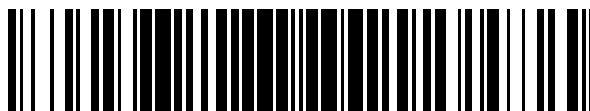


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 996**

51 Int. Cl.:

C07D 231/06 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 407/04** (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07820387 .4**

96 Fecha de presentación: **20.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2069310**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Derivados de sulfonilpirazolina-1-carboxamidina como antagonistas de 5-HT6**

30 Prioridad:
22.09.2006 US 846406 P
22.09.2006 EP 06121087
23.02.2007 US 902865 P
23.02.2007 EP 07102965

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2012

73 Titular/es:
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
C.J. VAN HOUTENLAAN 36
1381 CP WEESP, NL

72 Inventor/es:
IWEMA BAKKER, Wouter I.;
KEIZER, Hiskias G.;
NEUT, VAN DER, Martina A.W.;
KRUSE, Cornelis G.;
LOEVEZIJN, VAN, Arnold y
ZORGDRAGER, Jan

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

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).

ES 2 377 996 T3

DESCRIPCION

Derivados de sulfonilpirazolina-1-carboxamida como antagonistas de 5-HT₆

- 5 Esta invención se refiere a los sectores de química farmacéutica y orgánica y da a conocer derivados, compuestos intermedios, formulaciones y métodos de derivados de sulfonilpirazolinocarboxamida.

ANTECEDENTES TÉCNICOS

- 10 La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), un transmisor clave del sistema nervioso periférico y central, modula una amplia gama de funciones fisiológicas y patológicas mediadas a través de un número de familias de receptores denominadas 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. Si bien las funciones de los últimos tres se entienden menos que las de los otros, se acepta generalmente que compuestos que interfieren selectivamente con la transducción de señal mediada por 5-HT son blancos importantes para fármacos nuevos.

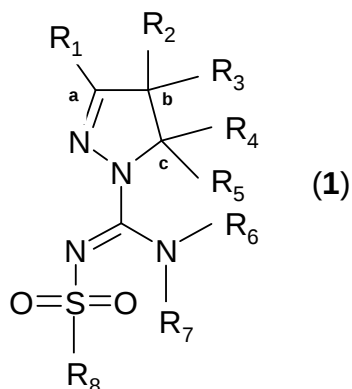
- 15 El receptor 5-HT₆ de rata fue clonado por dos grupos diferentes (*Ruat, 1993; Sebben, 1994*), y el humano, que comparte una identidad de secuencia de 89%, poco después (*Kohen, 1996*). Gran parte del interés reciente en el receptor 5-HT₆ se debe a que varios agentes psicotrópicos son antagonistas de alta afinidad del receptor 5-HT₆ humano (*Kohen, 1996; Roth, 1994*). Estos compuestos incluyen amitriptilina ($K_i=65$ nM) y los antipsicóticos atípicos clozapina ($K_i=9,5$ nM), olanzapina ($K_i=10$ nM) y quetiapina ($K_i=33$ nM). Ninguno de estos compuestos, sin embargo, es selectivo. Los primeros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₆ de los que se ha informado son Ro 04-6790 y Ro 63-0563. Su utilidad está limitada por su afinidad moderada ($K_i=50$ nM y 12 nM, respectivamente) y la farmacocinética pobre (*Sleight, 1998*). Con el desarrollo reciente de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT₆ Ro-04-6790 y SB-271046, se realizaron varios informes sobre la actividad de estos compuestos en modelos de función cognitiva. SB-271046 mejoró el rendimiento en el laberinto acuático de Morris (*Rogers, 1999*). Estos resultados son consistentes con el hallazgo de que la administración intracerebroventricular crónica de oligonucleótidos antisentido dirigidos hacia la secuencia receptora 5-HT₆ condujo a mejoras en algunas mediciones del rendimiento en el laberinto acuático de Morris (*Bentley, 1999^b*). Recientemente, se informó del efecto de los antagonistas de 5-HT₆ y los oligonucleótidos antisentido 5-HT₆ para reducir la ingestión de alimentos en ratas (*Bentley, 1997; Bentley, 1999^a; Woolley, 2001*). La obesidad es un estado caracterizado por un aumento del contenido de grasa corporal que resulta en un peso corporal excesivo por encima de las normas aceptadas. La obesidad es el trastorno nutricional más importante en el mundo occidental y representa un problema de salud mayor en todos los países industrializados. Este trastorno conduce a una mortalidad aumentada debido a incidencias incrementadas de enfermedades tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades digestivas, enfermedades respiratorias, cáncer y diabetes tipo 2.

