



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 894**

51 Int. Cl.:

C07D 231/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03714961 .4**

96 Fecha de presentación : **17.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1487802**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54 Título: **Derivados de 2,3-diaril-pirazolidina como inhibidores de la enzima que degrada la neurotensina.**

30 Prioridad: **18.03.2002 EP 02076482**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

73 Titular/es: **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.**
C.J. Van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, NL

72 Inventor/es: **Feenstra, Roelof, W.;**
Lange, Josephus, H., M.;
Pras-Raves, Maria, L.;
Kruse, Cornelis, G.;
Van Stuivenberg, Herman, H.;
Tuinstra, Tinka y
Keizer, Hiskias, G.

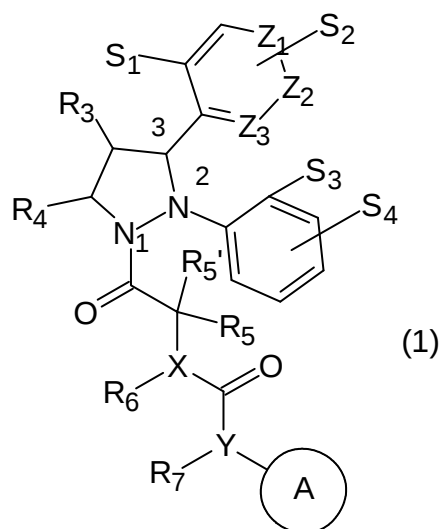
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

DESCRIPCION

- Los compuestos (*derivados de 1-naftilpirazol-3-carboxamida sustituidos*) que actúan directamente sobre los receptores de neurotensina han sido descritos por Sanofi en la patente EP 0 647 629; los compuestos (*derivados de pirrolidina sustituidos*) capaces de inhibir una variedad de neuropéptidos han sido descritos por Hoechst en la patente US 4,912,127. Estos compuestos son inhibidores de la prolil endopeptidasa (EC 3.4.21.26), una enzima que se sabe que inhibe neuropéptidos tales como la sustancia P, neurotensina, LHRH, TRH, vasopresina y angiotensina II (Life Sci., 33, 2149, 1983).
- 10 La invención se refiere a un grupo de derivados de 2,3-diaril-pirazolidina que tienen actividad inhibidora sobre enzimas que degradan el neuropéptido neurotensina.

Se ha encontrado que los compuestos que tienen la fórmula (I)



- 15 en donde,

- S₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi (1-3C);
- S₂ es hidrógeno o halógeno
- S₃ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi (1-3C);

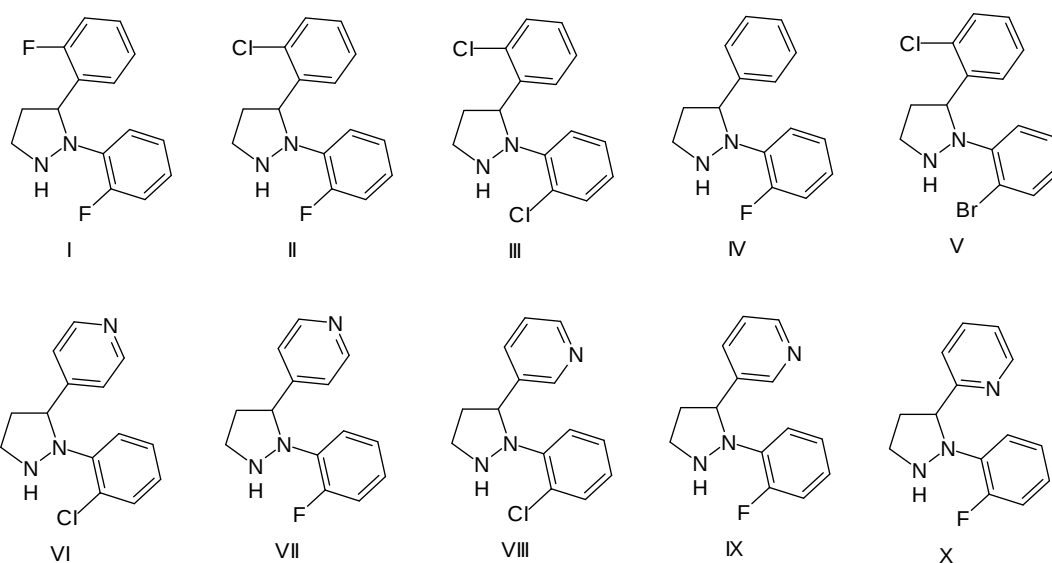
- S₄ es hidrógeno, halógeno o alquilo (1-6C) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (1-3C), amino, mono- o dialquilamino que tiene 1-3 átomos de C en el, o los grupos alquilo, SH, o S-alquilo (1-3C),
 - X representa nitrógeno o carbono;
 - 5 - Y representa nitrógeno u oxígeno cuando X es nitrógeno, o Y es nitrógeno cuando X es carbono;
 - R₃ y R₄ independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo (1-3C);
 - R₅ es hidrógeno o alquilo (1-6C); que puede estar sustituido con halógeno, CN, CF₃, hidroxilo, alcoxi (1-3C), sulfonilalquilo (1-3C), amino, mono- o dialquilamino que tiene 1-3
 - 10 átomos de C en el, o los grupos alquilo cuando X es carbono o nitrógeno, o R₅ representa alcoxi (1-6C), SH o S-alquilo (1-3C) cuando X es carbono;
 - R'₅ es hidrógeno o alquilo (1-3C);
 - R₆ es hidrógeno, o alquilo (1-3C);
 - R₇ es hidrógeno o alquilo (1-3C);
 - 15 - R₅ y R₆ juntos o R'₅ y R₆ juntos pueden formar un grupo cíclico provisto de 3 a 7 miembros que puede estar sustituido con alquilo inferior, halógeno, CN y CF₃, y R₅ + R'₅ juntos pueden formar un anillo provisto de 3 a 7 miembros, y
 - Z₁, Z₂ y Z₃ representan carbono, o Z₁ es nitrógeno y Z₂ y Z₃ son carbono, o Z₁ y Z₃ son carbono y Z₂ es nitrógeno, o Z₁ y Z₂ son carbono y Z₃ es nitrógeno,
 - 20 - A es un sistema poli-cicloalquilo que consiste de anillos de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con halógeno, CF₃, alquilo o alcoxi (1-3C), CN, OH o SH;
- y sales de los mismos que tienen actividad inhibidora de la enzima de degradación de neurotensina.
- Más particularmente los compuestos inhiben las enzimas, thimet oligopeptidasa EC
- 25 3.4.24.15 y Neurolisina EC 3.4.24.16 que rompen el neuropéptido neurotensina.

