-metilpropanoico

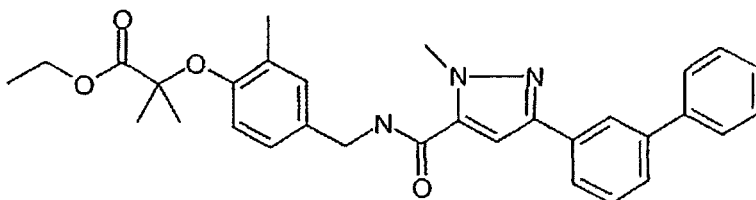
Una solución de 210 mg (0,4 mmol) del intermedio 76 en 50 ml de etanol y 2 ml de NaOH (1 N) se calentó a 60°C durante 5 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en 5 ml de agua y se acidificó gota a gota con HCl (1 N) hasta pH = 4. El sólido resultante se filtró, se diluyó en CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, dando una espuma de color blanco (184 mg).

Rendimiento: 87%

P.f.: 75-80°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ calc. = 498,2159 MH⁺ esp. = 498,2126 δ = 6,7 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,35-7,21 (m, 3H); 7,16 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,48 (d, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,46 (d, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,84 (m, 1H); 1,51 (s, 6H); 0,87 (d, 6H)



Intermedio 77

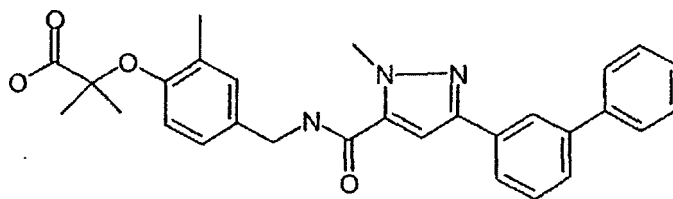
2-[4-[[[3-Bifenil-3-il-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenoxi]-2-metil-propanoato de etilo

A una solución de 270 mg (0,52 mmol) del intermedio 62 en 6,3 ml de tolueno se le añadieron 30 mg (0,026 mmol) DE Pd(PPh₃)₄ y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 0,7 ml de una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 N) y después a la mezcla de reacción se le añadieron 96 mg (0,78 mmol) de ácido *p*-fenil-borónico en 2-3 ml de etanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, después se añadieron 3 ml de agua, se agitó durante 10 min, se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo y se evaporó.

El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice (95/5 de CH₂Cl₂/EtOAc).

Rendimiento: el producto se usó directamente en la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,92 (s, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,43-7,33 (m, 3H); 7,29 (d, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,58 (d, 1H); 6,17 (m, NH); 4,43 (d, 2H); 4,22-4,13 (s, 3H; cuad., 2H); 2,17 (s, 3H); 1,53 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 28

Ácido 2-[4-([[(3-bifenil-3-il-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropanoico

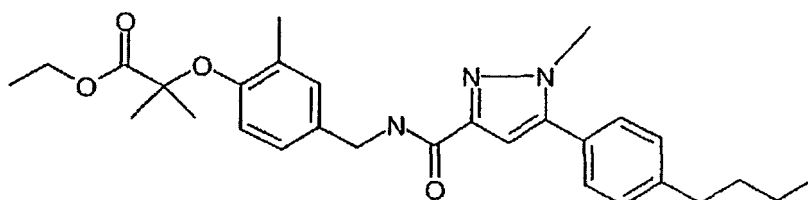
Una solución del intermedio 77 en 3-4 ml de etanol y 4 ml de NaOH (2 N) se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se evaporó, después se diluyó en agua, se acidificó con HCl (5 N) hasta alcanzar pH = 1 y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando un sólido de color blanco (153 mg).

Rendimiento: 63% a partir del intermedio 62

P.f.: 88°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ esp. = 484,2194 MH⁺ calc = 484,2236 δ = 8,4 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,91 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,56 (d, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,42-7,33 (m, 3H); 7,29 (d, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,30 (m, NH); 4,43 (d, 2H); 4,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,55 (s, 6H)



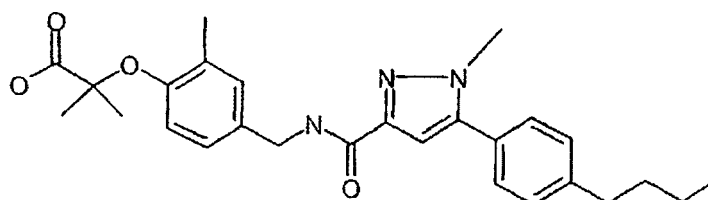
Intermedio 78

2-([4-([[(5-(4-Butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil]-2-metilfenil]oxi)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 257 mg (0,5 mmol) del intermedio 52 en 6 ml de tolueno se le añadieron 0,029 g (0,025 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 0,65 ml (1,3 mmol) de una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 N) y se añadieron 76 mg (0,75 mmol) de ácido butilborónico disuelto en 2-3 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después, se añadieron 3 ml de agua y la solución se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo y se evaporó. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc 95/5).

Rendimiento: el producto se usó directamente en la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,28-7,20 (m, 4H); 7,08 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,79 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,57 (m, 2H); 1,51 (s, 6H); 1,32 (m, 2H); 1,20 (t, 3H); 0,88 (t, 3H)



Ejemplo 29

Ácido 2-([4-([[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil]-2-metilfenil]oxi)-2-metil-propanoico

Una solución del intermedio 78 en etanol y NaOH (2 N) se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se evaporó, se acidificó con HCl (5 N) hasta pH = 1 y se agitó durante 30 min. Después, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo no se purificó (24 mg).

Rendimiento: 10% a partir del intermedio 78

5

10

15



25

30

35

40

15

50

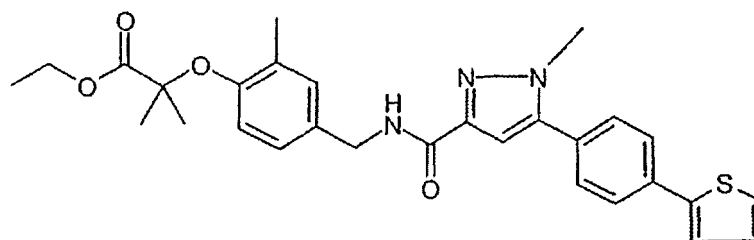
55



11

ES 2 311 179 T3

¹H RMN (DMSO) δ : 8,70 (m, NH); 7,72 (d, 2H); 7,56 (d, 2H); 7,36 (m, 4H); 7,18 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,39 (d, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,39 (d, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,56 (s, 6H)



Intermedio 79

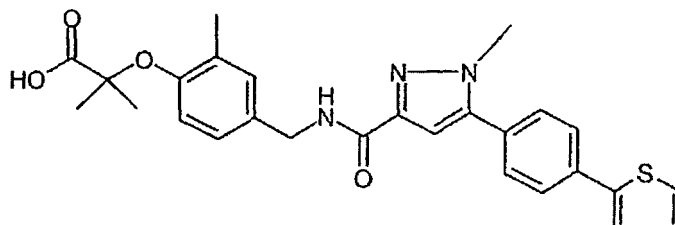
2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-tienil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil)oxi]propanoato de etilo

A una solución de 150 mg (0,3 mmol) del intermedio 51 en 3,5 ml de tolueno se le añadieron 17 mg de Pd(PPh₃)₄ (0,0145 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 0,4 ml de una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M) y 46 mg (0,36 mmol) de ácido 2-metilfenilborónico en 2 ml de etanol y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche pero la reacción no se completó. Se añadieron 17 mg de catalizador de Pd, 0,4 ml de Na₂CO₃ ac. y 45 mg de derivado borónico y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche.

Después, se añadieron 3 ml de agua y la solución resultante se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo y se evaporó. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ y agua, se secó, se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida (de CH₂Cl₂ al 100% a 80/20 de CH₂Cl₂/acetato de etilo) y se recristalizó en metanol, dando el producto deseado (116 mg).

Rendimiento: 37%

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,64 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,06 (m, 3H); 6,96 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,48 (d, 2H); 4,15 (cuad., 2H); 3,81 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,50 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 32

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-tienil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil)oxi]propanoico

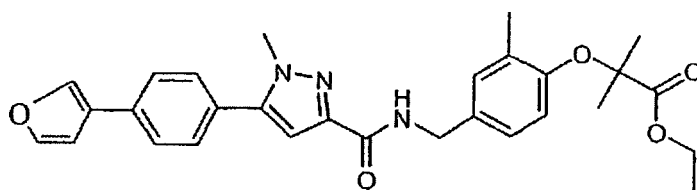
Una solución de 57 mg (0,11 mmol) del intermedio 79 en etanol y 2,5 ml de NaOH (2 N) se calentó a 78°C durante 3 h. Después, el etanol se evaporó. El residuo se diluyó en 5 ml de agua, se acidificó con HCl (1 N) y el precipitado generado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando un polvo de color blanco (46 mg).

Rendimiento: 85%

P.f.: 92°C, se vuelve gomoso

LC-TOF M+22 esp. = 512,1594 δ = 5,2 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,65 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,07-6,97 (m, 2H); 6,84 (s, 1H); 6,73 (1H); 4,47 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,54 (6H)



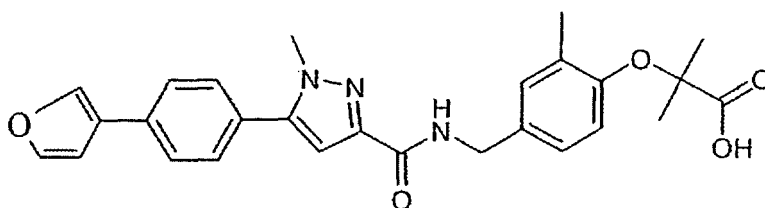
Intermedio 80

2-[(4-[(5-{4-(3-furanyl)fenil}-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 250 mg (0,486 mmol) del intermedio 52 en 6 ml de tolueno se le añadieron 28 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,024 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 0,65 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M), 109 mg (1 mmol) de ácido 3-furanilborónico diluido en 3 ml de etanol y después se calentó a reflujo durante una noche. A la mezcla resultante se le añadieron 6 ml de agua, después se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo, se evaporó, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se recrystalizó en metanol (153 mg).

Rendimiento: 59%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,73 (s, 1H); 7,52 (d, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,09-7,00 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,82 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 33

Ácido 2-[(4-[(5-{4-(3-furanyl)fenil}-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

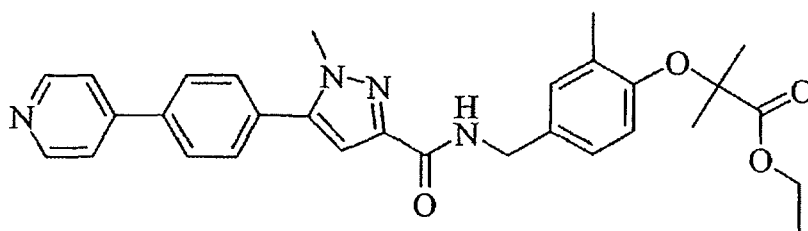
Una solución de 153 mg (0,3 mmol) del intermedio 80 en 5 ml de etanol y 5 ml de NaOH (2 N) se agitó durante una noche. Después, el etanol se evaporó. El residuo se acidificó con HCl (5 N), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Después, se purificó por CL preparativa, dando un polvo de color amarillo claro (5 mg).

Rendimiento: 3,46%

P.f.: 102°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH^+ esp. = 474,1971 MH^+ calc. = 474,2029 δ = 12,2 ppm

^1H RMN (DMSO) δ : 8,44 (m, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 6,92 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,49 (d, 1H); 4,14 (d, 2H); 3,76 (s, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,31 (s, 6H).



Intermedio 81

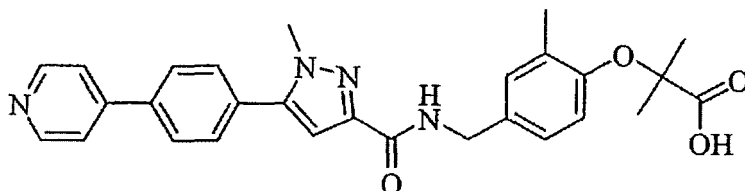
2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(4-piridinil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]fenil)oxi]propanoato de etilo

A una solución de 250 mg (0,486 mmol) del intermedio 52 en 6 ml de tolueno se le añadieron 28 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,024 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 0,65 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M) y 120 mg (1 mmol) de ácido 4-piridinaborónico diluido en 3 ml de etanol y después se calentó a reflujo durante una noche. A la mezcla resultante se le añadieron 6 ml de agua, después se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo, se evaporó, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de CH_2Cl_2 al 100% a 90/10 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo), dando el producto deseado (175 mg).

Rendimiento: 70%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,65 (d, 2H); 7,69 (d, 2H); 4,48 (m, 4H); 7,09-7,03 (m, 2H); 6,98 (d, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 4,47 (d, 2H); 4,18 (cuad.; 2H); 3,86 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 34

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(4-piridinil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]fenil)oxi]propanoico

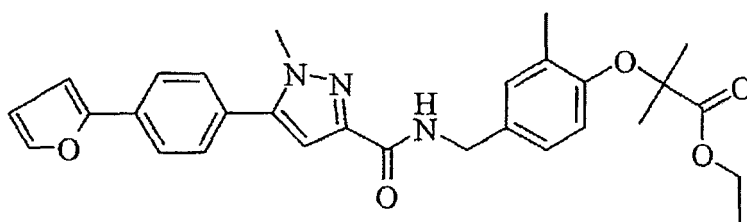
Una solución de 189 mg (0,37 mmol) del intermedio 81 en 6 ml de etanol y 6 ml de NaOH (2 N) se agitó a durante una noche. Después, el etanol se evaporó y a la solución resultante se le añadió agua. Se añadió HCl 5 N para precipitar el ácido que se filtró y se secó, dando un polvo de color blanco (111 mg).

Rendimiento: 62%

P.f.: 264°C, se descompone

LC-TOF MH^+ esp. = 485,2197 MH^+ calc. = 485,2189 δ = 1,6 ppm

^1H RMN (DMSO) δ : 8,75 (m, 3H); 8,04 (d, 2H); 7,87 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,40 (d, 2H); 4,04 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 1,56 (s, 6H)



Intermedio 82

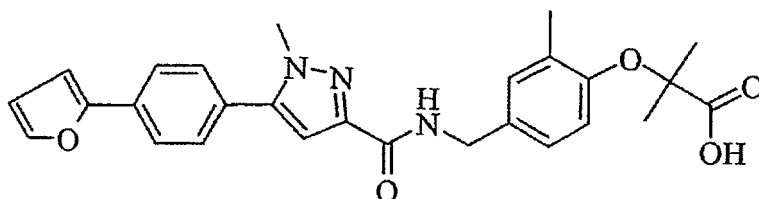
2-[(4-[(5-[4-(2-Furanil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 250 mg (0,486 mmol) del intermedio 52 en 6 ml de tolueno se le añadieron 28 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,024 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 0,65 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M) y 109 mg (1 mmol) de ácido 2-furanilborónico diluido en 3 ml de etanol y después se calentó a reflujo durante una noche. A la mezcla resultante se le añadieron 6 ml de agua, después se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo, se evaporó, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 al 100% a 90/10 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo), dando el producto deseado (175 mg).

Rendimiento: 72%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,70 (d, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,37 (d, 2H); 7,09-7,01 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,44 (m, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,18 (cuad., 2H); 3,82 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



Ejemplo 35

Ácido 2-[(4-[(5-[4-(2-furanil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

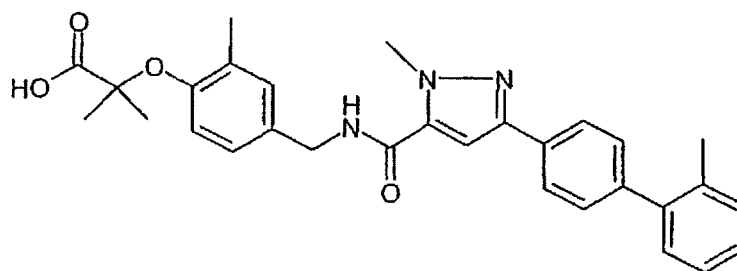
Una solución de 175 mg (0,35 mmol) del intermedio 82 en 6 ml de etanol y 6 ml de NaOH (2 N) se agitó a ta durante una noche. Después, el etanol se evaporó y al a solución resultante se le añadió agua. Se añadió HCl 5 N para precipitar el ácido que se filtró, se lavó con agua y se secó, dando un polvo de color blanco (142 mg).

Rendimiento: 86%

P.f.: 96°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH^+ esp. = 474,2057 MH^+ calc. = 474,2029 δ = 5,9 ppm

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,69 (d, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,44 (m, 1H); 4,45 (d, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,55 (s, 6H)



Ejemplo 36

15 *Ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[[[1-metil-3-(2'-metilbifenil-4-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)metil]fenoxi}propa-noico*

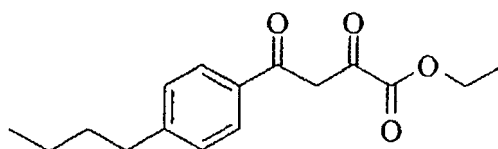
A una solución de 200 mg (0,39 mmol) del intermedio 64 en 5 ml de tolueno se le añadieron 22,4 mg de Pd(PPh₃)₄ (0,02 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M) y 106 mg (0,8 mmol) de ácido 2-metilfenilborónico diluido en 2,5 ml de etanol y se calentó a reflujo durante una noche. Después, se añadió agua, se filtró a través de celite, se lavó con agua y acetato de etilo y se evaporó. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ y agua, después se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de CH₂Cl₂ a 95/5 de CH₂Cl₂/acetato de etilo). Una solución de este producto en 4 ml de etanol y 4 ml de NaOH (2 N) se agitó a ta durante una noche. Se filtró, el etanol se evaporó y la solución resultante se diluyó en agua. Después, la solución acuosa se acidificó con HCl 5 N hasta pH = 1, formando un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó, dando un polvo de color blanco (181 mg).