- Los ligandos selectivos de 5-HT₆ se identificaron como potencialmente útiles en el tratamiento o la profilaxis de ciertos trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y/o esquizofrenia, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos emocionales, migraña, enfermedad de Alzheimer (aumento de la memoria cognitiva), declinación cognitiva relacionada con la edad, daño cognitivo suave, enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por crecimiento neuronal dañado, trastornos de sueño, trastornos alimenticios tales como anorexia y bulimia, trastornos de comida en exceso, ataques de pánico, acatisia, trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), supresión de abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas y dolor, y también trastornos asociados con trauma espinal y/o lesión de la cabeza tal como hidrocefalia. También se espera que ligandos selectivos de 5-HT₆ sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales tales como trastorno funcional del intestino y síndrome de intestino irritable y en el tratamiento o profilaxis de obesidad y diabetes tipo 2, para lograr una reducción del peso corporal y de la ganancia de peso corporal. La reducción del peso corporal y de la ganancia de peso corporal (por ejemplo tratando trastornos de peso corporal) se logra inter alia mediante la reducción de la ingestión de alimentos.

- El objeto de la presente invención fue proporcionar antagonistas potentes y selectivos de 5-HT₆ no relacionados químicamente con cualquiera de los antagonistas de 5-HT₆ conocidos, compuestos útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central (CNS).

DESCRIPCIÓN

- Sorprendentemente se encontró que ciertos derivados de sulfonilpirazolinocarboxamida son antagonistas del receptor 5-HT₆. La invención se refiere a un compuesto de fórmula general (1):



o un tautómero, estereoisómero, N-óxido o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, donde:

- R₁ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) no sustituido, un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno,

- R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) no sustituido, un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno, o

R₁ y R₂, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo cicloalquilo-C₅₋₈, o

R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo cicloalquilo-C₃₋₈, o

R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo heterocicloalquilo-C₅₋₈ no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes Y, escogidos entre (C₁₋₃) alquilo, trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, (C₁₋₃) alquilo, trifluorometoxi, y amino, o

- R₄ y R₅ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) no sustituido, un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado, cuyos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente o,

R₃ y R₄, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo cicloalquilo-C₃₋₈, o

R₃ y R₄, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo heterocicloalquilo-C₅₋₈ cuyos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente o

- R₆ y R₇ representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁₋₄), o un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno; o un grupo alcoxi(C₁₋₃), o un grupo dialquil(C₁₋₃)-amino-alquilo(C₁₋₃), o un grupo aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado, o un grupo cicloalquilo-C₅₋₈ o un grupo heterocicloalquilo-C₅₋₈ cuyos grupos cíclicos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente, con la condición de que está excluida N-(4,6-dimetil-2-pirimidinilo)-4,5-dihidro-N'-[(4-metilfenilo)sulfonilo]-5-fenilo-1 H-pirazol-1-carboximidamida, o R₆ y R₇, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo-C₅₋₈ no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente

- R₈ representa un grupo aromático o heteroaromático, monocíclico bicíclico fusionado, cuyos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido en lo anterior o R₈ representa un grupo -CR₉=CR₁₀ arilo en el que R₉ y R₁₀ representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo-(C₁₋₃) y en el que "arilo" comprende grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos fusionados, o R₈ representa un grupo -C≡C-arilo, en el que "arilo" tiene el significado mencionado anteriormente, un grupo piperidinilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente, o un grupo -NR₁₁R₁₂ en el que R₁₁ y R₁₂ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo-(C₁₋₃) no sustituido o un grupo fenilo o bencilo, cuyos grupos fenilo o bencilo son no sustituido o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente.

La invención se refiere a racematos, mezclas de diastereómeros, así como a los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (1). La invención también se refiere al isómero E, isómero Z y mezclas E/Z de los compuestos de fórmula (1).

La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula general (1) o un tautómero, estereoisómero, N-óxido o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, donde:

- R₁ representa hidrógeno o R₁ y R₂, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo ciclohexilo,

- R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₃), o R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo,

5 - R₄ y R₅ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₃), o R₃ y R₄, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo cicloalquilo-C₃₋₈,

- R₆ y R₇ representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁₋₃), o un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno; o un grupo metoxi, o un grupo ciclohexilo, o un grupo 4-piperidinilo,

10

- R₈ tiene los mismos significados indicados anteriormente.