Debido a la inhibición de la actividad de degradación de neurotensina de estas enzimas los niveles de neurotensina endógena se incrementaran, provocando efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades en donde los niveles de neurotensina están perturbados.

Los compuestos de acuerdo a la invención son activos en la inhibición de las enzimas anteriormente mencionadas en la escala de 5.0-8.0 (valores pIC_{50}), cuando son analizados de acuerdo a los métodos descritos en Biochem. J. 280, 421-426, y Eur. J. Biochem. 202, 269-276.

- 5 Los compuestos de acuerdo a la invención se pueden usar para el tratamiento de afecciones y enfermedades provocadas por disturbios de la transmisión mediada por neurotensina, tal como disturbios periféricos similares a la regulación de la presión sanguínea y vaciado gástrico, disturbios neurológicos similares a la enfermedad de Parkinson, disturbios del sistema nervioso central (CNS) similares a la ansiedad,
- 10 depresión y psicosis y otros trastornos de psicosis.

Los compuestos que tienen la fórmula (1) se pueden obtener de acuerdo con al menos uno de los siguientes cuatro métodos A, B, C y D. Los compuestos de inicio de estos cuatro métodos son 2,3-diaril-pirazolidinas sustituidas que tienen una de las estructuras indicadas en la Figura 1:



15

Figura 1

La parte R_7 -Y-A de los compuestos que tienen la fórmula (1) pueden tener las estructuras de los grupos indicados en la Figura 2:

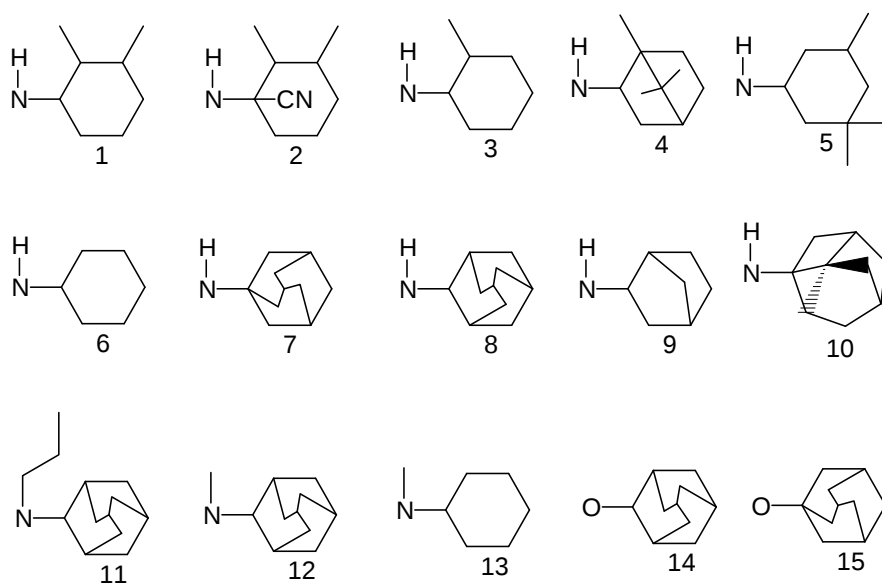
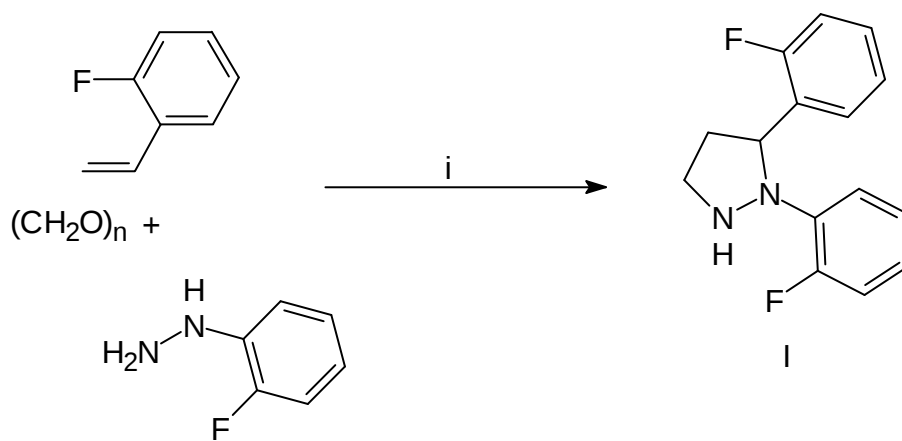


Figura 2

Los derivados de pirazolidina de inicio de la Figura 1 se pueden obtener de acuerdo al método del Esquema 1:



5

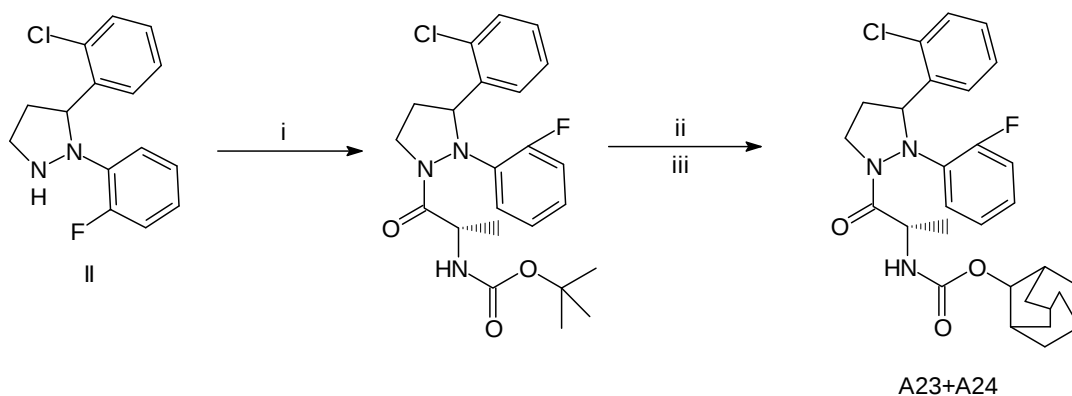
Esquema 1

como se pone en claro en el ejemplo 5.

Método A

Los compuestos que mencionan los compuestos mostrados en el cuadro A, se pueden sintetizar de acuerdo a la síntesis del compuesto **A23/A24**. Después de la etapa i, dos diastereómeros se desarrollan los anterior, después de la etapa iii han sido realizados, se pueden separar por cromatografía de columna en diastereómeros **A23** y **A24**

5 enantioméricamente puros, véase esquema A.1.