Rendimiento: 93%

P.f.: 90-100°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ esp. = 498,2384 MH⁺ calc. = 498,2393 δ = 1,8 ppm

¹H RMN (DMSO) δ : 8,88 (m, NH); 7,68 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,18-7,09 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,23 (d, 2H); 4,00 (s, 1H); 2,13 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,37 (s, 6H)



Intermedio 83

50 *4-(4-butilfenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo*

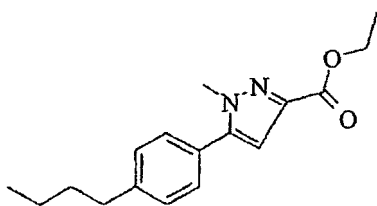
Se disolvieron 1,44 g (62,6 mmol) de sodio en una solución de 115 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0-5°C.

Después, se añadieron gota a gota 10 g (56,7 mmol) de 1-(4-butilfenil)etanona diluida en 20 ml de etanol y se agitó durante 30 min. Se añadieron gota a gota 8,5 ml (62,6 mmol) de etanodioato de dietilo diluido en 15 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h y 30 min. Después, se evaporó, se diluyó en acetato de etilo, se lavó dos veces con HCl 1 N y agua y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, dando un aceite de color naranja (14,37 g).

Rendimiento: 92%

El espectro es equilibrio de ceto-enol

¹H RMN (DMSO = 2,50) δ : 8,02-7,86 (2d, 2H); 7,24-7,35 (2d, 2H); 7,11 (s, 0,7 H forma de enol); 4,36-4,18 (2 cuad., 2H); 2,68 (t, 2H); 2,55 (s, 0,2H forma de cetona); 1,58 (m, 2H); 1,34 (m, 5H); 0,9 (t, 3H)



Intermedio 84

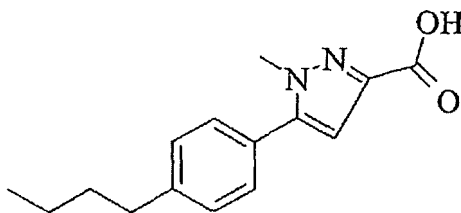
5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 14,37 g (52 mmol) del intermedio 83 en 150 ml de etanol se le añadieron 8,3 ml (156 mmol) de metil hidrazina y se calentó a reflujo durante 19 h.

La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en acetato de etilo y agua, se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 80/20 a 70/30 de ciclohexano/acetato de etilo), dando el producto deseado como la segunda fracción recogida (aceite de color amarillo 3,3 g).

Rendimiento: 22%

^1H RMN (DMSO = 2,50) δ : 7,48 (d, 2H); 7,34 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 4,28 (cuad., 2H); 3,91 (s, 3H); 2,64 (t, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,40-1,28 (t+m, 5H); 0,92 (t, 3H)



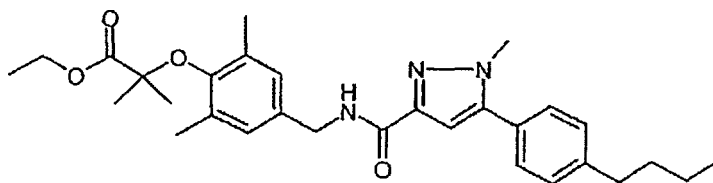
Intermedio 85

Ácido 5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 3,3 g (11,5 mmol) del intermedio 84 en 50 ml de etanol y 23 ml de NaOH 1 N se calentó a 80°C durante 2 h y 15 min. Después, se evaporó, se diluyó en agua, se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 1 y se separó un residuo de tipo chicle de la fase acuosa, que se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, dando un sólido de color crema (2,80 g).

Rendimiento: 94%

^1H RMN (DMSO) δ : 7,47 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 6,76 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 2,64 (t, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,33 (m, 2H); 0,90 (t, 3H)



Intermedio 86

2-{4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 43 mg (0,166 mmol) del intermedio 85 en 3 ml de tolueno con 60 μl (0,83 mmol) de SOCl_2 se calentó a 110°C durante 3 h. Después, se añadieron 60 μl de SOCl_2 , se calentó durante 1 h, pero no se observó más desprendimiento.

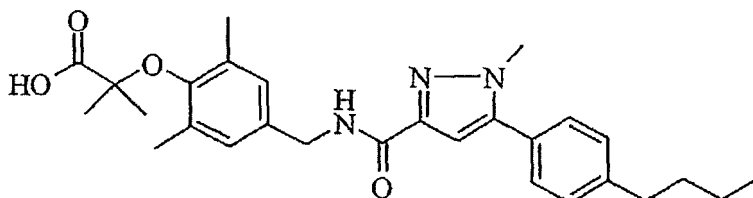
La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en 10 ml de tolueno y se evaporó dos veces.

ES 2 311 179 T3

El residuo se diluyó en 1 ml de CH₂Cl₂ y se añadió a 0°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de 50 mg (0,166 mmol) del intermedio 68 en 2 ml de CH₂Cl₂ y 62 µl (0,45 mmol) de Et₃N. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se lavó con NaHCO₃, HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó (63 mg).

Rendimiento: 75%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,25 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,07 (m, NH); 6,89 (s, 2H); 6,79 (s, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,22 (cuad., 2H); 3,80 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,57 (m, 2H); 1,39 (s, 6H); 1,35-1,25 (m, 5H); 0,88 (t, 3H)



Ejemplo 37

Ácido 2-[4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil]-2,6-dimetilfenoxi-2-metil-propanoico

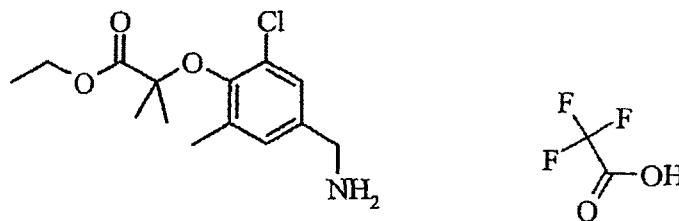
Una solución de 63 mg (0,12 mmol) del intermedio 86 en 4 ml de etanol y 4 ml de NaOH 2 N se agitó a ta durante una noche. Después, se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 1. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío, dando un polvo de color pardo claro (41 mg).

Rendimiento: 69%

P.f.: 72°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ esp. = 478,2708 MH⁺ calc. = 478,2706 δ = 0,4 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,25 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,14 (m, NH); 6,94 (s, 2H); 6,79 (s, 1H); 4,46 (d, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,60 (t, 2H); 2,15 (s, 6H); 1,57 (m, 2H); 1,44 (s, 6H); 1,32 (m, 2H); 0,88 (t, 3H)



Intermedio 87

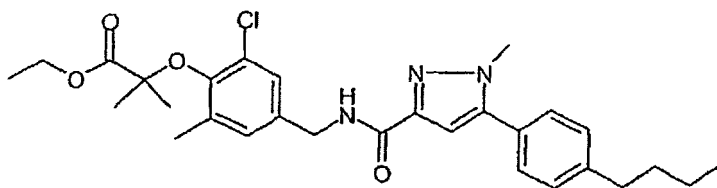
Sal trifluoroacética de 2-[4-(aminometil)-2-cloro-6-metilfenoxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 4,43 g (11,48 mmol) del intermedio 74 en 45 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se le añadieron 3,54 ml (46 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 28 h. Después, se añadieron 2 equiv. de ácido trifluoroacético y se agitó durante 24 h.

La mezcla resultante se evaporó a sequedad, se diluyó y se evaporó tres veces con tolueno, dando un sólido de tipo algodón de color blanco (4,08 g).

Rendimiento: 89%

¹H RMN (DMSO) δ: 7,43 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 4,18 (cuad., 2H); 3,97 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,44 (s, 6H); 1,25 (t, 3H)



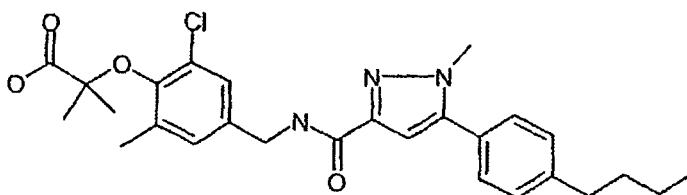
Intermedio 88

2-{4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)metil]-2-cloro-6-metilfenoxi}-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 50 mg (0,193 mmol) del intermedio 85 en 3,5 ml de tolueno con 70 μ l (0,965 mmol) de SOCl_2 se calentó a 110°C durante 3 h. La solución se co-evaporó tres veces con tolueno. El residuo se diluyó en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y se añadió a 0°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de 78 mg (0,193 mmol) del intermedio 87 con 70 μ l (0,521 mmol) de Et_3N . La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se lavó con NaHCO_3 , HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó (92 mg).

Rendimiento: 90%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,26 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,13 (m, NH); 7,11 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,22 (cuad., 2H); 3,81 (s, 3H); 2,60 (t, 2H); 2,16 (s, 3H); 1,57 (m, 2H); 1,45 (s, 6H); 1,24-1,37 (m, 2H; t, 3H); 0,88 (t, 3H)



Ejemplo 38

Ácido 2-{4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)metil]-2-cloro-6-metilfenoxi}-2-metilpropanoico

Una solución de 92 mg (0,17 mmol) del intermedio 88 en 5 ml de etanol y 8 ml de NaOH (2 N) se agitó a ta durante una noche y después calentó a 80°C durante 2 h y 30 min. Después, se evaporó, se diluyó en agua, se acidificó con HCl 1 N hasta $\text{pH} = 1$, se extrajo con acetato de etilo y se evaporó (22 mg). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

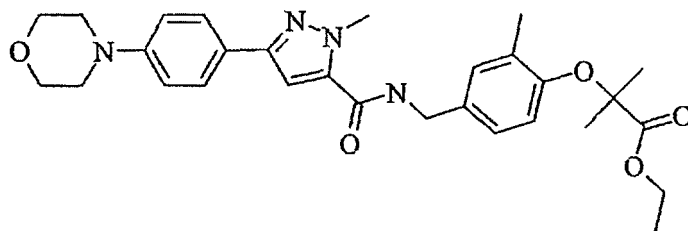
Rendimiento: 25%

P.f.: 74°C, se vuelve gomoso

LC-TOF MH^+ esp. = 498,2162 MH^+ calc. = 498,2159 $\delta = 0,6$ ppm

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,28-7,19 (m, 4H); 7,16 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,48 (d, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,60 (t, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,56 (m, 2H); 1,51 (s, 6H); 1,31 (m, 2H); 0,88 (t, 3H)

ES 2 311 179 T3



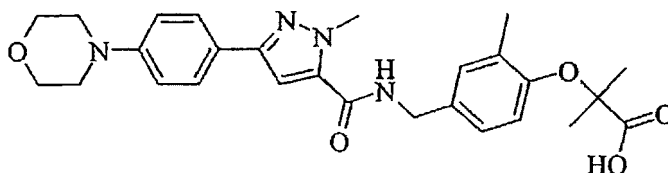
Intermedio 89

2-Metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), Cs_2CO_3 (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 64 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y morfolina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH_2Cl_2 y se evaporó a sequedad (80 mg).

Rendimiento = 30%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,60 (d, 2H); 7,06 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,86 (d, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 6,15 (m, NH); 4,42 (d, 2H); 4,23-4,13 (cuad., 2H; s, 3H); 3,80 (m, 4H); 3,12 (m, 4H); 2,17 (s, 3H); 1,53 (s, 6H); 1,20 (t, 3H)



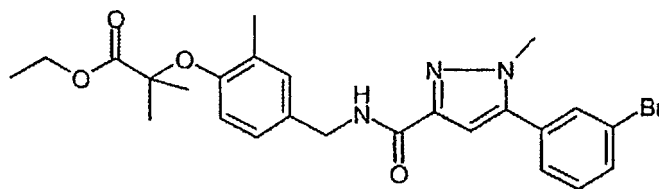
Ejemplo 39

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoico

Una solución de 50 mg (0,15 mmol) del intermedio 89 en 10 ml de metanol y 770 μl de NaOH (1 N) se calentó a 90°C durante 2 h y 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla resultante se acidificó con 1,6 ml de HCl (1 N), después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH_2Cl_2 /metanol), dando un polvo de color blanquecino (60 mg).

Rendimiento: 81%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,59 (d, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 6,87 (d, 2H); 6,71 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,28 (m, NH); 4,43 (d, 2H); 4,14 (s, 3H); 3,81 (m, 4H); 3,13 (m, 4H); 2,17 (s, 3H); 1,55 (s, 6H)



Intermedio 90

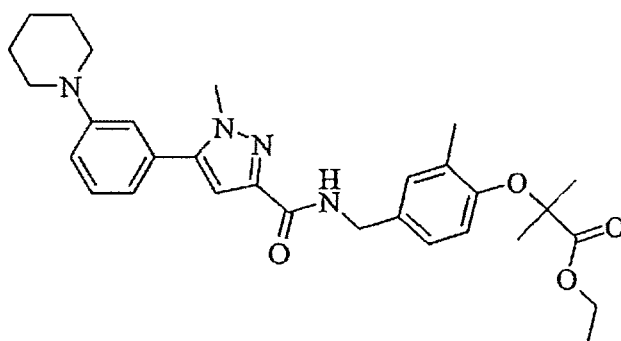
2-([4-([5-(3-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)metil]-2-metilfenil]oxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una suspensión de 2,2 g (7,8 mmol) del intermedio 157 en 100 ml de tolueno y 5 ml (68 mmol) de SOCl_2 se calentó a 120°C durante 3 h. El SOCl_2 se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se disolvió en 50 ml de CH_2Cl_2 y se añadió gota a gota a una solución de 2,24 g (7,8 mmol) del intermedio 10 en 150 ml de CH_2Cl_2 anhidro y 3,27 ml (23,4 mmol) de Et_3N . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después la solución se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N) y salmuera y se secó sobre MgSO_4 , dando un aceite pardo (4,02 g).

Rendimiento cuantitativo

ES 2 311 179 T3

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,59 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,12 (m, NH); 7,05 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 4,54 (d, 2H); 4,27 (cuad., 2); 3,88 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,60 (s, 6H); 1,28 (t, 3H)



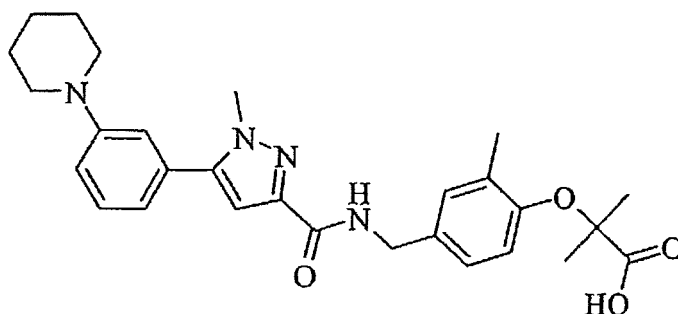
Intermedio 91

2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[3-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), Cs_2CO_3 (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 90 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y piperidina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH_2Cl_2 , se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo), dando 110 mg de un sólido de color amarillo.

Rendimiento = 42%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,24 (t, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 6,85 (m, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,74 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,47 (cuad., 2H); 3,78 (s, 3H); 3,13 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,64 (m, 4H); 1,51 (s, 6H); 1,51 (m, 2H); 1,19 (t, 3H)



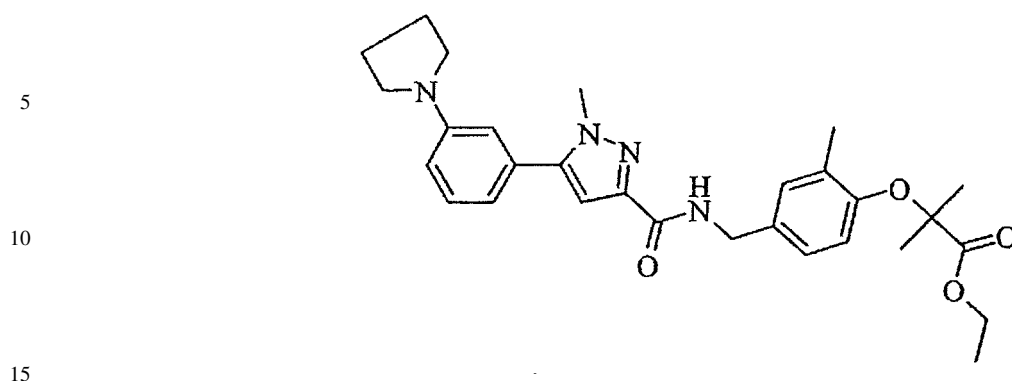
Ejemplo 40

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[3-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoico

Una solución de 110 mg (0,21 mmol) del intermedio 91 en 5 ml de metanol y 2,1 ml de NaOH (1 N) se calentó a 90°C durante 2 h y 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla resultante se acidificó con 2,1 ml de HCl (1 N), después se extrajo con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH_2Cl_2 /metanol), dando, después de la recristalización en tolueno, un polvo de color blanco (60 mg).

Rendimiento: 58%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,27 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,93 (d, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 4,44 (d, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,14 (m, 4H); 2,16 (s, 3H); 1,65 (m, 4H); 1,54 (s, 8H)



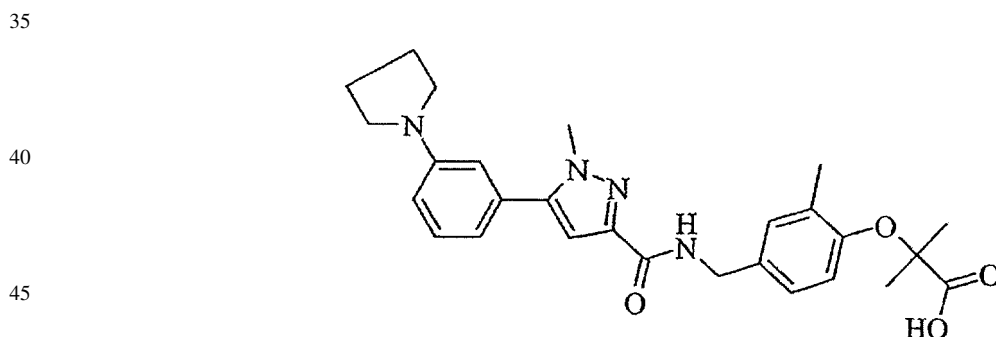
Intermedio 92

20 *2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo*

25 En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol), Cs₂CO₃ (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 90 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y pirrolidina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH₂Cl₂, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/acetato de etilo 95/5) (210 mg).