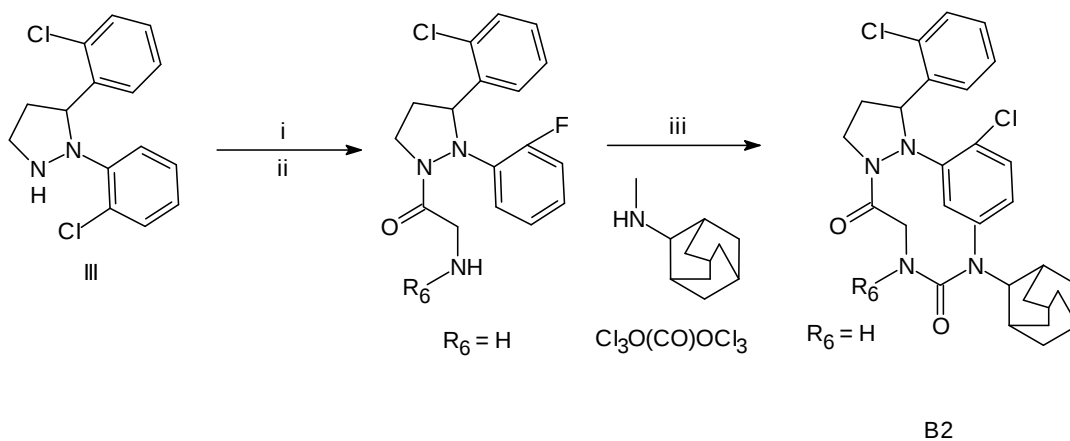


Esquema A.1

Método B:

Los compuestos mencionados en el cuadro B se pueden obtener de acuerdo a la síntesis

10 indicada en el esquema B.1.

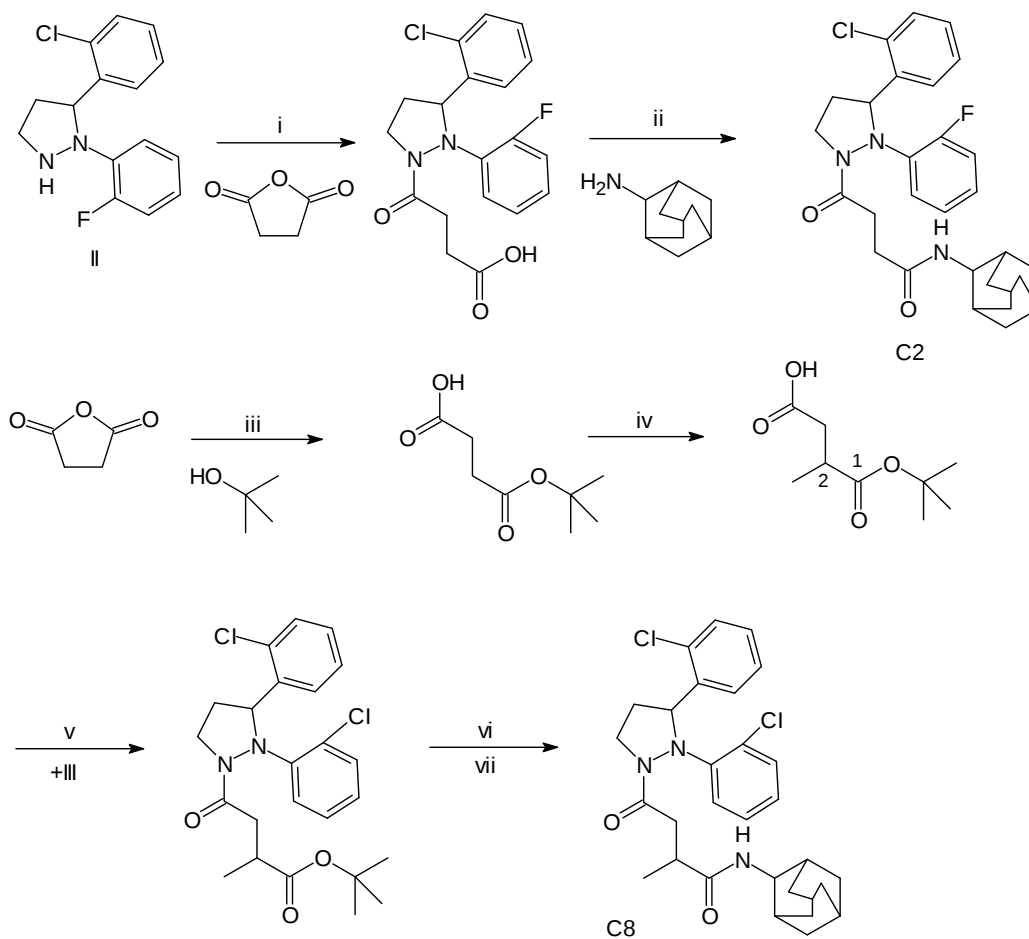


Esquema B.1

La etapa i y ii de reacción del esquema B.1 son idénticas a los procedimientos descritos en el esquema A.1, etapa i y etapa ii, respectivamente.

5 Método C:

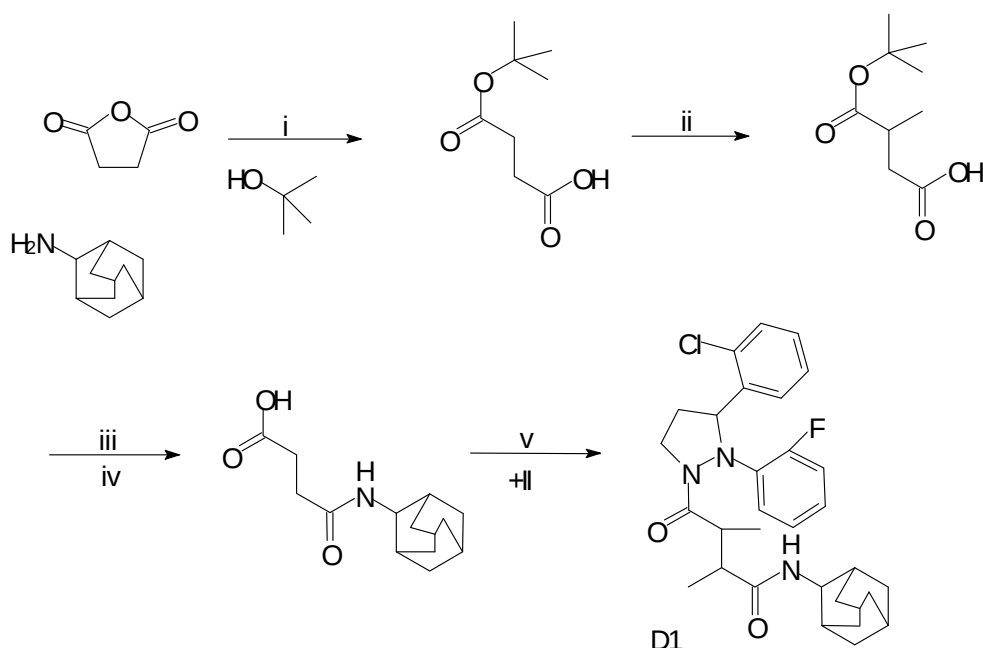
Los compuestos mencionados en el cuadro C se pueden preparar de acuerdo a la síntesis de los compuestos **C2** y **C8** como se representan en el esquema C.1:



Esquema C.1

10 Método D:

Los compuestos mencionados en el cuadro D se pueden obtener de acuerdo a la síntesis del compuesto D1 como se indica en el esquema D.1:



Esquema D.1

Las etapas i e ii de reacción del esquema D.1 son idénticas al procedimiento descrito las etapas iii y iv de reacción del esquema C.1, respectivamente.

- 5 La preparación de los compuestos que tienen la fórmula (1) y de un número de intermediarios de acuerdo a los métodos A-D, ahora se describirán con detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Etapas i (esquema A.1):

- 10 A 50 ml agitados de acetonitrilo seco a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden: 4 g (14.5 mmoles) de II, 2.7 g (14.3 mmoles) de N-Boc-L-Alanina y 3.8 g (18.4 mmoles) de DCC (diciclohexilcarbodiimida). Un precipitado es formado directamente. La agitación continua durante una noche. La cromatografía de capa fina de la mezcla de reacción despliega una mancha doble similar a un 8 que contiene los dos diastereómeros posibles. El precipitado es removido por filtración. Al filtrado se añaden
- 15 cerca de 20 g de sílice y se concentra en vacío. El polvo resultante es colocado en la parte superior de la columna seca (SiO₂) después de lo cual, se realiza la elución:

(eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). La parte de la columna que contiene los dos diastereómeros es recolectada y tomada en MeOH. Esta última suspensión es filtrada, el residuo es lavado una vez más con MeOH. Las fracciones de MeOH combinadas se concentran en vacío y el residuo resultante es tomado en CH_2Cl_2 después de lo cual se
5 seca con MgSO_4 . La remoción del agente de secado por filtración y el solvente por evaporación en vacío, ca. 5 g (80%) de producto crudo, es aislado.

Etapas ii (esquema A.1)

Mientras se agita, los 5 g (ca. 10 mmoles) resultantes de la etapa i, se disuelven en 100 ml de una solución que consta de ácido trifluoroacético/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 70/25/5. La agitación
10 continua durante 2 horas. Posteriormente la mezcla de reacción es concentrada en vacío, el residuo resultante es tomado en CH_2Cl_2 . Esta última solución es tratada con solución saturada de K_2CO_3 (ac) y lavada con agua y salmuera y eventualmente secada con MgSO_4 .

Después de la remoción del agente de secado por filtración y el solvente mediante
15 evaporación en vacío, 4 g (ca. 100%) de la amina cruda se aíslan.

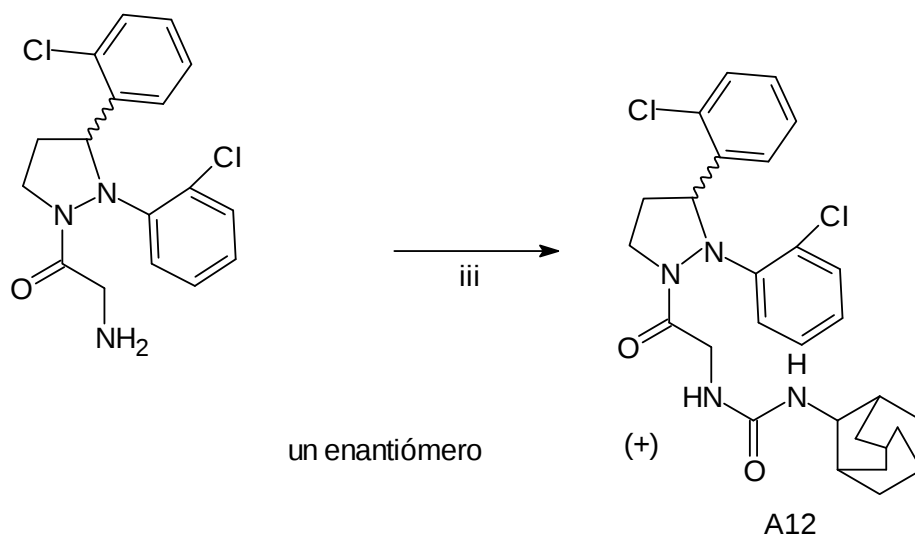
Etapas iii (esquema A.1)

A temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, 0.50 g (1.44 mmoles) de la amina cruda de la etapa ii es suspendida en 10 ml de acetonitrilo mientras se agita. Posteriormente, 0.26 g (1.44 mmoles) de isocianato de 2-adamantilo, se añaden. La
20 reacción continua durante 2 horas. A la mezcla de reacción cerca de 2 g de sílice se añaden y concentran en vacío. El polvo resultante es colocado en la parte superior de una columna seca (SiO_2) después de lo cual, la elución es realizada (eluyente: EtOAc/éter de petróleo 1/1). Las partes de la columna que contiene los diastereómeros son recolectadas en forma separada, y tomadas en MeOH. Las dos suspensiones resultantes son filtradas
25 en forma separada, cada uno de los dos residuos es lavado con MeOH una vez. Para cada diastereómero las fracciones MeOH correspondientes son combinadas y concentradas en vacío después de lo cual cada residuo es tomado en CH_2Cl_2 después de esto las dos soluciones son secadas en MgSO_4 . Después de retirar el agente de secado y el solvente por vacío, dos sólidos, cada uno conteniendo un diastereómero, se obtienen:

0.16 g de A23 (21%), punto de fusión 140-3°C, y 0.22 g de A24 (29%) punto de fusión 145-8°C.

Nota

- 5 El compuesto **A12** ha sido preparado enantioméricamente puro. El intermediario después de la etapa ii (esquema A.1) es separado en sus enantiómeros después de lo cual la etapa iii (esquema A.2) se realiza. El enantiómero (+)- de **A12** es el eutómero.



Esquema A.2

- 10 La separación en los enantiómeros del intermediario después de la etapa ii (esquema A.1), se realiza al usar una columna Chiralcel CD (25 x 5 cm², 20 μ, eluyente: hexano/etanol 4/1).