Rendimiento = 83%

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,20 (d, 1H); 7,10-7,01 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,61-6,50 (m, 3H); 6,48 (s, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 3,80 (s, 3H); 3,22 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,95 (m, 4H); 1,51 (s, 6H); 1,19 (t, 3H)



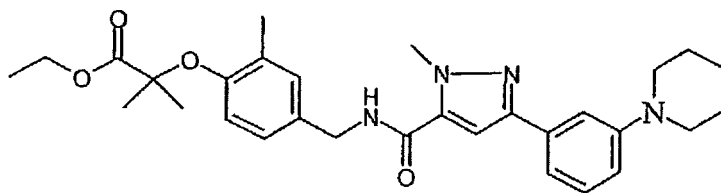
Ejemplo 41

50 *Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoico*

55 Una solución de 210 mg (0,41 mmol) del intermedio 92 en 10 ml de metanol y 4,1 ml de NaOH (1 N) se calentó a 90°C durante 2 h y 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla resultante se acidificó con 4,1 ml de HCl (1 N), después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH₂Cl₂/metanol). El sólido resultante se recrystalizó en tolueno/hexano, dando un polvo de color blanco (50 mg).

60 Rendimiento: 26%

65 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,20-7,12 (m, 2H); 7,04 (s, 2H); 6,91 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,60-6,46 (m, 2H); 4,38 (d, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,18 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 1,90 (m, 4H); 1,46 (s, 6H)



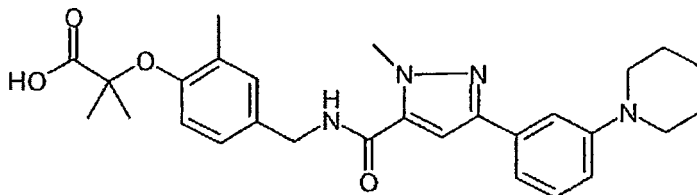
Intermedio 93

2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-3-(3-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino}metil}fenoxi}propanoato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol), Cs₂CO₃ (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 62 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y piperidina (1,5-3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite con CH₂Cl₂, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (90/10 de CH₂Cl₂/acetato de etilo) (75 mg).

Rendimiento = 29%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,29 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 6,20 (s, NH); 4,41 (d, 2H); 4,22-4,13 (cuad., 2H; s, 3H); 3,13 (m, 4H); 2,16 (s, 3H); 1,64 (m, 4H); 1,52 (s, 6H); 1,50 (m, 2H); 1,19 (t, 3H)



Ejemplo 42

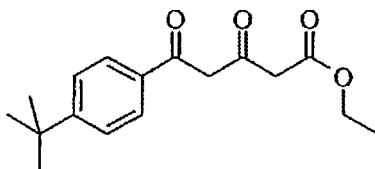
Ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-3-(3-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino}metil}fenoxi}propanoico

Una solución de 70 mg (0,135 mmol) del intermedio 93 en 5 ml de metanol y 1,35 ml de NaOH (1 N) se calentó a 90°C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla resultante se acidificó con 1,35 ml de HCl (1 N), después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El sólido resultante se recrystalizó en tolueno y se lavó con hexano, dando un sólido de color crema (35 mg).

Rendimiento: 53%

LCTOF MH⁺ teor. = 491,2658 MH⁺ esp. = 491,2620 δ = -7,8 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,53 (s, 1H); 7,28-7,20 (m, 2H); 7,03 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,62 (d, 1H); 4,35 (d, 2H); 4,14 (s, 3H); 3,17 (m, 4H); 2,13 (s, 3H); 1,74 (m, 4H); 1,53 (s, 6H); 1,53 (m, 2H)



Intermedio 94

5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3,5-dioxopentanoato de etilo

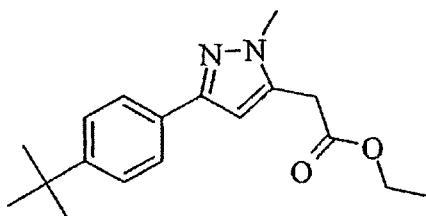
A una suspensión de 2,2 g (0,055 mol) de NaH (lavada previamente dos veces con éter de petróleo) en THF anhidro se le añadieron gota a gota a 0°C 6,4 ml (0,05 mol) de 3-oxobutanoato de etilo y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min. Después, se añadieron gota a gota 34,4 ml (0,055 mol) de BuLi (1,6 M en hexanos) a 0°C y se agitó durante 10 min. Después de esto, se añadió gota a gota una solución de 11 g (0,05 mol) de 4-(1,1-dimetiletil)-N-metil-N-(metiloxi)benzamida en 30 ml de THF anhidro. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con HCl (1 N) hasta que pH fue ácido, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando un aceite de color naranja (14,85 g).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento cuantitativo

El espectro es equilibrio de ceto-enol

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,75 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 4,16 (cuad., 2H); 3,40 (s, 2H); 1,25 (s, 9H); 1,22 (t, 3H)



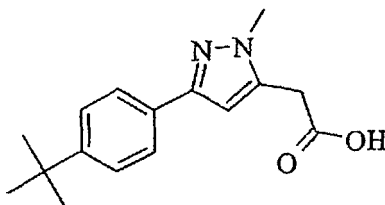
Intermedio 95

{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il}acetato de etilo

A una solución de 14,85 g (50 mmol) del intermedio 94 en 150 ml de etanol se le añadieron 3,2 ml (60 mmol) de metil hidrazina y se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró, se diluyó en acetato de etilo, se lavó dos veces con HCl (1 N) y una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 al 100%) (6 g).

Rendimiento: 40%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,71 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 6,48 (s, 1H); 4,22 (cuad., 2H); 3,89 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 1,35 (s, 9H); 1,30 (t, 3H)



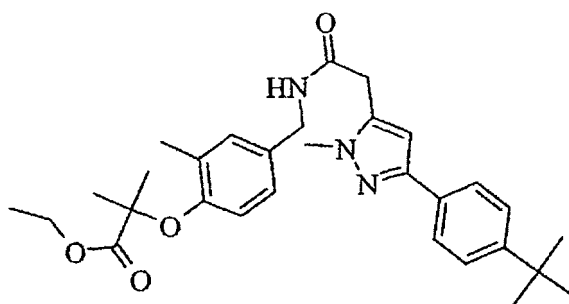
Intermedio 96

Ácido {3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-5-il}acético

Una solución de 6 g (20 mmol) del intermedio 95 en 100 ml de metanol y 100 ml de NaOH (1 N) se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se acidificó con HCl (1 N), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad, dando un polvo de color blanquecino (5 g).

Rendimiento: 92%

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,45 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 6,27 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,53 (s, 2H); 1,10 (s, 9H)



Intermedio 97

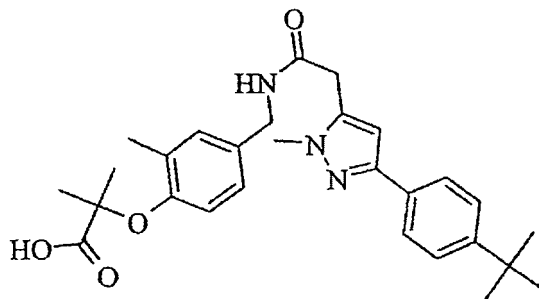
2-[(4-[(3-{4-(1,1-Dimetiletil)fenil}-1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 299 mg (1,1 mmol) del intermedio 96 en 5 ml de DMF se le añadieron 149 mg (1,1 mmol) HOBT, 210 mg (1,1 mmol) de EDCI, 288 mg (1 mmol) del intermedio 10 y 280 μ l (2 mmol) de Et₃N y se agitó a ta durante 16 h.

Después, la DMF se evaporó y el residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N), NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (80/20 de CH₂Cl₂/EtOAc), dando un aceite incoloro (380 mg).

Rendimiento: 75%

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,59 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,81 (dd, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,36 (s, 1H); 5,78 (m, NH); 4,23 (d, 2H); 4,15 (cuad., 2H); 3,73 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,49 (s, 6H); 1,26 (s, 9H); 1,16 (t, 3H);



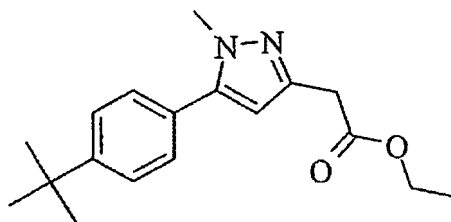
Ejemplo 43

Ácido 2-[(4-[(3-{4-(1,1-dimetiletil)fenil}-1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

Una solución de 370 mg (0,73 mmol) del intermedio 97 en 10 ml de etanol y 7,3 ml de NaOH (1 N) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en 20 ml de agua y se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl (1 N) hasta que pH fue ácido, dando un precipitado de color blanco que se filtró y se secó al vacío (285 mg).

Rendimiento: 82%

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,57 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,92 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 6,61 (d, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,09 (m, NH); 4,21 (d, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,25 (s, 9H)



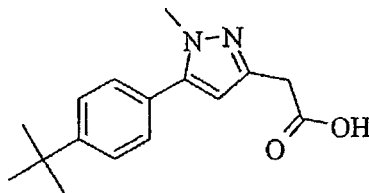
Intermedio 98

{5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il}acetato de etilo

A una solución de 14,85 g (50 mmol) del intermedio 94 en 150 ml de etanol se le añadieron 3,2 ml (60 mmol) de metil hidrazina y se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró, se diluyó en acetato de etilo, se lavó dos veces con HCl (1 N) y una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de CH₂Cl₂ al 100% a 95/5 de CH₂Cl₂/EtOAc), dando el compuesto del título como la segunda fracción (1,1 g).

Rendimiento: 7%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,40 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,19 (s, 1H); 4,13 (cuad., 2H); 3,78 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 1,29 (s, 9H); 1,21 (t, 3H)



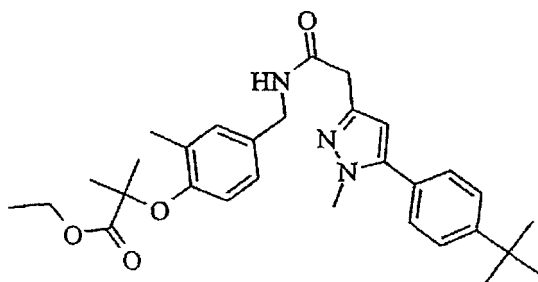
Intermedio 99

Ácido {5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il}acético

Una solución de 1 g (3,3 mmol) del intermedio 98 en 100 ml de metanol y 33 ml de NaOH (1 N) se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se acidificó con HCl (1 N), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a sequedad y se trituyó en heptano, dando un polvo de color blanquecino (0,85 g).

Rendimiento: 95%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,41 (d, 2H); 7,27 (d, 2H); 6,18 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 1,29 (s, 9H)



Intermedio 100

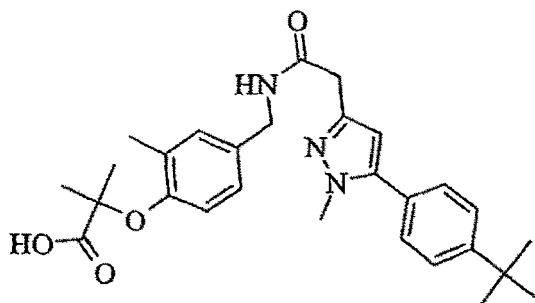
2-[(4-{[(5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]amino}metil)-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 299 mg (1,1 mmol) del intermedio 99 en 5 ml de DMF se le añadieron 148,5 mg (1,1 mmol) HOBT, 210 mg (1,1 mmol) de EDCI, 288 mg (1 mmol) del intermedio 10 y 280 μl (2 mmol) de Et₃N y se agitó a ta durante 16 h. Después, la DMF se evaporó y el residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N), NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (65/35 de CH₂Cl₂/EtOAc), dando un aceite incoloro (310 mg).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento: 61%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.40 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 6.96 (s, 1H); 6.86 (dd, 1H); 6.71 (m, NH); 6.52 (d, 1H); 6.13 (s, 1H); 4.30 (d, 2H); 4.16 (cuad., 2H); 3.76 (s, 3H); 3.59 (s, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.29 (s, 9H); 1.18 (t, 3H).



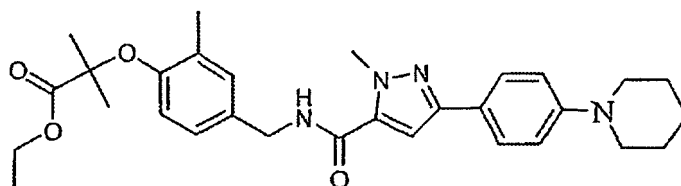
Ejemplo 44

Ácido 2-[(4-{[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]amino}metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

Una solución de 300 mg (0,59 mmol) del intermedio 100 en 10 ml de etanol y 5,9 ml de NaOH (1 N) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en 20 ml de agua, se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl (1 N) hasta que el pH fue básico, dando un precipitado de color blanco que se filtró y se secó al vacío (m = 240 mg).

Rendimiento: 85%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,25 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 6,93 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,09 (d, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,41 (s, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,13 (s, 9H)



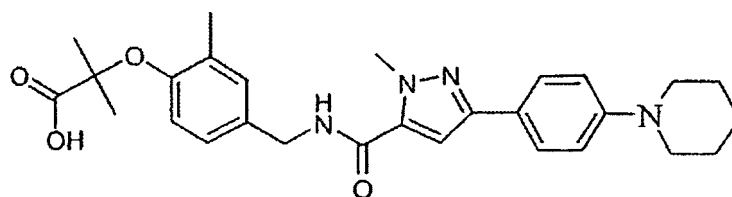
Intermedio 101

2-Metil-2-[(2-metil-4-[[[(1-metil-3-[4-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil)oxi]propa-
noato de etilo

En un tubo se añadieron sucesivamente BINAP (47 mg, 0,075 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), Cs_2CO_3 (228 mg, 0,7 mmol), el intermedio 64 (257 mg, 0,5 mmol), 2 ml de DME y piperidina (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 h, después se filtró a través de celite, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó sobre gel de sílice. Se observó una ligera degradación ($m = 90$ mg).

Rendimiento = 35%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,56 (d, 2H); 7,05 (s, 1H); 6,98-6,78 (m, 3H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,14 (m, NH); 4,41 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 4,14 (s, 3H); 3,12 (m, 4H); 2,16 (s, 3H); 1,64 (m, 4H); 1,52 (s, 6H); 1,49 (m, 2H); 1,19 (t, 3H)



Ejemplo 45

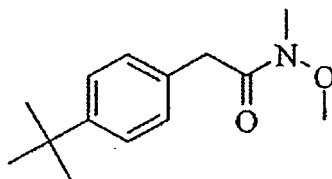
Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(1-piperidinil)fenil]-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]metil]fenil]oxi]propanoico

Una solución de 85 mg (0,164 mmol) del intermedio 101 en 3 ml de metanol y 1,65 ml de NaOH (1 N) se calentó a 70°C durante 3 h. El metanol se evaporó y se diluyó en 2 ml de agua y 1,65 ml de HCl (1 N). El precipitado resultante se filtró, se secó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de CH₂Cl₂/EtOAc) para dar un sólido de color rosa claro (19 mg).

Rendimiento: 24%

LC TOF MH⁺ teor. = 491,2658 MH⁺ esp. = 491,2586 δ = -14,7 ppm

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,55 (d, 2H); 7,05 (d, 1H); 6,98-6,91 (m, 3H); 6,97 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,55 (m, 1H); 4,39 (d, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,13 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 1,69 (m, 4H); 1,54 (s, 6H + 2H)

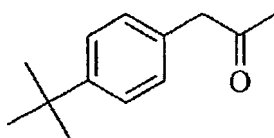


Intermedio 102

2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N-metil-N-(metiloxi)acetamida

Una solución de 5 g (26 mmol) de ácido [4-(1,1-dimetiletil)fenil]acético en 40 ml de tolueno y 9,5 ml (130 mmol) de SOCl₂ se calentó a 90°C durante 2 h. La solución se co-evaporó con tolueno. El residuo se diluyó en 30 ml de CH₂Cl₂ y se añadió gota a gota a una solución de 2,79 g (28,6 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y 10,9 ml (78 mmol) de Et₃N en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. Después, se añadió HCl (1 N) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (75/25 de Ciclohexano/EtOAc) (m = 2,95 g).

Rendimiento: 48% ¹H RMN (CDCl₃ = 7:14) δ : 7,22 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,51 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 1,18 (s, 9H)



Intermedio 103

1-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-propanona

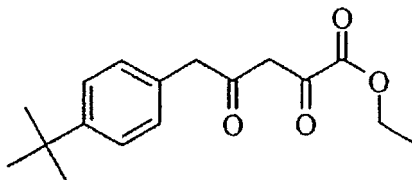
A una solución de 2,94 g (12,5 mmol) del intermedio 102 en THF anhidro a 0°C se le añadieron gota a gota 19 ml (57 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O) y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 h y 30

ES 2 311 179 T3

min. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de metanol y después la adición de HCl (1 N). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, dando un aceite de color amarillo (2,4 g).