Los compuestos de la Tabla A se han preparado de la misma manera:

Tabla A

R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , S ₂ , S ₄ = H						
X, Y = N						
	Compuesto	Pirazolidina	R ₅	R ₅ '	YR ₇ A	Observación
5	A1	I	H	H	1	Véase ap. 1
	A2	II	H	H	1	Véase ap. 2
	A3	II	H	H	2	Véase ap. 3
	A4	III	H	H	3	153-5
	A5	III	H	H	4	>220
10	A6	II	H	H	5	185-8
	A7	II	H	H	4	120-5
	A8	II	H	H	6	130-3
	A9	III	H	H	6	195-8
	A10	IV	H	H	7	241-2
15	A11	III	H	H	7	>280
	A12	III	H	H	8	[α] _D +94
	A13	II	H	H	8	135-40
	A14	II	H	H	9	105-10
	A15	III	H	H	8	168-71
20	A16	I	H	H	7	208-210
	A17	II	H	H	7	115-120
	A18	V	H	H	7	Véase ap. 4
	A19	I	H	H	8	140-5
	A20	III	Me	H	8	diastereomero
	A21	III	Me	H	8	125-145
	A22	I	H	H	10	132-150
	A23	II	Me	H	8	Véase ap. 5
	A24	II	Me	H	8	diasteréomero
	A25	II	Et	H	8	140-3
	A26	II	Et	H	8	145-8
	A27	II	nBut	H	8	diasteréomero
	A28	II	iBut	H	8	145-8
	A29	II	H	H	10	155-8
	A30	VI	H	H	8	122-5
	A31	X	H	H	8	122-5
	A32	VIII	H	H	8	Véase ap. 6
	A33	II	nPr	H	8	221-3
						208-210
						145-165
						110-130

EJEMPLO 2Etapa iii (esquema B.1):

0.20 g (0.67 mmoles) de trifosgéno se disuelven en 10 ml de diclorometano seco. A esta
 5 última reacción una solución de 0.70 g (2.0 mmoles) del derivado de pirazolidina y 0.42 ml
 (2.4 mmoles) de di-isopropiletilamina se añaden en un periodo de 45 minutos. La mezcla
 de reacción se agita continuamente. Posteriormente, una solución que contiene 0.33 g
 (2.0 mmoles) de metil-2-adamantil amina y 0.42 ml (2.4 mmoles) de di-isopropiletilamina
 en 5 ml de diclorometano seco, se añaden a la mezcla de reacción en 5 minutos. La
 10 mezcla de reacción se deja reaccionar durante una noche después de lo cual el solvente
 es evaporado en vacío. El residuo es tomado en acetato de etilo y esta última solución es
 tratada con NaHCO₃ acuoso, al 5% y salmuera, respectivamente. La capa orgánica es
 separada y secada en MgSO₄. La filtración del agente de secado y la remoción del
 solvente en vacío, producen un aceite que es sometido a cromatografía de columna
 15 instantánea (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1). La recolección del producto que
 contiene fracciones y la remoción posterior del eluyente en vacío proporcionan un aceite
 que cristaliza durante la agitación en di-isopropiléter. La filtración y el secado en el aire
 proporcionan 0.69 g (64%) del sólido B2 (p.f: 184-6°C).

Nota: metil-2-adamantil amina aplicada, fácilmente se puede preparar a través de
 20 procedimientos de aminación reductiva estándar iniciando con 2-adamantanon y
 clorhidrato de metilamina mientras se usa NaBH(Oac)₃ como el agente reductivo.

Los compuestos de la Tabla B se han preparado de la siguiente manera:

Tabla B

5	R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , S ₂ , S ₄ = H						
	Compuesto	Pirazolidina	X	Y	R ₆	R ₇	YR ₇ A
	B1	III	N	N	H	nPr	11
	B2	III	N	N	H	Me	12
	B3	III	N	N	Me	H	4
	B4	III	N	N	H	Me	13
	B5	III	N	O	H		14
	B6	II	N	O	H		15
	B7	II	N	O	H		14
	B8	I	N	O	H		14
10	B9	I	N	O	H		15

Nota: El intermediario que se necesita después de la etapa ii (esquema **B.1**) en el caso de **B3** (R₆ = Me), se puede preparar en forma análoga a las etapas i y ii en el esquema A.1.

EJEMPLO 3**Etapas i (esquema C.1)**

- 15 16 g (160 mmoles) de anhídrido succínico se disuelve en dietiléter. Posteriormente, 44 g (160 mmoles) de II disueltos en dietiléter se añaden gota a gota a la solución de anhídrido succínico, agitada. Después de que ha terminado la adición, la mezcla de reacción se lleva a la temperatura de reflujo que continua durante toda una noche. Se forma un precipitado que es filtrado, el residuo es lavado dos veces con dietiléter. Se realiza el
- 20 secado en el aire, produciendo 45.6 g (75%) del intermediario deseado.

Etapas ii (esquema C.1)

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, 4.5 g (12 mmoles) del intermediario de la etapa i y 7.9 g de (61 mmoles, 5.1 eq.) de diisopropiltilamina, se disuelven en 50 ml de CH₂Cl₂ seco, la solución agitada resultante se lleva a 4° C. Posteriormente, 0.90 g (7.0 mmoles) de 1-
- 25 hidrox-7-aza-benzotriazol y 4.20 g (15 mmoles) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, se añaden. Después 2.19 g (15 mmoles) de 2-amino-adamantano se

añaden a la mezcla de reacción que se deja reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente.

A la mezcla de reacción cerca de 4 g de sílice se añaden y se concentra en vacío. El polvo resultante se coloca en la parte superior de una columna seca (SiO_2) después de esto se realiza la elución (eluyente: EtOAc/éter de petróleo 1/1). La parte de la columna que contiene el producto es recolectada, y tomada en MeOH. La suspensión resultante es filtrada y el residuo es lavado con MeOH una vez. Las fracciones de MeOH son combinadas y concentradas en vacío después de esto el residuo es tomado en CH_2Cl_2 y la solución resultante es secada en MgSO_4 . Después de la remoción del agente de secado y el solvente en vacío, se obtiene un sólido: 2.0 g de C2 (32%), punto de fusión 192-5° C.

Etapas iii (esquema C.1)

Mientras se agita y se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, 6.0 g (60 mmoles) de anhídrido succínico se suspenden en 35 ml de tolueno. Posteriormente, 2.07 g (18 mmoles) de N-hidroxi-succinimida, 0.73 g (6 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina, 13.3 g (18 mmoles) de terc-butanol seco y 1.82 g (18 mmoles) de trietilamina, se añaden. La mezcla de reacción se lleva a temperatura de reflujo y se deja reaccionar durante una noche. La mezcla de reacción es enfriada, después se añade EtOAc. La solución resultante es tratada respectivamente con ácido cítrico al 10% (acuoso) y salmuera, después de lo cual la fracción orgánica es secada en MgSO_4 . La remoción del agente de secado y el solvente por evaporación en vacío, producen un aceite color café. La cristalización a partir de dietiléter/hexano proporciona 4.4 g (42%) del monoéster deseado.

Etapas iv (esquema C.1)

Esta reacción se realiza de acuerdo al procedimiento descrito en Synthesis (2000) p1369-71. El éster monoterc-butílico del ácido succínico es metilado en la posición 2 a través de la reacción con diisopropilamida de litio y yoduro de metilo en tetrahidrofurano a -78° C. El rendimiento aislado del éster monoterc-butílico del ácido 2-metil-succínico llega al 60%.