Rendimiento cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃ = 7,18) δ: 7,28 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 3,59 (s, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,24 (s, 9H)



Intermedio 104

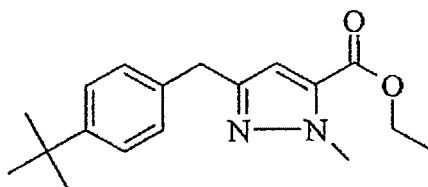
5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2,4-dioxopentanoato de etilo

A 0°C, se añadieron 320 mg (13,9 mmol) de sodio a 30 ml de etanol y se agitó hasta que se produjo la disolución completa de Na. A 0°C, se añadieron 2,4 g (12,6 mmol) del intermedio 103 en 5 ml de etanol mediante una jeringa y la solución se agitó durante 1 h. A 0°C, se añadieron 1,89 ml (13,9 mmol) de oxalato de etilo en 5 ml de metanol.

La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h; después se inactivó con HCl (1 N), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (90/10 de ciclohexano/acetato de etilo), dando un aceite de color amarillo (1,55 g).

Rendimiento: 42%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ: 7,30 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 4,26 (cuad., 2H); 3,68 (s, 2H); 2,09 (s, 2H); 1,28 (t, 3H); 1,24 (s, 9H)



Intermedio 105

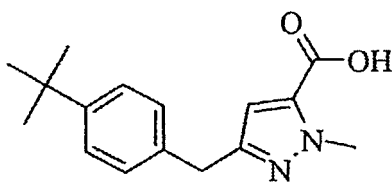
3-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1,52 g (5,24 mmol) del intermedio 104 en 20 ml de etanol se le añadieron 420 μl (7,9 mmol) de metil hidrazina y después se calentó a 90°C durante 3 h.

La solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 90/10 a 70/30 de ciclohexano/acetato de etilo), dando el isómero deseado como primera fracción recogida (990 mg).

Rendimiento: 50%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,17) del producto limpio deseado δ: 7,24 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 6,51 (s, 1H); 4,21 (cuad., 2H); 4,05 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 1,25 (t, 3H); 1,22 (s, 9H)



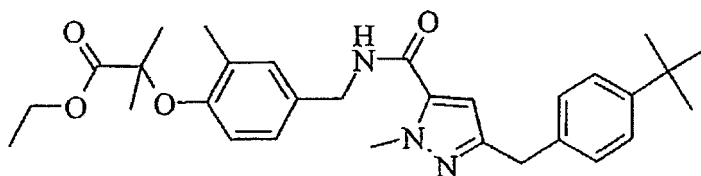
Intermedio 106

Ácido 3-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-1-metil-1H-pirazolo-5-carboxílico

Una solución de 940 mg (3,1 mmol) del intermedio 105 en 20 ml de etanol y 31 ml de NaOH (1 N) se calentó a 90°C durante 4 h. La solución se lavó con 5 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se concentró hasta que el volumen se redujo a 30 ml, después se añadieron 10 ml de agua seguido de HCl (1 N), dando un precipitado de color blanco que se filtró y se secó al vacío, dando un polvo de color blanco (640 mg).

Rendimiento: 76%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,25 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 6,62 (s, 1H); 4,07 (s, 3H); 3,88 (s, 2H); 1,23 (s, 9H)



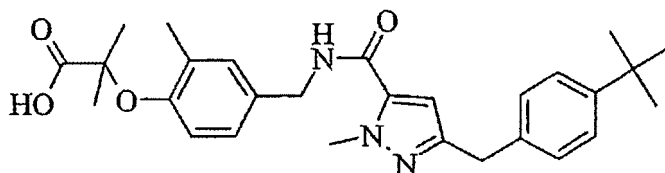
Intermedio 107

2-([4-([3-([4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]metil)-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 150 mg (0,55 mmol) del intermedio 106 en 5 ml en DMF se le añadieron 75 mg (0,55 mmol) de HOBT, 105 mg (0,55 mmol) de EDCI, 155 μl (1,1 mmol) de Et_3N y 144 mg (0,5 mmol) del intermedio 10. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Después, el producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, dando un aceite incoloro viscoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) (m = 120 mg).

Rendimiento: 47%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,24 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 6,99 (m, 1H); 6,89 (d, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,02 (m, NH); 4,35 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 4,08 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,22 (s, 9H) 1,18 (t, 3H)



Ejemplo 46

Ácido 2-([4-([3-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]metil)-2-metilfenil]oxi]-2-metilpropanoico

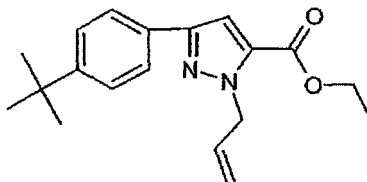
Una solución de 120 mg (0,24 mmol) del intermedio 107 en 5 ml de metanol y 2,4 ml de NaOH (1 N) se calentó a 90°C durante 3 h. Después, se añadieron 5 ml de agua, seguido de HCl (1 N) hasta que el pH fue ácido, formando una

ES 2 311 179 T3

goma. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, se diluyó en NaOH (1 N) y se acidificó lentamente con HCl (1 N), dando un precipitado de color blanco que se filtró y se secó al vacío a 50°C ($m = 1\ 00\text{ g}$).

Rendimiento: 87%

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 = 7,19$) δ : 7,23 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 7,02 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,13 (s, 1H + NH); 4,34 (m, 2H); 4,08 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,54 (s, 6H); 1,21 (s, 9H)



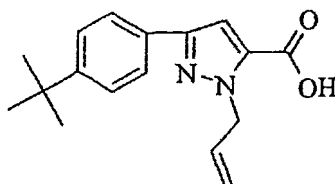
Intermedio 108

3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 760 mg (3 equiv.) de K_2CO_3 y $320\ \mu\text{l}$ (2 equiv.) de 3-bromo-1-propeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH_2Cl_2), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (sólido de color blanquecino, $m = 450\text{ mg}$).

Rendimiento: 80%

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 = 7,12$) δ : 7,64 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,31 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,02 (s, 1H); 6,02-5,87 (m, 1H); 5,11 (m, 2H); 5,08-4,94 (m, 2H); 4,23 (cuad., 2H); 1,26 (t, 3H); 1,22 (s, 9H).



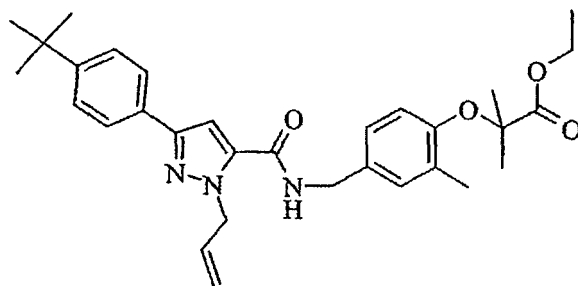
Intermedio 109

Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 450 mg (1,44 mmol) del intermedio 108 en etanol y un exceso de (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (440 mg).

Rendimiento cuantitativo

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 = 7,13$) δ : 7,63 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,32 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,12 (s, 1H); 6,01-5,86 (m, 1H); 5,11 (m, 2H); 5,09-4,95 (m, 2H); 1,22 (s, 9H)



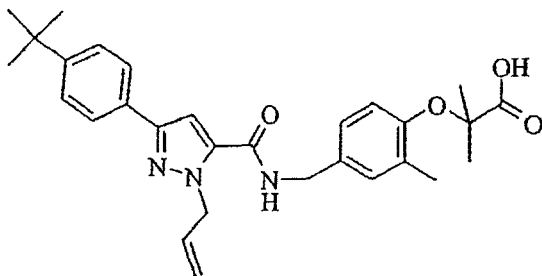
Intermedio 110

2-((4-((3-(4-(1,1-Dimetiletil)fenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 220 mg (0,77 mmol) del intermedio 109, 340 mg (1,5 equiv.) de intermedio 10, 440 mg (1,5 equiv.) de HATU y 300 μ l (3 equiv.) de Et₃N en CH₂Cl₂ se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó, se evaporó y se purificó por flash master (CH₂Cl₂ + 0,5% de MeOH), dando un sólido de color blanco (50 mg).

Rendimiento: 80%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,18) δ : 7,60 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,02 (d, 1 H, J = 1,9 Hz); 6,91 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz); 6,70 (s, 1H); 6,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,37 (m, NH); 5,99 (m, 1H); 5,15 (d, 2H); 5,10-4,97 (m, 2H); 4,38 (d, 2H); 4,16 (cuad., 2H); 2,14 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,24 (s, 9H); 1,18 (t, 3H)



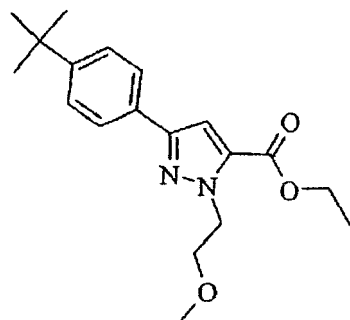
Ejemplo 47

Ácido 2-((4-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino)metil]-2-metil-fenil)oxi)-2-metilpropanoico

Una solución de 340 mg (0,67 mmol) del intermedio 110 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recristalizó en tolueno, dando un sólido de color blanco (130 mg).

Rendimiento: 40%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ : 7,62 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,33 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 6,98 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz); 6,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,69 (s, 1H); 6,29 (m, NH); 6,00 (m, 1 H); 5,17 (d, 2H); 5,12-5,00 (m, 2H); 4,42 (d, 2H); 2,17 (s, 3H); 1,55 (s, 6H); 1,25 (s, 9H) P.f. = 170°C



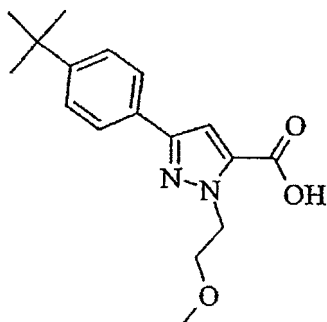
Intermedio 111

3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 770 mg (3 equiv.) de K_2CO_3 y 350 μ l (2 equiv.) de 2-bromoetil metil éter. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH_2Cl_2), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (aceite, m = 210 mg).

Rendimiento: 35%

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,15) δ : 7,66 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,34 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,01 (s, 1H); 4,71 (t, 2H); 4,27 (cuad., 2H); 3,72 (t, 2H); 3,23 (s, 3H); 1,30 (t, 3H); 1,25 (s, 9H)



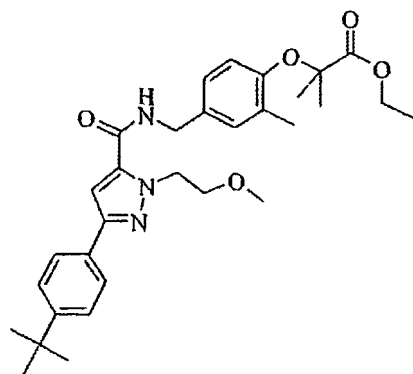
Intermedio 112

Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 210 mg (0,63 mmol) del intermedio 111 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (190 mg).

Rendimiento cuantitativo

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,19) δ : 7,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,15 (s, 1H); 4,76 (t, 2H); 3,79 (t, 2H); 3,29 (s, 3H); 1,27 (s, 9H)



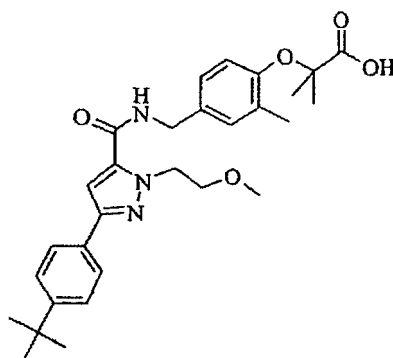
Intermedio 113

2-[(4-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 290 mg (0,96 mmol) del intermedio 112, 330 mg (1,2 equiv.) del intermedio 10, 550 mg (1,5 equiv.) de HATU y 400 μ l (3 equiv.) de Et₃N en CH₂Cl₂ se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó, se evaporó y se purificó por flash master (CH₂Cl₂ + 0,5% de MeOH) (m = 280 mg).

Rendimiento: 54%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,10) δ : 7,53 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,24 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 6,96 (m, 1H); 6,90-6,74 (m, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,47 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 4,51 (t, 2H); 4,31 (d, 2H); 4,08 (cuad., 2H); 3,65 (t, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,42 (s, 6H); 1,16 (s, 9H); 1,10 (t, 3H)



Ejemplo 48

Ácido 2-[(4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

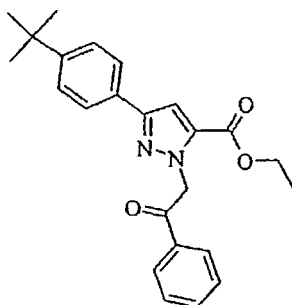
Una solución de 280 mg (0,52 mmol) del intermedio 113 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recrystalizó en tolueno, dando un polvo de color blanco (170 mg).

Rendimiento: 64%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,16) δ : 7,61 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,11 (m, NH); 7,06 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,74 (s, 1H); 6,70 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 4,58 (t, 2H); 4,40 (d, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,23 (s, 9H)

P.f. = 112°C

LC-TOF MH⁺ calc. = 508,2811 MH⁺ esp. = 508,2878 δ = 13,2 ppm



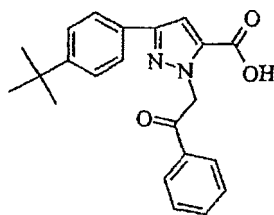
Intermedio 114

3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 380 mg (1,5 equiv.) de K_2CO_3 y 390 mg (1,1 equiv.) de 2-bromo-1-feniletanona. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH_2Cl_2), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (m = 460 mg).

Rendimiento: 65%

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,87 (d, 2H); 7,67 (d, 2H); 7,48 (m, 1H); 7,40-7,30 (m, 4H); 7,13 (s, 1H); 5,93 (s, 2H); 4,46 (cuad., 2H); 1,24 (s, 9H); 1,19 (t, 3H)



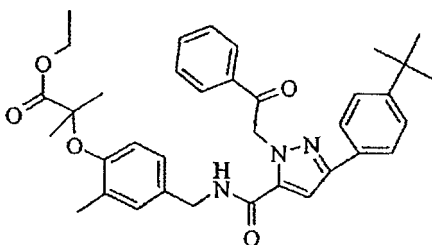
Intermedio 115

Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 460 mg (1,18 mmol) del intermedio 114 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color amarillo (390 mg).

Rendimiento: 91%

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,17) δ : 7,87 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,63 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,51 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,42-7,32 (m, 4H); 7,15 (s, 1H); 5,95 (s, 2H); 1,25 (s, 9H)



Intermedio 116

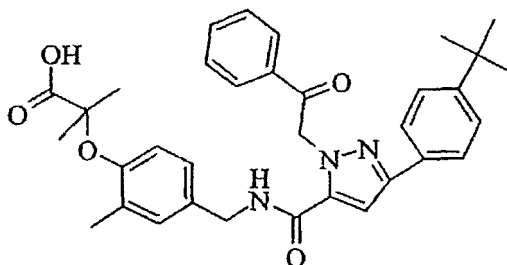
2-({4-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil}-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 200 mg (0,55 mmol) del intermedio 115, 240 mg (1,5 equiv.) de intermedio 10, 320 mg (1,5 equiv.) de HATU y 230 μ l (3 equiv.) de Et_3N en CH_2Cl_2 se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó, se evaporó y se purificó por flash master (CH_2Cl_2 + 0,5% de MeOH), dando un sólido de color blanco (340 mg).

ES 2 311 179 T3

Rendimiento cuantitativo

^1H RMN (CDCl_3 = 7,18) δ : 7,93 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,59 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 7,42 (t, 2H); 7,31 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 8,3 Hz); 6,82 (s, 1H); 6,50-6,55 (m, NH; d, 1H); 6,07 (s, 2H); 4,24 (d, 2H); 4,15 (cuad., 2H); 2,11 (s, 3H); 1,49 (s, 6H); 1,24 (s, 9H); 1,17 (t, 3H).



Ejemplo 49

Ácido 2-({4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico

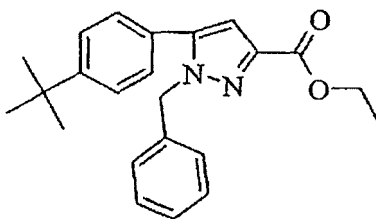
Una solución de 340 mg (0,6 mmol) del intermedio 116 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recrystalizó en tolueno, dando un sólido de color blanquecino (130 mg).

Rendimiento: 38%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,11) δ : 7,84 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,52 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,45 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,34 (t, 2H, J = 7,8 Hz, 7,3 Hz); 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 6,83 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz); 6,71 (s, 1H); 6,58 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,37 (m, NH); 5,99 (s, 2H); 4,23 (d, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,44 (s, 6H); 1,17 (s, 9H).

P.f. = 116°C

LC-TOF MH⁺ calc. = 568,2811 MH⁺ = esp. = 568,2840 δ = 5,6 ppm



Intermedio 117

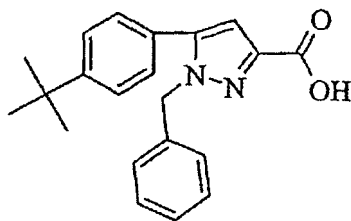
5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 380 mg (1,5 equiv.) de K_2CO_3 y 250 μl (1,1 equiv.) de (bromometil)benceno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h.

La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH_2Cl_2), dando el isómero deseado como la segunda fracción recogida (aceite, m = 40 mg).

Rendimiento: 6%

RMN (CDCl_3) δ : 7,31 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,19-7,15 (m, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,95 (dd, 2H, J = 7,6 Hz, 2,3 Hz); 6,80 (s, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,36 (cuad., 2H); 1,33 (t, 3H); 1,25 (s, 9H).



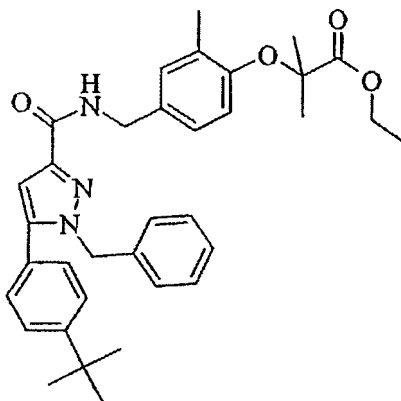
Intermedio 118

Ácido 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 40 mg (0,11 mmol) del intermedio 117 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color crema (30 mg).