Etapas v (esquema C.1)

Mientras se agitan, 1.8 g (9.8 mmoles) de éter monoterc-butílico del ácido 2-metilsuccínico (etapa iv) se disuelven en 45 ml de CH_2Cl_2 seco después de esto la solución se lleva a 4° C. A esta última solución, 0.9 g (6.4 mmoles) de 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol y 4.0 g (15 mmoles) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, se añaden. La

5 adición posterior de III 4.1 g (14 mmoles) no proporciona un incremento en la temperatura, la reacción se deja seguir durante una noche a temperatura ambiente. Ca. 3 g de gel de sílice (SiO_2) se añaden a la mezcla de reacción para después concentrar a vacío. El polvo resultante se coloca en la parte superior de una columna seca (SiO_2) después de lo cual la elución es realizada (eluyente: EtOAc/éter de petróleo 1/4). La parte de la columna que

10 contiene el producto es recolectada y tomada en MeOH. Esta última suspensión es filtrada, el residuo es lavado una vez más con MeOH. Las fracciones de MeOH combinadas son concentradas en vacío y el residuo resultante tomado en CH_2Cl_2 después de lo cual es secado en MgSO_4 . En la remoción del agente de secado por filtración y del solvente por evaporación en vacío, 3 g (66%) del intermediario deseado

15 son aislados.

Etapas vi (esquema C.1)

La hidrólisis del éster terc-butílico del intermediario de la etapa v se realiza como sigue; 3 g (6.4 mmoles) del éster terc-butílico se disuelven en 30 ml de CH_2Cl_2 seco después de esto 10 ml de ácido trifluoroacético se añaden gota a gota. Después de dos horas la

20 reacción termina, la mezcla de reacción es concentrada en vacío después de lo cual el residuo se disuelve en un poco de dietil éter, se coloca en la parte superior de una columna corta (SiO_2 seco) y se eluye con dietil éter. El producto que contiene el eluato se concentra en vacío, el residuo es agitado durante una noche en éter de petróleo. Los cristales son recolectados por filtración, después del secado en aire, 2.1 g (80%) se

25 obtienen del intermediario deseado.

Etapas vii (esquema C.1)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 2.17 g (5.3 mmoles) del intermediario de la etapa vi y 4.7 ml (27 mmoles, 5.1 eq.) de diisopropiletilamina se disuelven en 25 ml de CH_2Cl_2 seco, la solución agitada resultante se lleva a 4° C. Posteriormente, 0.42 g (3.1 mmoles) de 1-

30 hidroxi-7-aza-benzotriazol y 1.85 g (6.6 mmoles) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-

dimetilimidazolinio, se añaden. Después se añaden 1.0 g (6.6 mmoles) de 2-amino-adamantano a la mezcla de reacción que se deja reaccionar durante una hora a temperatura ambiente.

A la mezcla de reacción cerca de 4 g de sílice se añaden y se concentran en vacío. El polvo resultante se coloca en la parte superior de una columna seca (SiO_2) después de esto se realiza la elución (eluyente: EtOAc/éter de petróleo $\frac{1}{2}$). Las partes de la columna que contienen los racematos diasteréomícos son recolectadas en forma separada, y tomadas en MeOH. Las dos suspensiones resultantes son separadas por filtración, cada una de los dos residuos es lavado con MeOH una vez. Para cada racemato diasteréomíco, las fracciones de MeOH correspondientes se combinan y concentran en vacío, después de lo cual cada residuo es tomado en CH_2Cl_2 después de esto las soluciones son secadas en MgSO_4 . Después de la remoción del agente de secado y el solvente en vacío, los dos sólidos, cada uno conteniendo uno de los posibles racematos diasteréomícos, se obtiene: 1.08 g de C8 (37%), el racemato activo, punto de fusión 238-40° C, y 1.09 g (37%) del otro, un racemato farmacológicamente inactivo (37%) con punto de fusión 125-30° C. (no se encuentra en el cuadro C).

Los compuestos del cuadro C se han obtenido de una forma similar:

Tabla C

20	$R_3, R_4, R_5, R_5', S_2, S_4 = \text{H}$					
	$X = \text{C}, Y = \text{N}$					
	Compuesto	pirazolidina	R_6	R_7	YR_7A	Punto de fusión
	C1	III	H	H	8	210-2
	C2	II	H	H	8	90-4
	C3	II	H	H	7	230-2
	C4	I	H	H	8	160-4
	C5	I	H	H	7	198-202
	C6	VII	H	H	7	208-210
	C7	VII	H	H	8	215-7
25	C8	III	Me	H	8	238-240
	C9	IX	H	H	8	147-150

EJEMPLO 4

Etapla iii (esquema D.1)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 0.92 g (4.9 mmoles) del intermediario de la etapa ii y 4.4 ml (25 mmoles, 5.1 eq.) de diisopropietilamina se disuelven en 15 ml de CH_2Cl_2 seco, la solución agitada resultante se lleva a 4° C. Posteriormente 0.45 g (3.3 mmoles) de 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol y 2.1 g (7.5 mmoles) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, se añaden. Después, 1.08 g (7.2 mmoles) de 2-amino-adamantano se añaden a la mezcla de reacción que se deja reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se usa para la siguiente etapa iv.

10 Etapla iv (esquema D. 1):

A una mezcla de reacción agitada de la etapa iii, 45 ml de CH_2Cl_2 seco se añaden, y 11 ml (143 mmoles) de ácido trifluoroacético también. La agitación continua durante 24 horas. La mezcla de reacción es concentrada en vacío después de esto el residuo es disuelto en un poco de dietil éter, se coloca en la parte superior de una columna corta (SiO_2 seco) y se eluye con dietil éter. El producto que contiene el eluato es concentrado en vacío, produciendo 0.87 g (67%, 2 etapas) del intermediario de ácido deseado.

Etapla v (esquema D. 1):

Mientras se agita, 0.87 g (3.28 mmoles) de monoamida del ácido metil-succínico (etapa iv) se disuelve en 15 ml de CH_2Cl_2 seco, después de esto la solución se lleva a 4°C. A esta última solución, 0.3 g (2.2 mmoles) de 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol, y 1.40 g (5.0 mmoles) de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, se añaden. La adición posterior de 1.33 g (4.80 mmoles) no proporciona un incremento en la temperatura, la reacción se deja proceder durante la noche a temperatura ambiente. Ca. 3 g de gel de sílice (SiO_2) se añaden a la mezcla de reacción después de esto se concentra en vacío. El polvo resultante se coloca en la parte superior de una columna seca (SiO_2) y después de esto se realiza la elución (eluyente: EtOAc/éter de petróleo 1/1).

Las partes de la columna que contienen los racematos diastereoméricos son recolectados en forma separada, y tomados en MeOH. Las dos suspensiones resultantes son filtradas en forma separada, cada uno de los dos residuos es lavado con MeOH una vez. Para

- cada racemato diastereomérico, las fracciones MeOH correspondientes son combinadas y concentradas en vacío después de lo cual cada residuo es tomado en CH_2Cl_2 después de esto las dos soluciones son secadas en MgSO_4 . Después de la remoción del agente de secado y el solvente en vacío, los dos sólidos cada uno conteniendo uno de los posibles
- 5 racematos diastereoméricos, se obtienen: 0.31 g (18%) del racemato inactivo (que no se encuentra en el cuadro D), comportamiento de fusión: temperatura de fusión 90-5°C, solidifica a 130°C, y se vuelve a fundir a 160-5°C, y 0.40 g (23%) del racemato de activo D1, comportamiento de fusión: temperatura de fusión 80-2°C, solidifica a 100°C, se vuelve a fundir a 125-8°C.
- 10 Los compuestos indicados en el cuadro D se han preparado de una manera similar:

Tabla D

$R_3, R_4, R_5', S_2, S_4 = \text{H}$						
$\text{X}=\text{C}, \text{Y}=\text{N}$						
compuesto	pirazolidina	R_5	R_6	YR_7A	observación	Punto de fusión
D1	II	Me	H	8	Diastereómeros	80-2/125-8
D2	II	nBut	H	8		80-1/150-5
D3	II	nBut	H	8		210-2
D4	II	iBut	H	8	Diastereómeros	155-8
D5	II	Et	H	8		90-2/125-8
D6	II	Et	H	8		90-2/155-7

EJEMPLO 5

- Las 2,3-diaril-pirazolidinas I a X usadas como materiales de inicio en los ejemplos
- 20 anteriores 1 a 4, se han preparado como sigue:

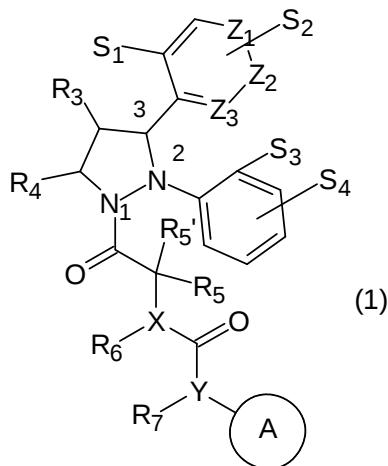
Etapa i (esquema 1)

- Una mezcla de 16.9 ml de ácido acético y 2.3 ml de agua son enfriados (hielo/agua) después de esto, 6.8 ml de ácido sulfúrico concentrado se añade en forma cuidadosa. A la solución enfriada, mientras se agita vigorosamente y se encuentra bajo una atmósfera
- 25 de nitrógeno, se añaden 13.3 g (82 mmoles) de 2-fluorofenil hidracina, en porciones. A esta última solución, una mezcla que consta de 10.0 g (82 mmoles) de 2-fluoroestireno y 2.46 g (82 mmoles) de paraformaldehído, se añade en porciones mientras se mantiene la

- temperatura abajo de 25°C. La reacción puede acumularse durante algún tiempo. La agitación vigorosa continua durante una noche a temperatura ambiente. Mientras se enfría, 50 ml de agua se añaden, después de tomar lugar la extracción con dietil éter (2x). El resto de la fracción acosa se hace básica con NaOH (ac) al 50% y posteriormente se
- 5 extrae con dietil éter (2x). La última fracción etérea es lavada con agua (3x) y salmuera (1x), y eventualmente secada con MgSO₄. La filtración del agente de secado y la remoción del solvente en vacío, produce 16 g (75%) de un aceite crudo con características de jarabe. El aceite no es purificado y debe almacenarse bajo una atmósfera de nitrógeno a -20°C para prevenir la oxidación del núcleo de pirrolidina.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)



en donde,

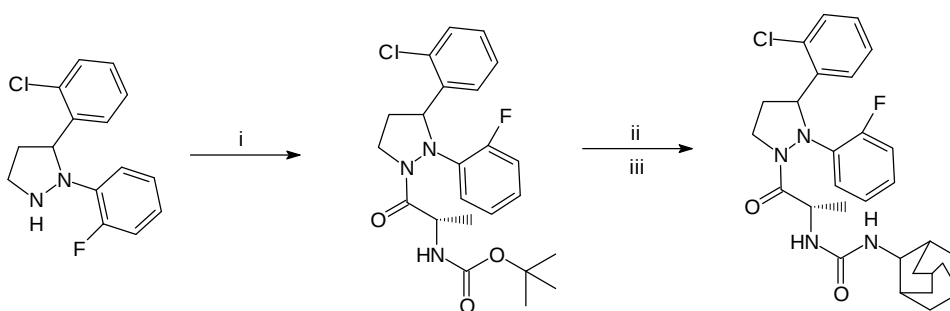
- 5 - S_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi (1-3C);
- S_2 es hidrógeno o halógeno
- S_3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi (1-3C);
- S_4 es hidrógeno, halógeno o alquilo (1-6C) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (1-3C), amino, mono- o dialquilamino que tiene 1-3 átomos de C en el, o los grupos
- 10 alquilo, SH, o S-alquilo (1-3C),
- X representa N o CH;
- Y representa N u O cuando X es N, o
- Y es N cuando X es CH, entendiéndose que cuando Y = O, R_7 no existe,
- R_3 y R_4 independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo (1-3C);
- 15 - R_5 es hidrógeno o alquilo (1-6C); que puede estar sustituido con halógeno, CN, CF_3 , hidroxilo, alcoxi (1-3C), sulfonilalquilo (1-3C), amino, mono- o dialquilamino que tiene 1-3 C en el, o los grupos alquilo o, adicionalmente, cuando X es CH, o R_5 puede representar también alcoxi (1-6C), SH o S-alquilo (1-3C),

- R₅ es hidrógeno o alquilo (1-3C);
- R₆ es hidrógeno, o alquilo (1-3C);
- R₇ es hidrógeno o alquilo (1-3C);
- R₅ y R₆ juntos o R₅ y R₆ juntos pueden formar un grupo cíclico provisto de 3 a 7 miembros que puede estar sustituido con alquilo (1-3C), halógeno, CN o CF₃, y R₅ + R₅ juntos pueden formar un anillo provisto de 3 a 7 miembros, y
- Z₁, Z₂ y Z₃ representan carbono, o Z₁ es nitrógeno y Z₂ y Z₃ son carbono, o Z₁ y Z₃ son carbono y Z₂ es nitrógeno, o Z₁ y Z₂ son carbono y Z₃ es nitrógeno,
- A es un sistema mono-, di-, tri- o tetracicloalquilo que consiste de anillos de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con halógeno, CF₃, alquilo o alcoxi (1-3C), CN, OH o SH;

y sales de los mismos farmacológicamente aceptables.