Rendimiento: 81%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,35 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,22-7,14 (m, 5H); 6,98 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 6,86 (s, 1H); 5,37 (s, 2H); 1,27 (s, 9H).



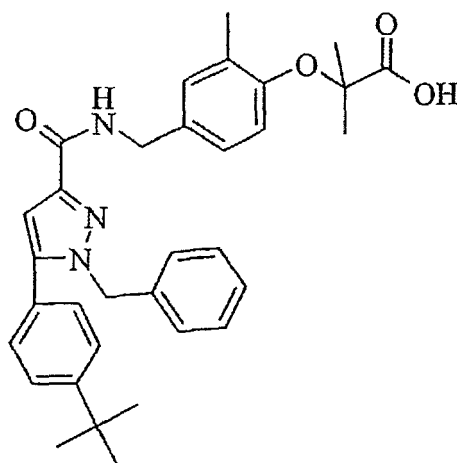
Intermedio 119

2-({4-[(5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metil-propanoato de etilo

Una solución de 30 mg (0,09 mmol) del intermedio 118, 40 mg (1,5 equiv.) de intermedio 10, 52 mg (1,5 equiv.) de HATU y 40 µl (3 equiv.) de Et₃N en CH₂Cl₂ se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó, se evaporó y se purificó por flash master (CH₂Cl₂ + 0,5% de MeOH), dando un aceite incoloro (70 mg).

Rendimiento cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃ = 7,18) δ: 7,33 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 7,17 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,13-7,05 (m, 2H); 6,98-6,90 (m, 3H); 6,84 (s, 1H); 6,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,25 (s, 2H); 4,44 (d, 2H); 4,16 (cuad., 2H); 2,14 (s, 3H); 1,50 (s, 6H); 1,25 (s, 9H); 1,18 (t, 3H)



Ejemplo 50

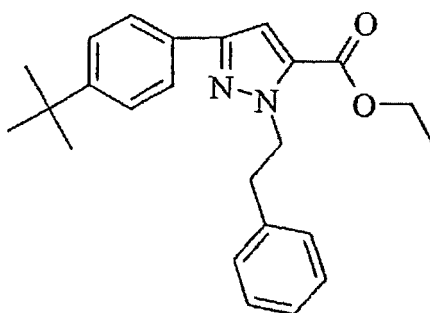
Ácido 2-((4-((5-((4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino)metil)-2-metil-fenil)oxi)-2-metilpropanoico

Una solución de 70 mg (0,12 mmol) del intermedio 119 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recrystalizó en tolueno, dando un sólido de color blanco (60 mg).

Rendimiento: 88%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ: 7,34 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,23 (d, 4H, J = 7,2 Hz); 7,16 (s, 1H); 7,11 (m, 1H); 7,01-6,92 (m, 3H); 6,85 (s, 1H); 6,71 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 5,27 (s, 2H); 4,45 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,26 (s, 9H)

P.f. = 88°C



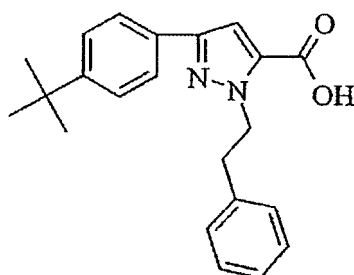
Intermedio 120

3-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(2-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 70 mg (1,5 equiv.) de NaH y 250 μl (1,1 equiv.) de (2-bromoetil)benceno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH₂Cl₂), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (aceite incoloro, 220 mg).

Rendimiento: 32%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,37 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,24-7,11 (m, 5H); 6,99 (s, 1H); 4,74 (m, 2H); 4,23 (cuad., 2H); 3,09 (t, 2H); 1,29 (t, 3H); 1,27 (s, 9H).



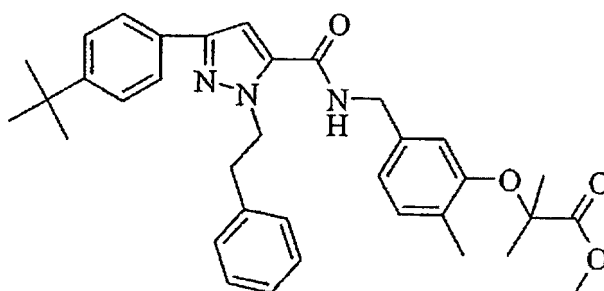
Intermedio 121

Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 220 mg (0,6 mmol) del intermedio 120 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (180 mg).

Rendimiento: 88%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,15) δ : 7,69 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,39 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,25-7,10 (m, 6H); 4,78 (t, 2H); 3,13 (t, 2H); 1,28 (s, 9H)

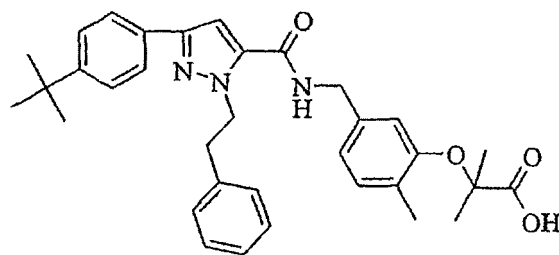


Intermedio 122

2-({5-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-(2-feniletil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 180 mg (0,51 mmol) del intermedio 121, 225 mg (1,5 equiv.) del intermedio 10, 300 mg (1,5 equiv.) de HATU y 220 μl (3 equiv.) de Et_3N en CH_2Cl_2 se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó, se evaporó y se purificó por flash master (CH_2Cl_2 + 0,5% de MeOH), dando un sólido de color blanco (240 mg).

Rendimiento: 85%



Ejemplo 51

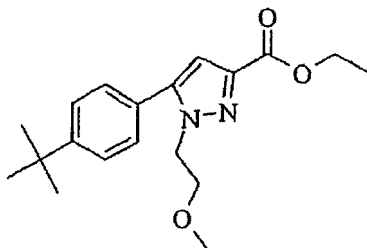
Ácido 2-({5-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-feniletil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)metil]-2-metil-fenil}oxi)-2-metilpropanoico

Una solución de 240 mg (0,43 mmol) del intermedio 122 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recrystalizó en tolueno, dando un polvo de color blanco (100 mg).

Rendimiento: 44%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,39) δ: 7,82 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,55 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,40-7,25 (m, 6H); 7,16 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,77 (s, 1H); 6,12 (m, NH); 4,95 (t, 2H); 4,53 (d, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,75 (s, 6H); 1,46 (s, 9H)

P.f. = 213°C



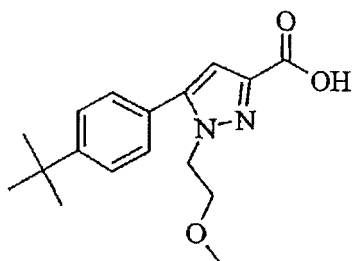
Intermedio 123

5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 770 mg (3 equiv.) de K₂CO₃ y 350 μl (2 equiv.) de 2-bromoetil metil éter. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH₂Cl₂), dando el isómero deseado como la segunda fracción recogida (aceite, 80 mg).

Rendimiento: 13%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ: 7,38 (dd; 4H, J = 8,7 Hz, 7,1 Hz); 6,72 (s, 1H); 4,36 (cuad., 2H); 4,25 (t, 2H); 3,79 (t, 2H); 3,20 (s, 3H); 1,33 (t, 3H); 1,29 (s, 9H)

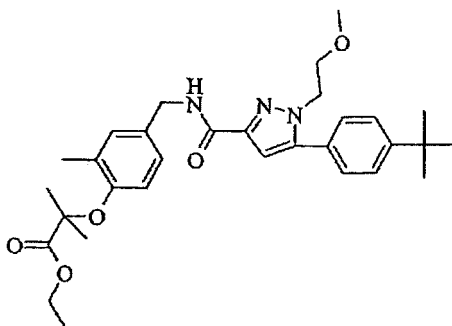


Intermedio 124

Ácido 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 80 mg (0,24 mmol) del intermedio 123 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y pentano (50 mg).

Rendimiento: 68%



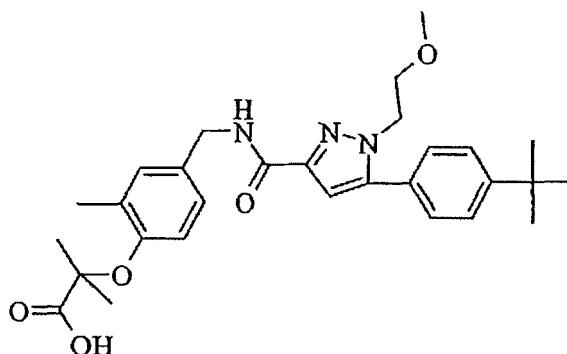
Intermedio 125

2-[(4-{[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 50 mg (0,16 mmol) del intermedio 124, 60 mg (1,2 equiv.) de intermedio 10, 100 mg (1,5 equiv.) de HATU y 100 μ l (3 equiv.) de Et₃N en CH₂Cl₂ se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó, se evaporó y se purificó por flash master (CH₂Cl₂ + 0,5% de MeOH) (m = 90 mg).

Rendimiento cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃ = 7,20) δ : 7,41 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,13 (m, 1H); 7,08 (d, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,44 (d, 2H); 4,16 (cuad., 2H; t, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,28 (s, 9H); 1,19 (t, 3H).



Ejemplo 52

Ácido 2-[(4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

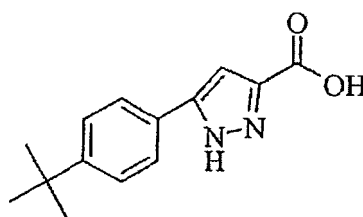
Una solución de 50 mg (0,1 mmol) del intermedio 125 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un polvo de color blanco (70 mg).

Rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,41 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,34 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,98 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz); 6,76 (s, 1H); 6,72 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 4,46 (d, 2H); 4,17 (t, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,54 (s, 6H); 1,29 (s, 9H)

P.f. = 65°C se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ calc. = 508,2811 MH⁺ = esp. = 508,2796 δ = -2,9 ppm



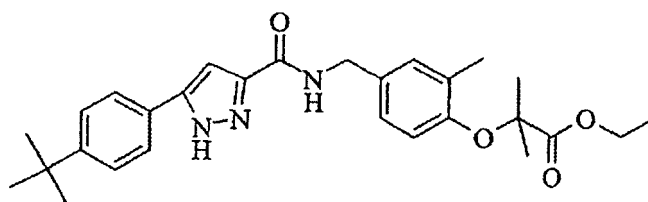
Intermedio 126

Ácido 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 1,5 g (5,4 mmol) del intermedio 22 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (1,30 g).

Rendimiento: 96%

^1H RMN (DMSO = 2,55) δ : 7,80 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,19 (s, 1H); 1,35 (s, 9H).



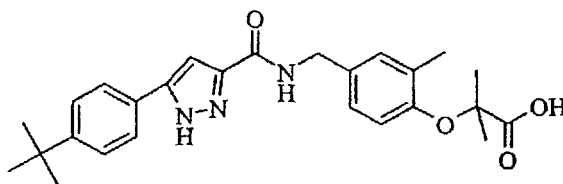
Intermedio 127

2-[(4-[(5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 500 mg (2 mmol) del intermedio 126 en tolueno y 750 μ l (5 equiv.) de SOCl_2 se calentó a 80°C durante 3 h. La solución resultante se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo. El residuo, se diluyó en CH_2Cl_2 , se añadió a una solución de 650 mg (1,1 equiv.) del intermedio 10, 900 μ l (3 equiv.) de Et_3N y CH_2Cl_2 y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N), agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó (m = 1 g).

Rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,47 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,05 (s, 1 H); 6,98 (s, 1H); 6,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,53 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,16 (cuad., 2H); 2,11 (s, 3H); 1,50 (s, 6H); 1,25 (s, 9H); 1,17 (t, 3H).



Ejemplo 53

Ácido 2-[(4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

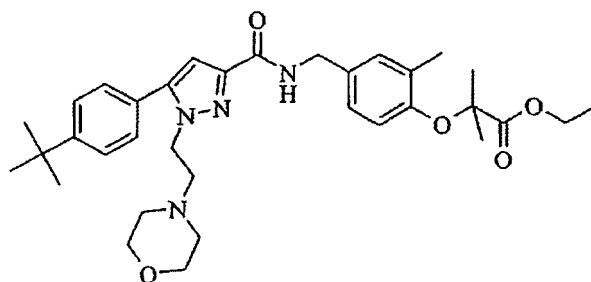
Una solución de 80 mg (0,17 mmol) del intermedio 127 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un polvo de color blanco (60 mg).

Rendimiento: 80%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,49) δ : 7,81 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,69 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,37 (s, 1 H); 7,31 (s, 1H); 7,23 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,73 (d, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,83 (s, 6H); 1,56 (s, 9H)

P.f. = 100°C se vuelve gomoso

LC-TOF MH^+ calc. = 450,2911 MH^+ = esp. = 450,2393 δ = -10,2 ppm



15 Intermedio 128

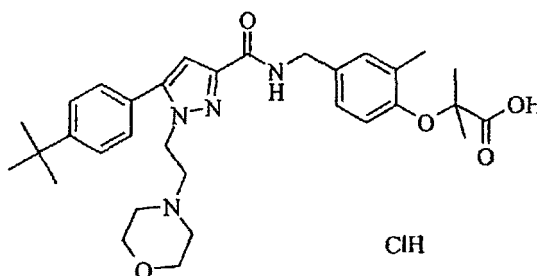
2-[(4-[(5-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

20 A una solución de 250 mg (0,52 mmol) del intermedio 127 en acetona se le añadieron 180 mg (2,5 equiv.) de K_2CO_3 y 150 mg (1,5 equiv.) de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h.

La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH_2Cl_2), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (60 mg).

Rendimiento: 20%

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,19) δ : 7,40 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,30 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,08 (m, 2H); 6,97 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz); 6,73 (s, 1H); 6,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 4,45 (d, 2H); 4,16 (t, 2H); 4,15 (cuad., 2H); 3,49 (t, 4H); 2,68 (t, 2H); 2,23 (t, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,51 (s, 6H); 1,28 (s, 9H)



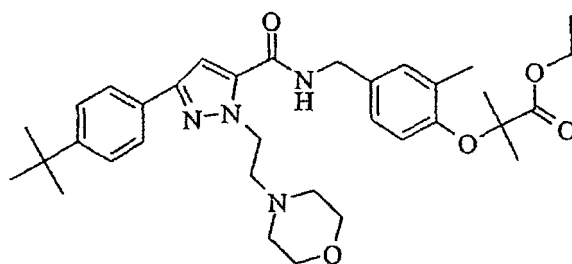
Ejemplo 54

50 *Clorhidrato del ácido 2-[(4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico*

Una solución de 60 mg (0,11 mmol) del intermedio 128 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recrystalizó en tolueno, dando un sólido de color gris (130 mg).

Rendimiento cuantitativo.

1H RMN (DMSO = 2,38) δ : 8,57 (m, 1H); 7,45 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,38 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 6,92 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 1,9 Hz); 6,70 (s, 1H); 6,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,48 (m, 2H); 4,24 (d, 2H); 3,83 (m, 2H); 3,60 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 2,02 (s, 3H); 1,37 (s, 6H); 1,21 (s, 9H) P.f. = 150°C



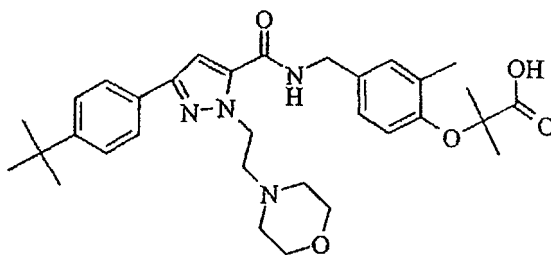
Intermedio 129

2-[(4-[(3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 250 mg (0,52 mmol) del intermedio 127 en acetona se le añadieron 180 mg (2,5 equiv.) de K_2CO_3 y 150 mg (1,5 equiv.) de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo y CH_2Cl_2), dando el isómero deseado como la segunda fracción recogida (50 mg)

Rendimiento: 20%

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,10) δ : 7,53 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,20 (m, 1 H); 6,97 (d, 1H, J = 1,4 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2 Hz); 6,64 (s, 1H); 6,48 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 4,50 (t, 2H); 4,34 (d, 2H); 4,09 (cuad., 2H); 3,38 (t, 4H); 2,68 (t, 2H); 2,23 (t, 4H); 2,07 (s, 3H); 1,43 (s, 6H); 1,17 (s, 9H); 1,10 (t, 3H)



Ejemplo 55

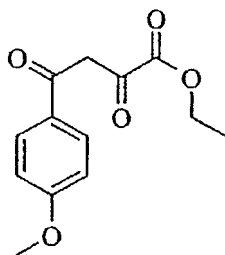
Ácido 2-[(4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

Una solución de 50 mg (0,09 mmol) del intermedio 129 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano y se recristalizó en tolueno, dando un polvo de color gris (40 mg).

Rendimiento cuantitativo.

1H RMN (DMSO = 2,63) δ : 9,34 (m, 1H); 7,83 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,60 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,20 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,09 (m, 2H); 4,50 (d, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,30 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,63 (s, 6H); 1,43 (s, 9H);

P.f. = 140°C



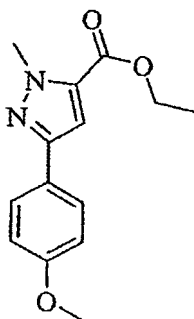
Intermedio 130

4-[4-(Metiloxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo

Se disolvieron 1,7 g (1,1 equiv.) de sodio en etanol a temperatura ambiente. Después, se añadieron gota a gota 10 g (66,6 mmol) de 1-[4-(metiloxi)fenil]etanona y la solución se agitó durante 30 min. Se añadieron gota a gota 10 ml (1,1 equiv.) de etanodioato de dietilo diluido en etanol, se agitó a ta durante 1 h y después calentó a 80°C durante 2 h, seguido de una noche a ta. La mezcla resultante se evaporó, se acidificó con HCl (1 N) hasta que el pH fue básico, después se extrajo con éter dietílico, se lavó con HCl (1 N) y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, dando un aceite de color naranja (16,7 g).

Rendimiento cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃ = 7,10) δ: 7,83 (d, 2H); 6,87 (s, 1H); 6,82 (d, 2H); 4,23 (cuad., 2H); 3,73 (s, 2H); 1,25 (t, 3H). El producto era un derivado de enolato en solución.



Intermedio 131

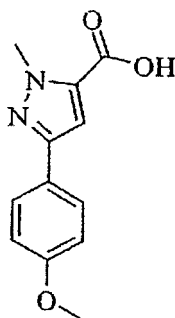
1-metil-3-[4-(4-metiloxi)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 16,7 g (70 mmol) del intermedio 130 en etanol se le añadieron 4 ml (1,05 equiv.) de metil hidrazina.

La solución de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Después, se evaporó, se extrajo con éter dietílico y se lavó con HCl (1 N), se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 70/30 de ciclohexano/diclorometano a diclorometano al 100%), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (9,9 g).

Rendimiento: 57% (sólido de color blanco).

¹H RMN (CDCl₃ = 7,31) δ: 7,78 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,10 (s, 1H); 6,99 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,42 (cuad., 2H); 4,26 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 1,45 (t, 3H);



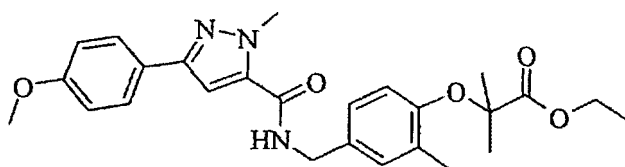
Intermedio 132

Ácido 1-metil-3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 500 mg (1,8 mmol) del intermedio 131 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. la mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (0,5 g).

Rendimiento cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃ = 7,21) δ: 7,64 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,01 (s, 1H); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 4,14 (s, 3H); 3,75 (s, 3H).



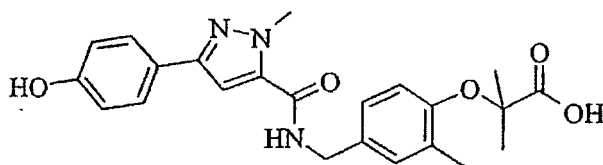
Intermedio 133

2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato de etilo

Una solución de 500 mg (2,1 mmol) del intermedio 132 en tolueno y 770 μl (5 equiv.) de SOCl₂ se calentó a 80°C durante 3 h. La solución resultante se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo. El residuo se diluyó en CH₂Cl₂, se añadió a una solución de 750 mg (1,2 equiv.) del intermedio 10 y 900 μl (3 equiv.) de Et₃N en CH₂Cl₂ y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N) y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó (m = 830 mg).

Rendimiento: 85%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ: 7,59 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,04 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz); 6,93 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, 2,3 Hz); 6,84 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 6,62 (s, 1H); 6,55 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); 6,32 (m, 1H); 4,40 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 4,13 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,52 (s, 6H); 1,19 (t, 3H).



Intermedio 134

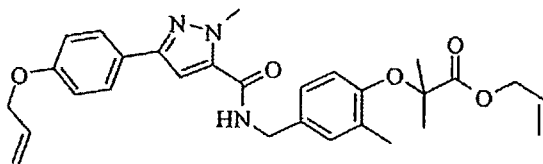
Ácido 2-({4-[(3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil}-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoico

A una solución de 700 mg (1,5 mmol) del intermedio 133 en CH₂Cl₂ se le añadió BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂). La solución se agitó durante 18 h. Después, se añadieron HCl (1 N) y éter dietílico y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se añadió a CH₂Cl₂, formando un precipitado que se filtró y se lavó con CH₂Cl₂.

ES 2 311 179 T3

Rendimiento: 63% (m = 400 mg, sólido de color gris).

^1H RMN (DMSO = 2,70) δ : 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,35 (s, 1H); 7,32 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz); 7,00 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,86 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 4,54 (d, 2H); 4,27 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 1,69 (s, 6H).



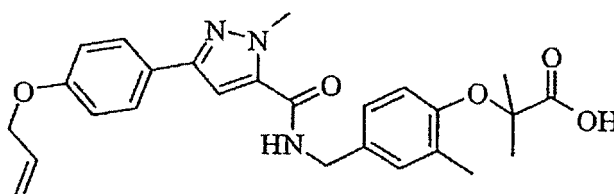
Intermedio 135

2-propen-1-il-2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoato

A una solución de 100 mg (0,24 mmol) del intermedio 134 en acetona se le añadieron 170 mg (5 equiv.) de K_2CO_3 y 55 μl (2,5 equiv.) de 3-bromo-1-propeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por Flash Master (70/30 de ciclohexano/ CH_2Cl_2 y CH_2Cl_2), dando el producto deseado (m = 70 mg).

Rendimiento: 59%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,59 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,04 (s, 1H); 6,94 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz); 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,61 (s, 1H); 6,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,23 (m, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,82 (m, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,28-5,14 (m, 3H); 4,61 (d, 2H); 4,48 (d, 2H); 4,41 (d, 2H); 4,14 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,54 (s, 6H)



Ejemplo 56

Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil]fenil]oxi]propanoico

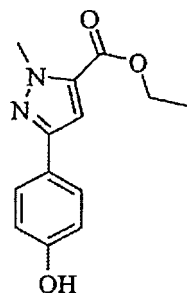
Una solución de 70 mg (0,14 mmol) del intermedio 135 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano (m = 40 mg).

Rendimiento: 62%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,60 (d, 2H); 7,09 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 6,86 (d, 2H); 6,72 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,30 (m, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,23 (d, 1H); 4,48 (d, 2H); 4,43 (d, 2H); 4,15 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,56 (s, 6H).

P.f. = 70°C se vuelve gomoso

LC-TOF MH⁺ calc. = 464,2174 MH⁺ esp. = 464,2185 δ = -3 ppm



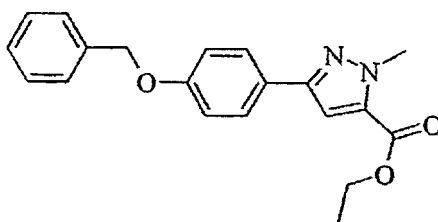
Intermedio 136

3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 2,1 g (7,8 mmol) del intermedio 131 en CH_2Cl_2 se le añadieron dos volúmenes de 15 ml (2 equiv.) de BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2) y se agitó a ta durante 18 h. Después, se añadieron HCl (1 N) y éter dietílico y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y se añadió a CH_2Cl_2 , formando un precipitado que se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (m = 2 g).

Rendimiento cuantitativo

^1H RMN (DMSO = 2,51) δ : 9,58 (m, 1H); 7,66 (d, 2H); 7,18 (s, 1H); 6,80 (d, 2H); 4,33 (cuad., 2H); 4,11 (s, 3H); 1,33 (t, 3H)



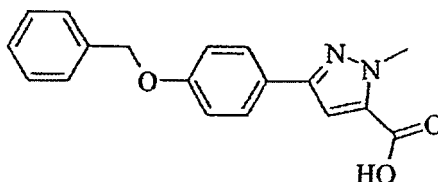
Intermedio 137

1-Metil-3-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 300 mg (1,2 mmol) del intermedio 136 en acetona se le añadieron 510 mg (3 equiv.) de K_2CO_3 y 160 μl (1,1 equiv.) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 + MeOH al 0,5%), dando un sólido de color crema (380 mg).

Rendimiento: 93%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,18) δ : 7,65 (d, 2H); 7,40-7,24 (m, 5H); 6,97 (s, 1H); 6,94 (d, 2H); 5,02 (s, 2H); 4,29 (cuad., 2H); 4,13 (s, 3H); 1,32 (t, 3H)



Intermedio 138

Ácido 1-metil-3-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 380 mg (1,13 mmol) del intermedio 137 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y pentano (m = 220 mg).

Rendimiento: 55%

^1H RMN (DMSO = 2,29) δ : 7,56 (d, 2H); 7,28-7,10 (m, 5H); 6,99 (s, 1H); 6,84 (d, 2H); 4,93 (s, 2H); 3,89 (s, 3H)



15

20

25

30



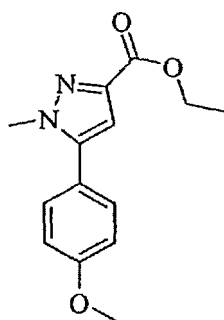
45

50

55

60

65



Intermedio 140

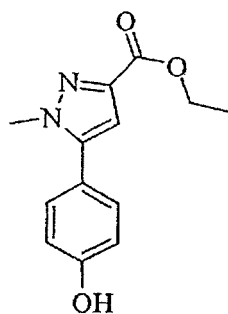
1-Metil-5-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 16,7 g (70 mmol) del intermedio 130 en etanol se le añadieron 4 ml (1,05 equiv.) de metil hidrazina.

La solución de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Después, se evaporó, se extrajo con éter dietílico y HCl (1 N), se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 70/30 de ciclohexano/diclorometano a diclorometano al 100%), dando el isómero deseado como la segunda fracción recogida (sólido de color amarillo, m = 4,25 g).

Rendimiento: 24%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ: 7,27 (d, 2H); 6,93 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 4,36 (cuad., 2H); 3,86 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 1,34 (t, 3H)



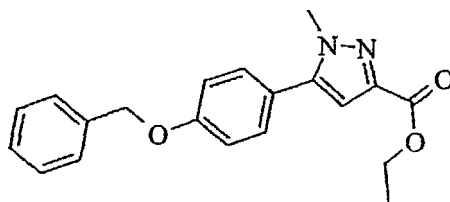
Intermedio 141

5-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4,1 g (15,7 mmol) del intermedio 140 en CH₂Cl₂ se le añadieron 2 equiv. de BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se disolvió en éter dietílico y etanol, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se puso en etanol en atmósfera saturada de HCl, dando los ésteres del material de partida ácido y el producto deseado y después se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando un sólido de color pardo (600 mg).

Rendimiento: 15%

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,65 (m, 1H); 7,19 (d, 2H); 6,94 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 4,33 (cuad., 2H); 3,84 (s, 3H); 1,30 (t, 3H)



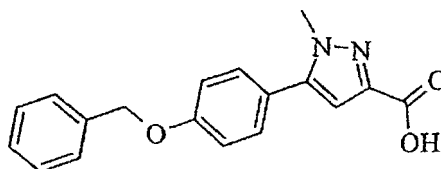
Intermedio 142

1-Metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 200 mg (0,81 mmol) del intermedio 141 en acetona se le añadieron 340 mg (3 equiv.) de K_2CO_3 y 110 μ l (1,1 equiv.) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (70/30 de ciclohexano/ CH_2Cl_2 y después CH_2Cl_2) (m = 250 mg).

Rendimiento: 91%

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,18) δ : 7,40-7,16 (m, 7H); 6,96 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 5,00 (s, 2H); 4,31 (cuad., 2H); 3,81 (s, 3H); 1,30 (t, 3H)



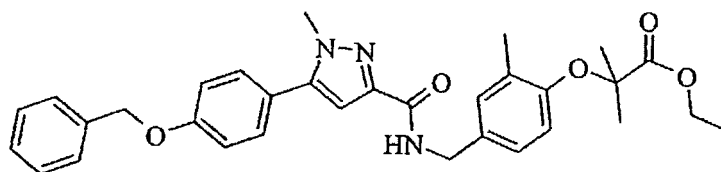
Intermedio 143

Ácido 1-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 250 mg (0,74 mmol) del intermedio 142 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano (m = 230 mg).

Rendimiento cuantitativo

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,19) δ : 7,41-7,25 (m, 7H); 7,01 (d, 2H); 6,79 (s, 1H); 5,06 (s, 2H); 3,88 (s, 3H)



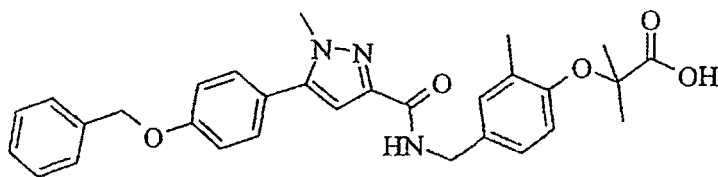
Intermedio 144

2-Metil-2-{[2-metil-4-({[1-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-3-il) carbonil] amino}metil]fenil}oxi}propanoato de etilo

Una solución de 230 mg (0,75 mmol) del intermedio 143 en tolueno y 272 μ l (5 equiv.) de $SOCl_2$ se calentó a 80°C durante 3 h. La solución resultante se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo. El residuo, se diluyó en CH_2Cl_2 , se añadió a una solución de 260 mg (1,2 equiv.) del intermedio 10 y 320 μ l (3 equiv.) de Et_3N en CH_2Cl_2 y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N), agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó (m = 200 mg).

Rendimiento: 49%

1H RMN ($CDCl_3$ = 7,10) δ : 7,29-7,08 (m, 8H); 7,01 (m, NH); 6,97 (s, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,64 (s, 1H); 6,45 (d, 1H); 4,92 (s, 2H); 4,34 (d, 2H); 4,06 (cuad., 2H); 3,64 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,41 (s, 6H); 1,08 (t, 3H)



Ejemplo 58

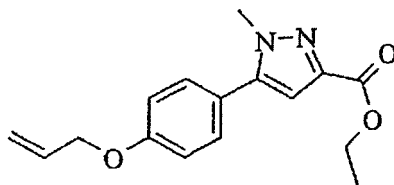
10 *Ácido 2-metil-2-{{[2-metil-4-({[(1-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino}metil]fenil]oxi} propanoico*

Una solución de 200 mg (0,37 mmol) del intermedio 144 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado
15 formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un polvo de color blanco (240 mg).

Rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃ = 7,10) δ: 7,32-7,14 (m, 8H); 7,03-7,01 (m, 2H); 6,90 (d, 2H); 6,67 (s, 1H); 6,62 (d, 1H); 4,96
20 (s, 2H); 4,36 (d, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 1,45 (s, 6H)

P.f. = 120°C



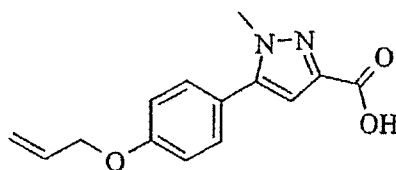
Intermedio 145

35 *1-metil-5-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

A una solución de 200 mg (0,81 mmol) del intermedio 141 en acetona se le añadieron 340 mg (3 equiv.) de K₂CO₃ y 175 μl (2,5 equiv.) de 3-bromo-1-propeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de
40 reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (70/30 de ciclohexano/CH₂Cl₂ y después CH₂Cl₂) (m = 160 mg).

Rendimiento: 65%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,20) δ: 7,25 (d, 2H); 6,92 (d, 2H); 6,71 (s, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,22 (d, 1H); 4,50
45 (d, 2H); 4,33 (cuad., 2H); 3,85 (s, 3H); 1,32 (t, 3H)



55 Intermedio 146

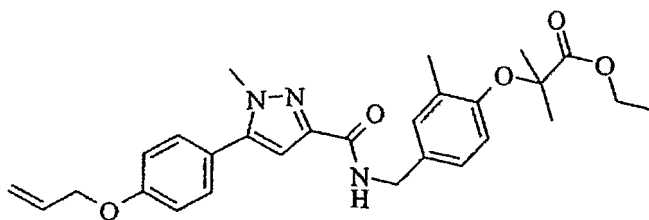
Ácido 1-metil-5-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 160 mg (0,53 mmol) del intermedio 145 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado
60 formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (140 mg).

Rendimiento: 97%

¹H RMN (CDCl₃ = 7,19) δ: 7,28 (d, 2H); 6,95 (d, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,01 (m, 1H); 5,40 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 4,53
65 (d, 2H); 3,89 (s, 3H)

ES 2 311 179 T3



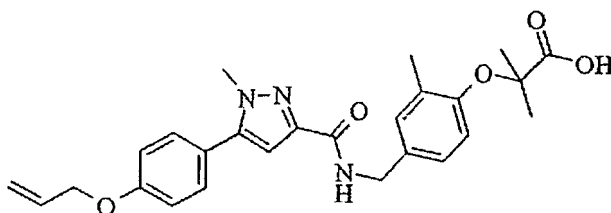
Intermedio 147

2-Metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-propen-1-iloxy)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil]fenil)oxi]propanoato de etilo

Una solución de 140 mg (0,51 mmol) del intermedio 146 en tolueno y 200 μ l (5 equiv.) de SOCl_2 se calentó a 80°C durante 3 h. La solución resultante se evaporó, se diluyó en tolueno y se evaporó de nuevo. El residuo diluido en CH_2Cl_2 se añadió a una solución de 180 mg (1,2 equiv.) del intermedio 10 y 220 μ l (3 equiv.) de Et_3N en CH_2Cl_2 y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N), NaOH (1 N) y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó (m = 210 mg).

Rendimiento: 85%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,19) δ : 7,25 (d, 2H); 7,09-6,89 (m, 4H+ NH); 6,74 (s, 1H); 6,54 (d, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,37 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 4,51 (d, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,17 (cuad., 2H); 3,76 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,50 (s, 6H); 1,19 (t, 3H);



Ejemplo 59

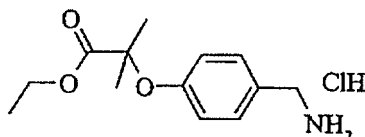
Ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-propen-1-iloxy)fenil]-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil]fenil)oxi]propanoico

Una solución de 210 mg (0,43 mmol) del intermedio 147 en etanol y un exceso (5 equiv.) de NaOH (1 N) se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y pentano, dando un sólido de color blanco (120 mg).