- 2.- Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se prepara de acuerdo con uno de los métodos ejemplificados en los siguientes esquemas:

a)

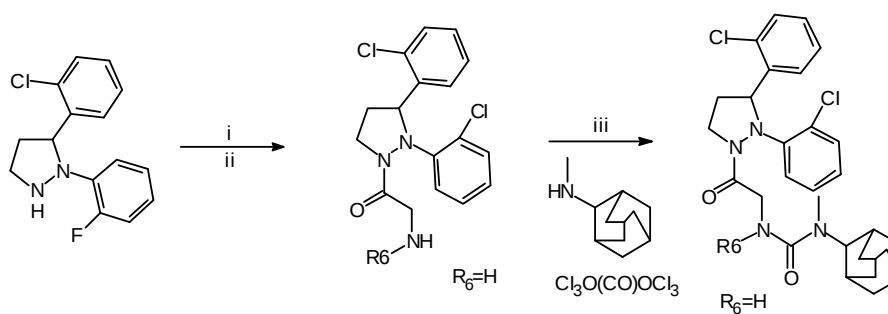


ESQUEMA A

síntesis en la que, después de la etapa i, se desarrollan dos diastereómeros que, después de que se ha realizado la etapa iii, se pueden separar por cromatografía de columna en

diastereómeros enantioméricamente puros usando una columna Chiralcel CD (25 x 5 cm², 20 μ, eluyente; hexano/etanol 4/1) en diastereómeros enantioméricamente puros;

b)

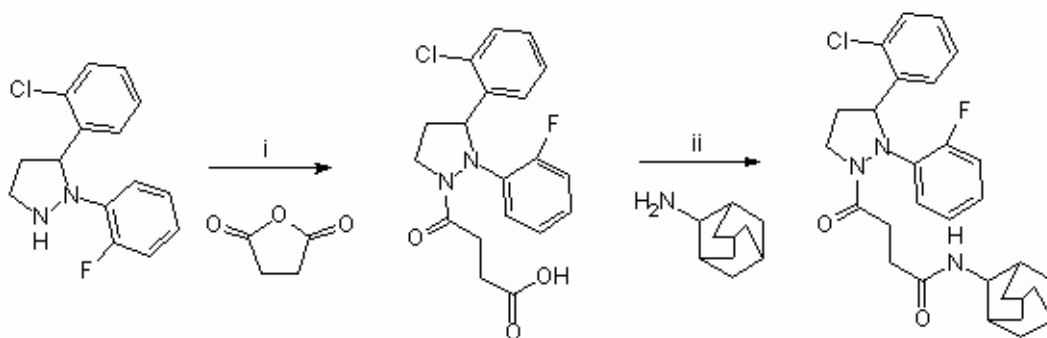


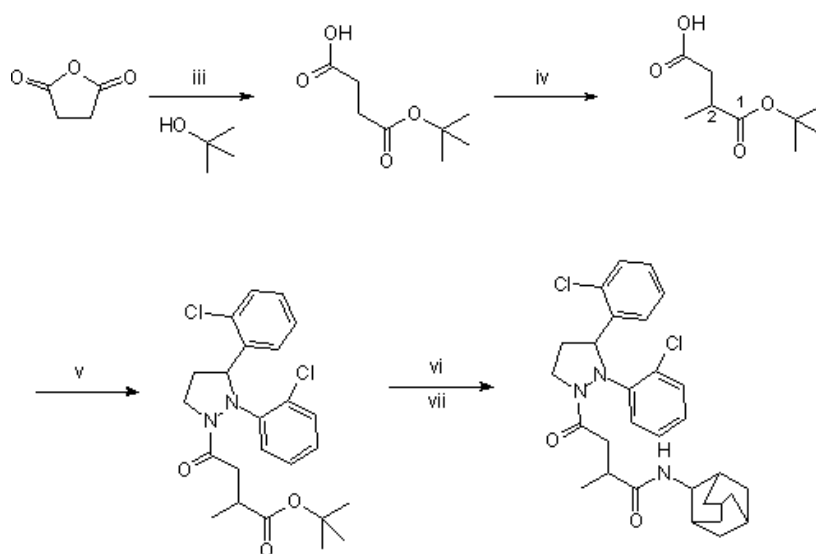
ESQUEMA B

5

síntesis en la que las etapas de reacción i y ii son idénticas a las del esquema A;

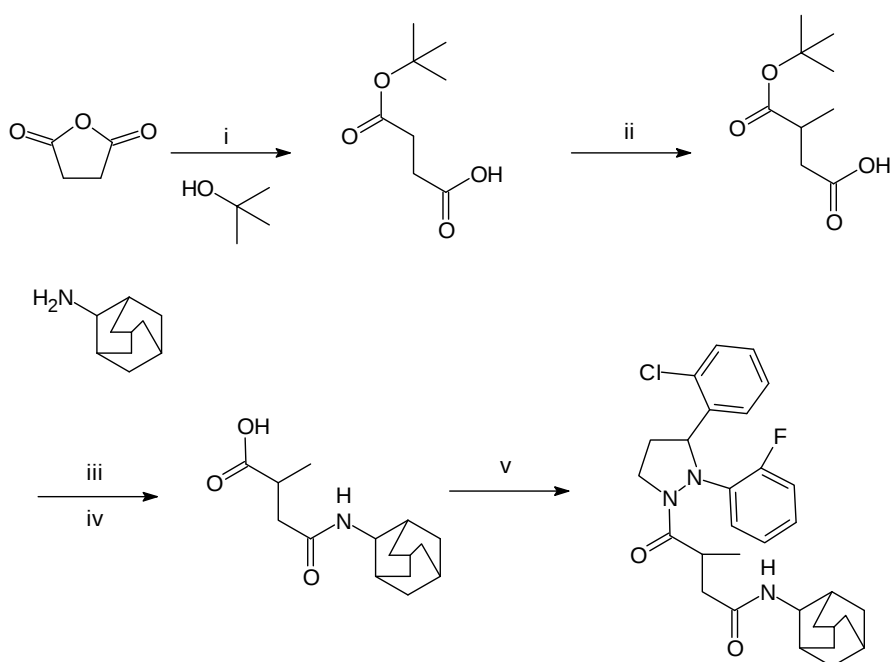
c)





ESQUEMA C

d)



ESQUEMA D

síntesis en la que las etapas de reacción i y ii son idénticas a las etapas iii y iv en el esquema C, respectivamente.

3.- Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

- 5 4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones y enfermedades causadas por alteraciones de la transmisión mediada por neurotensina.
5. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la psicosis.
- 10 6. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.
8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una
- 15 composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de la ansiedad.