Rendimiento: 61%

^1H RMN (CDCl_3 = 7,13) δ : 7,18 (d, 3H); 7,04 (s, 1H); 6,92-6,83 (m, 3H); 6,69 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 5,94 (m, 1H); 5,31 (d, 1H); 5,19 (d, 1H); 4,45 (d, 2H); 4,38 (d, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,47 (s, 6H)

P.f. = 138°C



Intermedio 148

Clorhidrato de 2-[[4-(aminometil)fenil]oxi]-2-metilpropanoato de etilo

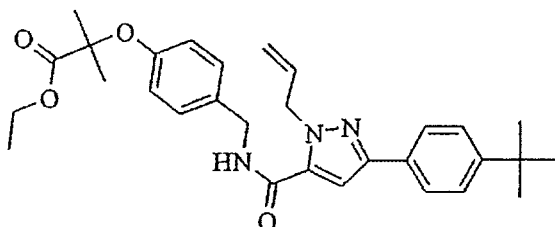
A una solución de 14,125 g (61 mmol) del intermedio 44 en 100 ml de etanol y 19,5 ml de HCl concentrado en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 1,41 g de Pd/C al 10% (al 10% p/p). La reacción se mantuvo a una presión de 15 bares de hidrógeno durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con etanol, se evaporó

ES 2 311 179 T3

a sequedad, se co-evaporó con CH_2Cl_2 y se secó al vacío. El residuo se co-evaporó de nuevo con CH_2Cl_2 y se secó al vacío, dando un sólido oscuro (17,05 g).

Rendimiento cuantitativo

^1H RMN (DMSO = 2,49) δ : 8,29 (s, NH₂); 7,37 (d, 2H); 6,79 (d, 2H); 4,15 (d, 2H); 3,91 (s, 2H); 1,51 (s, 6H); 1,15 (t, 3H)



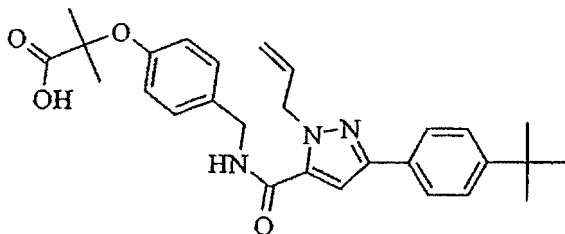
Intermedio 149

2-((4-(((3-((4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de 2 g (7,03 mmol) del intermedio 109 en 15 ml de DMF se le añadieron 1,05 g (7,71 mmol) de HOAT, 1,5 g (7,8 mmol) de EDCI, 3,1 ml (22,2 mmol) de Et_3N y 3,9 g (14,3 mmol) del intermedio 148 diluido en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y 30 min. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (80/20 de ciclohexano/acetato de etilo), dando un sólido de color crema (1,82 g).

Rendimiento: 51%

^1H RMN (DMSO = 2,51) δ : 9,05 (m, NH); 7,68 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,23 (d, 2H); 6,77 (d, 2H); 6,01 (m, 1H); 5,18 (d, 2H); 5,12 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,38 (d, 2H); 4,16 (cuad., 2H); 1,51 (s, 6H); 1,30 (s, 9H); 1,25 (t, 3H)



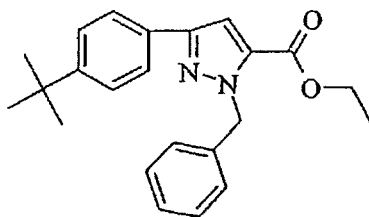
Ejemplo 60

Ácido 2-((4-(((3-((4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi)-2-metilpropanoico

Una suspensión de 1,82 g (3,61 mmol) del intermedio 149 en 20 ml de etanol y 7,3 ml de NaOH (1 N) se calentó a 80°C durante 1 h y 15 min. La solución resultante se evaporó, se diluyó en agua, se acidificó con HCl (1 N) hasta pH = 1. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío en presencia de P_2O_5 (m = 1,71 g).

Rendimiento cuantitativo

^1H RMN (DMSO = 2,50) δ : 9,04 (m, NH); 7,68 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,22 (d, 2H); 6,78 (d, 2H); 6,00 (m, 1H); 5,19-4,95 (m, 4H); 4,38 (d, 2H); 1,49 (s, 6H); 1,30 (s, 9H)



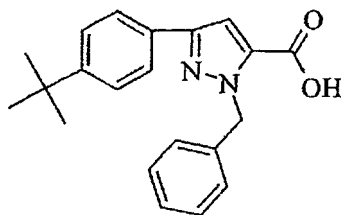
Intermedio 150

3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 3 g (11,02 mmol) del intermedio 22 en acetona se le añadieron 3,05 g (22,06 mmol) de K_2CO_3 . Después se agitó durante 15 min. Después, se añadieron gota a gota 2,62 ml (22,04 mmol) de (bromometil)benceno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se filtró, se lavó con acetona, se evaporó, se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de ciclohexano/acetato de etilo), dando el isómero deseado como la primera fracción recogida (3,59 g).

Rendimiento: 90%

1H RMN (DMSO = 2,50) δ : 7,81 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,36-7,27 (m, 3H); 7,18 (d, 2H); 5,77 (s, 2H); 4,30 (cuad., 2H); 1,30 [(s, 9H) + (t, 3H)]



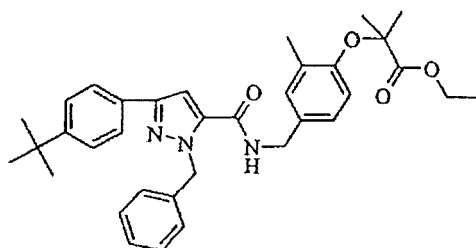
Intermedio 151

Ácido 3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una solución de 3,59 g (9,90 mmol) del intermedio 150 en 40 ml de etanol y 20 ml de NaOH (1 N) se calentó a 80°C durante 1 h y 30 min. La solución resultante se evaporó, se diluyó en agua, se acidificó con HCl (1 N) hasta pH = 1. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío en presencia de P_2O_5 (m = 3,05 g).

Rendimiento: 92%

1H RMN (DMSO = 2,51) δ : 7,77 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,35-7,26 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 5,78 (s, 2H); 1,29 (s, 9H)



Intermedio 152

2-({4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]metil}-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

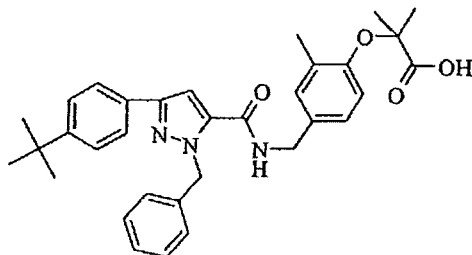
A una solución de 4,3 g (13,8 mmol) del intermedio 10 en 20 ml de DMF se le añadieron 1,37 g (10,1 mmol) de HOAT, 1,94 g (10,1 mmol) de EDCI, 4 ml (28,7 mmol) de Et_3N y 3,05 g (9,12 mmol) del intermedio 152 diluido en

5

10

15

20



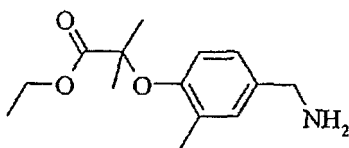
25

30

35

40

45



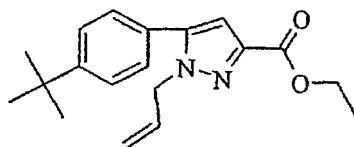
50

55

60

65

106



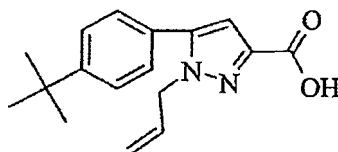
Intermedio 154

5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 25,79 g (94,8 mmol) del intermedio 22 en 210 ml de acetona se le añadieron 26,2 g (0,19 mol) de K_2CO_3 y se agitó durante 20 min. Después, se añadieron 16,5 ml (0,19 mol) de 3-bromo-1-propeno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla resultante se filtró, se lavó con acetona, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 90/10 a 80/20 de ciclohexano/acetato de etilo), dando el isómero deseado como la segunda fracción recogida (aceite de color amarillo, 5,9 g).

Rendimiento: 20%

1H RMN (DMSO = 2,50) δ : 7,70 (m, NH); 7,53 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 6,88 (s, 1H); 6,01 (m, 1H); 5,21 (d, 1H); 4,92 (d, 1H); 4,84 (d, 2H); 4,29 (cuad., 2H); 1,33 [(t, 3H) + (s, 9H)]



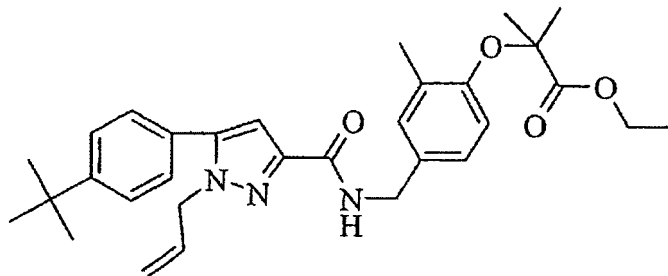
Intermedio 155

Ácido 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 5,9 g (18,9 mmol) del intermedio 154 en 80 ml de etanol y 38 ml de NaOH (1 N) se calentó a reflujo durante 1 h y 30 min. La mezcla resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío en presencia de P_2O_5 , dando un sólido de color crema (4,67 g).

Rendimiento: 87%

1H RMN (DMSO = 2,50) δ : 7,53 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 6,82 (s, 1H); 6,02 (m, 1H); 5,19 (d, 1H); 4,90 (d, 1H); 4,82 (d, 2H); 1,32 (s, 9H)



Intermedio 156

2-({4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino}metil)-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoato de etilo

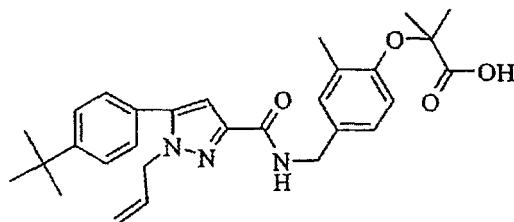
A una solución de 2,5 g (8,8 mmol) del intermedio 155 en 20 ml de DMF se le añadieron 1,32 g (9,7 mmol) de HOAT, 1,86 g (9,7 mmol) de EDCI, 3,8 ml (27,3 mmol) de Et_3N y 4,11 g (13,2 mmol) del intermedio 153 diluido en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se evaporó y se diluyó

ES 2 311 179 T3

en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se unieron, se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (70/30 de ciclohexano/acetato de etilo), dando un aceite de color amarillo (2,34 g).

Rendimiento: 51%

^1H RMN ($\text{DMSO} = 2,5$) δ : 7,53 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,0 (m, 1H); 5,19 (d, 1H); 4,89 (d, 1H); 4,81 (d, 2H); 4,32 (d, 2H); 4,15 (cuad., 2H); 2,15 (s, 3H); 1,5 (s, 6H); 1,33 (s, 9H); 1,18 (t, 3H)



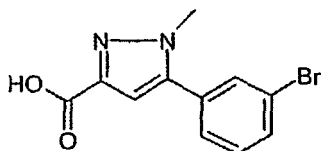
Ejemplo 62

Ácido 2-([4-([5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)metil]-2-metil-fenil)oxi)-2-metilpropanoico

Una solución de 2,34 g (4,52 mmol) del intermedio 156 en 30 ml de etanol y 9 ml de NaOH (1 N) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución resultante se evaporó, se diluyó en agua y se acidificó con HCl (1 N) hasta que se obtuvo un pH de 1. El residuo gomoso formado se filtró, se diluyó en CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, dando un sólido de color amarillo (1,75 g).

Rendimiento: 79%

^1H RMN ($\text{DMSO} = 2,5$) δ : 8,58 (m, NH); 7,53 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,05 (m, 1H); 5,2 (d, 1H); 4,90 (d, 1H); 4,8 (d, 2H); 3,34 (d, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,5 (s, 6H); 1,2 (s, 9H)



Intermedio 157

2-([4-([5-(3-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)metil]-2-metilfenil)oxi)-2-metilpropanoato de etilo

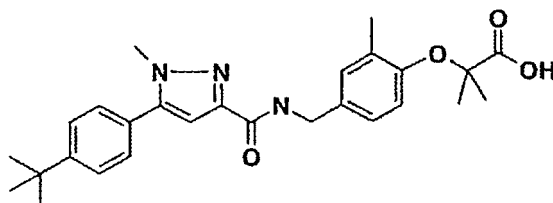
Una solución de 5 g (16 mmol) del intermedio 60 en 5 ml de THF, 50 ml de etanol y 80 ml de NaOH (1 N) se agitó a ta durante 3 h. La solución resultante se evaporó, se disolvió en 100 ml de agua y se acidificó con la adición gota a gota de HCl (1 N), dando un precipitado de color blanco.

La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y se filtró, dando, después del secado al vacío, un sólido de color blanco (4,62 g).

Rendimiento cuantitativo

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 = 7,16$) δ : 7,86-7,81 (m, 2H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 4,21 (s, 3H)

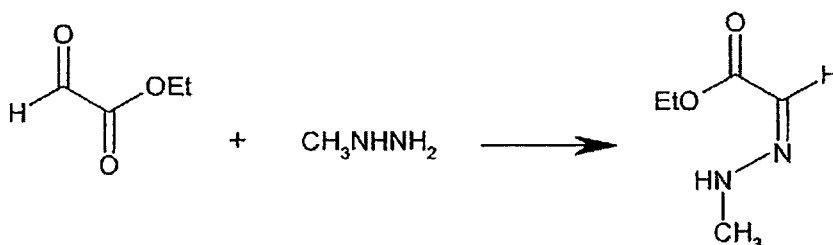
Ejemplo 1



Ácido 2-[(4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino]metil}-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico

Este compuesto también se preparó por el procedimiento descrito en el Esquema 3 como se muestra a continuación.

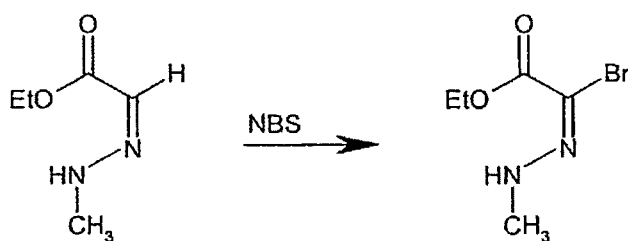
Preparación del intermedio de fórmula III:



Intermedio a

Éster etílico del ácido metilhidrazonolacético

Se disolvió metil hidrazina (50 ml, 0,94 mol, 1,0 equiv.) en tolueno y se enfrió a 10°C. Se añadió gota a gota glioxilato de etilo (solución al 50% en tolueno, 200,5 g de la solución, 1,03 mol, 1,1 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se usó THF (50 ml) para aclarar el embudo de adición y se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a 50°C durante 5 h. A esta temperatura, se retiraron por destilación el THF y los volátiles (es decir, metil hidrazina o tolueno) y a la mezcla de reacción se le añadieron heptanos. La reacción se enfrió a 5-10°C, tiempo durante el cual comenzaron a precipitar sólidos. Después de 1 h mantenida a 0°C, la reacción se filtró y la torta se lavó con tbme/heptanos. El producto era un sólido de color rosa a púrpura (se aislaron 93 g, rendimiento del 77%, pureza de HPLC del 96%).



Intermedio b

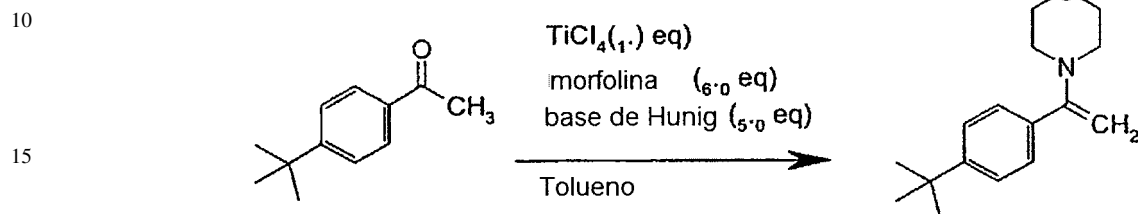
Éster etílico del ácido bromo[metilhidrazono]acético

Se añadió en porciones N-bromosuccinimida (34,2 g, 0,19 mol, 1,0 equiv.) en forma de un sólido a una suspensión del intermedio a (25 g, 0,19 mol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (125 ml) para mantener la temperatura por debajo de

ES 2 311 179 T3

25°C. La reacción se agitó a 5-10°C durante 1 h. Cuando se determinó que la reacción se había completado, se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (75 ml) que se añadió al filtrado. El filtrado y el lavado combinados se embotellaron y se almacenaron a 5-10°C para el uso en la siguiente etapa.

5 Rendimiento de la solución > 95% por HPLC.

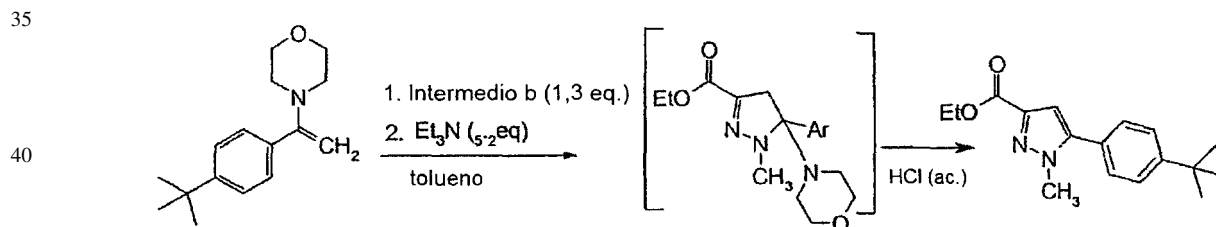


Intermedio c

4-[1-(4-terc-butil-fenil)-vinil]-morfolina

25 Se añadió morfolina a una suspensión de tolueno (60 ml) y sulfato sódico (50 g, que sirvió como abrasivo mecánico y floculento) a 5°C. Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (30 ml, 0,34 mol, 6,0 equiv.) para formar una suspensión de color verde claro (complejo de tetracloruro de titanio - morfolina). Se añadió base de Hunig (48 ml, 0,28 mol, 5,0 equiv.) seguido de *t*-butil acetofenona (10,0 g, 0,056 mol, 1,0 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a 70°C durante 3 h. Cuando se determinó que la reacción se había completado, se enfrió a 20°C y se filtró.

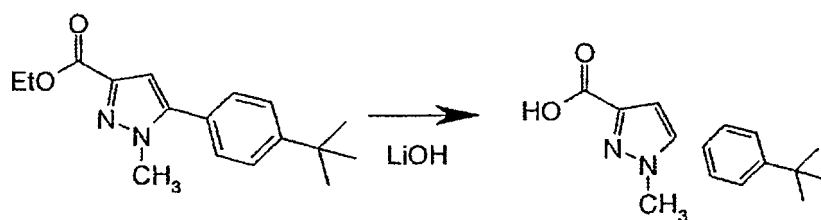
30 La torta se lavó con tolueno y se añadió al filtrado. El filtrado (que contenía el Intermedio c) se extrajo para el usarse en la siguiente etapa. La torta se inactivó con agua y se desechó. El filtrado acuoso también se desechó. El rendimiento de la solución fue >95% por GC.



Intermedio d

1-Metil-5-(4-terc-butilfenil)-2H-pirazol-3-(éster etílico del ácido carboxílico)

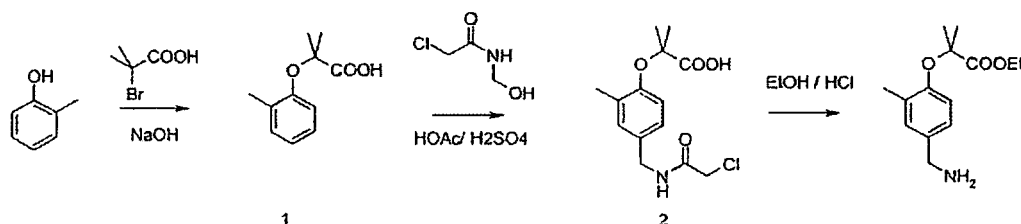
50 La solución en tolueno de *t*-butil acetofenona enamina, Intermedio c (0,14 mol, 34,8 g, 1,0 equiv.) de la etapa anterior se destiló a presión reducida hasta que el contenido de morfolina y base de Hunig fue menor de <10% en moles con respecto al intermedio c. A la solución concentrada resultante del intermedio c se le añadieron acetato de etilo (210 ml) y trietilamina (115 ml, 0,82 mol, 5,8 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 40°C, momento en el que se añadió gota a gota una solución en acetato de etilo (210 ml) del intermedio b (43,0 g, 0,21 mmol, 1,45 equiv.) durante media hora. La reacción se mantuvo a 40°C durante 3,5 h más. Después de que se determinara que la reacción se había completado, la reacción se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota HCl 4 N (284 ml, 1,1 mol, 8,0 equiv.) para mantener la temperatura por debajo de 30°C. Después de que se completara la acidificación, la mezcla se agitó durante una hora más a 20°C. Las fases se dejaron separar y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con agua reciente (150 ml) y después se separó cortando la fase. La fase orgánica se destiló a presión reducida para retirar el acetato de etilo en la preparación de la etapa de hidrólisis. El rendimiento de la solución es de aproximadamente el 80-85%. Como alternativa, el intermedio d puede aislarse de la fase orgánica por precipitación en tolueno/acetato de etilo/heptanos.



Intermedio e

1-Metil-5-(4-terc-butilfenil)-2H-pirazol-3-(ácido carboxílico)

A una solución de pirazol éster, intermedio d, en tolueno se le añadió THF (150 ml). Se añadió LiOH (17,9 g, 0,43 mol, 4 equiv.) en 180 ml de agua y la reacción se calentó a 60°C durante 4-6 h. Después de que se determinara que la reacción se había completado, el THF (150-200 ml) se retiró por destilación. Se añadió TbMe (150 ml), se añadió agua (100 ml) y se agitó y las fases se cortaron. La fase acuosa (que contenía la sal de litio del intermedio e) se lavó con tbMe recién preparado (120 ml, para retirar cualquier impureza orgánica restante) y después la fase se cortó. A la fase acuosa se le añadió isopropanol (30 ml) y se acidificó a pH = 1 con HCl 6 N (85 ml). Durante la acidificación, precipitaron sólidos de color blanco/amarillo. Después de la filtración, la torta se lavó con agua (100 ml) seguido de un lavado con tBME/heptanos (10:90). El rendimiento aislado fue de 21,0 g, ~81% del Intermedio d.



Intermedio f

Se hizo reaccionar cresol con ácido α -bromoisobutírico en presencia de NaOH, dando el ácido 1, que después se amidometiló usando *N*-hidroximetil cloroacetamida en HOAc/H₂SO₄, produciendo la amida ácida 2. La amida se alcoholizó en etanol usando gas HCl con formación concomitante de éster, dando el producto deseado, intermedio f.

El intermedio f y el intermedio e se acoplaron para formar un compuesto de Ejemplo 1 de una manera similar a la descrita para la ruta alternativa del Ejemplo 1 anterior.

Ensayos de unión y transfección

Ensayo de Unión

Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad de unirse a hPPAR gamma, hPPAR alfa o PPAR delta usando un Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA). El dominio de unión al ligando PPAR (LBD) se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas con poliHis y se purificó. Después, el LBD se marcó con biotina y se inmovilizó en perlas de proximidad de centelleo modificadas con estreptavidina. Después, las perlas se incubaron con una cantidad constante del radioligando apropiado (5-{4-[2-(Metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977), para PPARgamma) y GW 2433 marcado (véase Brown, P. J *et al.* Chem. Biol., 4, 909-918 (1997), para la estructura y síntesis de este ligando para PPAR alfa y PPAR delta) y concentraciones variables del compuesto de ensayo, y después del equilibrio se midió la unión de radioactividad a las perlas mediante un contador de centelleo. La cantidad de unión no específica, evaluada con pocillos de control que contenían 50 μ M del ligando no marcado correspondiente, se restó de cada punto de datos. Para cada compuesto ensayado, se construyeron gráficos de concentración de ligando frente a CPM de radioligando unido y se estimaron los valores KI aparente a partir de un ajuste de mínimos cuadrados no lineal de los datos asumiendo una unión competitiva simple. Los detalles de este ensayo se han indicado en otras partes (véase Blanchard, S. G. *et al.* Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. Anal. Biochem., 257, 112-119 (1998)).

Ensayo de Transfección

Se exploró la potencia funcional de los compuestos en ensayos de transfección transitoria en células CV-1 en relación con su capacidad de activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación). Se utilizó un sistema de receptor quimérico establecido previamente para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos de receptores sobre el mismo gen diana y prevenir la complicación de la interpretación de resultados en relación con la activación de receptores endógenos. Véase, por ejemplo, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma), *J. Biol. Chem.*, 270, 12953-6 (1995).

Los dominios de unión al ligando para PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta humano y murino se fusionaron al dominio de unión del ADN del factor de transcripción de levadura GAL4. Se transfectaron de manera transitoria células CV-1 con vectores de expresión para las quimeras de PPAR respectivas junto con una construcción indicadora que contenía cinco copias del sitio de unión al ADN de GAL4 que dirigía la expresión de fosfatasa alcalina placentaria secretada (SPAP) y beta-galactosidasa. Después de 16 h, el medio se cambió por medio DME suplementado con suero ternero fetal deslipidado al 10% y el compuesto de ensayo a la concentración apropiada. Después de 24 h más, se prepararon extractos celulares y se ensayaron en relación con la actividad de la fosfatasa alcalina y b-galactosidasa. La fosfatasa alcalina se corrigió con respecto a la eficacia de la transfección usando la actividad de la beta galactosidasa como un patrón interno (véase, por ejemplo, Kliewer, S. A., *et. al.* *Cell* 83, 813-819 (1995)). Se usó rosiglitazona (BRL 49653) como control positivo en el ensayo de hPPAR gamma. El control positivo en los ensayos de hPPAR alfa fue ácido 2-4-[2-(3-[4-fluorofenil]-1-heptilureido)etil]-fenoxi-(2-metil)-propiónico (documento WO 97/36579). El control positivo para los ensayos de PPAR delta fue ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-{trifluorometil}fenil)-1,3-tiazol-5-il]metil}sulfanil}fenoxi}acético (documento WO 01/00603). El control positivo fue (5-{4-[2-(Metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977), para PPAR gamma.

Las actividades en tres subtipos de hPPAR se indican en la tabla y se expresan en micromoles.

Ejemplo	CE ₅₀ μM HPPAR α	CE ₅₀ μM HPPAR δ	CE ₅₀ μM HPPAR γ
Ejemplo 1	0,014	5,447	0,007
Ejemplo 2	0,018	0,820	0,044
Ejemplo 3	0,100	>10	0,212
Ejemplo 4	0,066	1,087	0,072
Ejemplo 5	0,301	>10	0,444
Ejemplo 7	0,002	2,060	0,008
Ejemplo 8	0,051	1,069	0,059

ES 2 311 179 T3

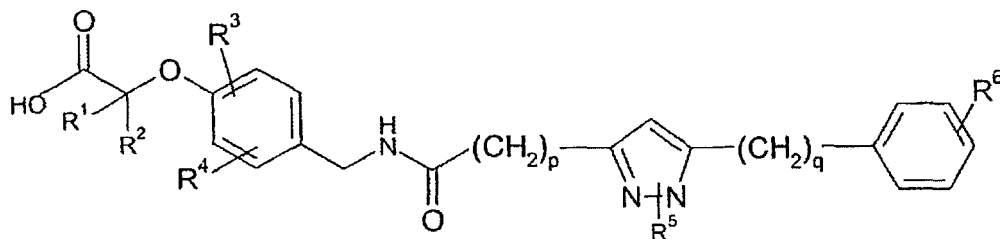
Ejemplo 10	2,895	>10	0,554
Ejemplo 11	0,050	2,166	0,029
Ejemplo 12	1,054	>10	0,432
Ejemplo 13	0,009	>10	0,011
Ejemplo 14	0,177	>10	0,130
Ejemplo 15	0,075	2,439	0,024
Ejemplo 16	0,163	10,000	1,090
Ejemplo 17	0,070	10,000	0,376
Ejemplo 18	0,004	4,021	0,009
Ejemplo 20	0,076	1,063	0,020
Ejemplo 21	0,010	1,122	0,005
Ejemplo 22	0,020	1,552	0,024
Ejemplo 23	0,067	4,33	0,779
Ejemplo 25	0,002	>25	0,008
Ejemplo 26	0,003	1,00	0,016
Ejemplo 27	<0,001	0,206	0,031
Ejemplo 28	0,589	>25	1,466
Ejemplo 29	0,029	>25	0,014
Ejemplo 30	0,046	3,118	0,229
Ejemplo 31	0,093	>25	0,026
Ejemplo 32	0,015	>25	0,023
Ejemplo 33	0,004	1,639	0,028
Ejemplo 34	0,734	>25	0,309
Ejemplo 35	0,024	>25	0,054
Ejemplo 36	0,176	5,17	0,037
Ejemplo 37	0,006	0,449	0,021
Ejemplo 38	0,010	>25	0,072
Ejemplo 39	1,06	>25	1,044
Ejemplo 40	0,293	5,585	0,187
Ejemplo 41	0,504	>25	0,151
Ejemplo 42	0,293	>25	1,664
Ejemplo 43	0,257	>25	0,138
Ejemplo 44	1,30	>25	0,006
Ejemplo 45	0,836	>25	0,049

ES 2 311 179 T3

Ejemplo 46	0,294	>25	0,353
Ejemplo 47	0,044	1,149	0,059
Ejemplo 48	0,066	2,048	0,303
Ejemplo 49	0,257	1,173	0,052
Ejemplo 50	0,204	>25	1,702
Ejemplo 51	0,300	>25	0,140
Ejemplo 52	0,042	>25	0,478
Ejemplo 53	0,383	>25	0,269
Ejemplo 54	0,571	>25	>25
Ejemplo 55	0,444	>25	0,748
Ejemplo 56	0,894	>25	0,287
Ejemplo 57	0,657	>8	0,118
Ejemplo 59	0,094	>25	0,028
Ejemplo 60	0,192	5,928	1,380
Ejemplo 61	0,115	2,42	0,147
Ejemplo 62	0,032	>25	0,069

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables de los mismos



(I)

en la que:

p es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₃;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, alquenilo C₂₋₆ o CF₃;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -CO-fenilo, O-alquilo C₁₋₆, fenilo, morfolino) o alquenilo C₂₋₆.

R⁶ es alquilo C₁₋₆, halógeno, -OCH₃, fenilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃), morfolino, pirrolidino, piperidino, tiofenilo, furanilo, piridinilo o -O-alquenilo C₂₋₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un agonista selectivo de hPPAR alfa/gamma.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que p es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que q es 0.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en el que p y q son 0.

6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 en el que R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R¹ y R² son los dos alquilo C₁₋₃.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R¹ y R² son los dos metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en el que R⁴ es H.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 en el que R³ es -alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que R³ es metilo o -OCH₃.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 en el que R³ es *orto* respecto al oxígeno representado.

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 en el que R³ es metilo.

14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 en el que R⁶ es alquilo C₁₋₆.

15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 en el que R⁶ está en la posición *para*.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

ácido 2-[(4-{[(5-{4-(1,1-dimetiletil)fenil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino}metil)-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ES 2 311 179 T3

- ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil}feniletil)oxi]propanoico;
- 5 ácido 2-{[4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-(2-propen-1-il)fenil}oxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-{[4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-propilfenil}oxi]-2-metilpropanoico;
- 10 ácido 2-{[4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-(metiloxi)fenil}oxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-{[4-{{{5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil]-2-(metiloxi)fenil}oxi]-2-metilpropanoico;
- 15 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- 20 ácido 2-metil-2-{[4-{{{1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil]-2-(metiloxi)fenil}oxi]propanoico;
- ácido 2-metil-2-{[4-{{{1-metil-3-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-(metiloxi)fenil}oxi]propanoico;
- 25 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;
- 30 ácido 2-{[4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-(metiloxi)fenil}oxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-[(4-{{{5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;
- 35 ácido 2-metil-2-{[4-{{{1-metil-5-[4-(2-metilpropil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil]-2-(metil-oxi)fenil}oxi]propanoico;
- 40 ácido 2-[(4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-etil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-[(4-{{{3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]-2-metilpropanoico;
- 45 ácido 2-[(4-{{{5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-5-[4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- 50 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-5-[4-(4-morfolinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- 55 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-5-[4-(1-piperidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- 60 ácido 2-({4-{{{5-[4-(bifenilil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il}carbonil}amino}metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico;
- 65 ácido 2-metil-2-[(2-metil-4-{{{1-metil-3-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il}carbonil)amino}metil}fenil)oxi]propanoico;
- ácido 2-({4-{{{3-[4-(bifenilil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}carbonil}amino}metil]-2-metilfenil}oxi)-2-metilpropanoico;

ES 2 311 179 T3

ácido 2-{4-[(5-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(3-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{2-cloro-4-[(5-(4-isobutilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-6-metilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(3-bifenil-3-il-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-5-(2'-metilbifenil-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}fenoxi}propanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(2-tienil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}feniloxi}propanoico;

ácido 2-{4-[(5-[4-(3-furanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-5-[4-(4-piridinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}feniloxi}propanoico;

ácido 2-{4-[(5-[4-(2-furanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-3-(2'-metilbifenil-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}fenoxi}propanoico;

ácido 2-{4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2,6-dimetilfenoxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(2-{4-[(5-(4-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}-2-cloro-6-metilfenoxi]-2-metilpropanoico};

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}feniloxi}propanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-5-[3-(1-piperidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}feniloxi}propanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-5-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)metil}feniloxi}propanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-3-(3-piperidin-1-ilfenil)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}fenoxi}propanoico;

ácido 2-{4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acetil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)acetil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[(1-metil-3-[4-(1-piperidinil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}feniloxi}propanoico;

ácido 2-{4-[(3-{4-(1,1-dimetiletil)fenil}metil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-{4-[(3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)metil}-2-metilfeniloxi}-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

clorhidrato del ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-metil-[(2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico;

ácido 2-metil-2-[[2-metil-4-[[[1-metil-3-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico;

ácido 2-metil-2-[[2-metil-4-[[[1-metil-5-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico;

ácido 2-metil-2-[[2-metil-4-[[[1-metil-5-[4-(2-propen-1-iloxi)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]propanoico;

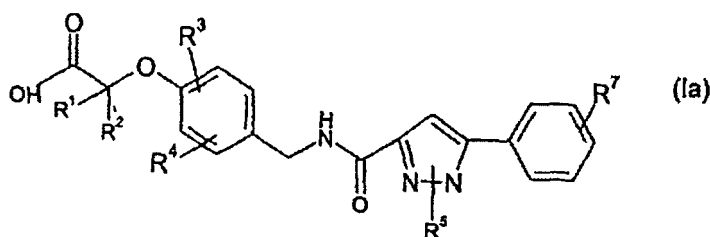
ácido 2-[(4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]fenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(fenilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico;

ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 que es ácido 2-[(4-[[[5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil]amino]metil]-2-metilfenil)oxi]-2-metilpropanoico.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (la) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que

R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₃;

ES 2 311 179 T3

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, alquienilo C₂₋₆, CF₃,

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o CF₃,

5 R⁷ es alquilo C₁₋₆.

19. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-18 para uso en terapia.

10 20. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-18 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por hPPAR.

15 21. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-18 para uso en el tratamiento de dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, anorexia bulimia y anorexia nervosa.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-18.

20 23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por hPPAR.

25 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24 en el que la enfermedad o afección mediada por hPPAR es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, anorexia bulimia y anorexia nervosa.

30

35

40

45

50

55

60

65