La invención se refiere aún más particularmente a compuestos de fórmula general (1) o un tautómero, estereoisómero, N-óxido o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, donde: R₁, R₄, R₅ y R₆ representan hidrógeno, R₂ y R₃ representan independientemente un grupo alquilo(C₁₋₃), o R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forma un anillo ciclopentilo o ciclohexilo, R₇ representa un grupo alquilo(C₁₋₃), R₈ tiene los significados indicados anteriormente.

15

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) donde uno o ambos de los dos átomos de carbono potencialmente asimétricos en el anillo de pirazolina son el enantiómero levorrotatorio o dextrorrotatorio.

20

Los compuestos de la invención de fórmula (1), así como las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, tienen actividad antagonista del receptor 5-HT₆. Son útiles para tratar trastornos que implican receptores 5-HT₆ o que pueden tratarse mediante la manipulación de dichos receptores. Por ejemplo en: enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos emocionales, migraña, enfermedad de Alzheimer, declinación cognitiva relacionada con la edad, daño cognitivo leve, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, anorexia, bulimia, trastornos por comer en exceso, ataques de pánico, acatisia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno por déficit de atención, supresión del abuso de cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas, dolor, trastornos asociados con trauma espinal o traumatismo craneal, hidrocefalia, trastorno funcional del intestino, síndrome de intestino irritable, obesidad y diabetes tipo 2.

25

30

Otras realizaciones de la invención incluyen, pero no están limitadas a:

35

composiciones farmacéuticas para tratar, por ejemplo, un trastorno o estado tratable mediante el bloqueo de receptores 5-HT₆, composición que comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable;

métodos para tratar un trastorno o estado tratable mediante el bloqueo de receptores 5-HT₆, método que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40

composiciones farmacéuticas para tratar, por ejemplo, un trastorno o estado elegido entre los trastornos enumerados en la presente descripción;

métodos para tratar un trastorno o estado seleccionado entre los trastornos enumerados en la presente descripción,

45

métodos que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

composiciones farmacéuticas para tratar un trastorno o estado seleccionado entre los trastornos enumerados en la presente descripción, composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable;

métodos para tratar un trastorno o estado seleccionado entre los trastornos enumerados en la presente descripción, métodos que comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

50

métodos para antagonizar un receptor 5-HT₆, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

55

La invención también proporciona el uso de un compuesto o sal de acuerdo con la fórmula (1) para la fabricación de un medicamento.

La invención se refiere además a terapias de combinación en las cuales un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, es administrado simultáneamente o secuencialmente o como preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para tratar uno o más de los estados enumerados. Estos otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención.

60

65

La invención también proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, equipos y métodos para tratar un trastorno o estado seleccionado entre los trastornos enumerados en la presente descripción, método que comprende

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor 5-HT₆. Esta actividad de los compuestos de la invención es demostrada fácilmente, por ejemplo, usando uno o más de los ensayos descritos en la presente descripción o conocidos en esta técnica.

La invención también da a conocer métodos para preparar los compuestos de la invención y los compuestos intermedios usados en tales métodos.

El aislamiento y purificación de los compuestos y compuestos intermedios descritos en la presente descripción puede comprender, si se desea, cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, cromatografía de capa gruesa, cromatografía preparativa líquida de baja o alta presión o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados pueden tomarse de las preparaciones y los ejemplos. Sin embargo, desde luego también pueden usarse otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden estar presentes como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales.

Dependiendo de la naturaleza de los varios sustituyentes, la molécula puede tener centros asimétricos adicionales. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos. Todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles, en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados, pertenecen a esta invención. La presente invención comprende todas las formas isoméricas de estos compuestos. La fórmula (1) muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. La síntesis independiente de estos diastereómeros, o sus separaciones cromatográficas, pueden lograrse con métodos conocidos en la técnica mediante modificaciones apropiadas de la metodología dada a conocer en la técnica. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos, que son derivatizados, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Las mezclas racémicas de los compuestos pueden ser separadas en los enantiómeros individuales mediante métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos habituales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. El acoplamiento consiste muchas veces en la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro, por ejemplo ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico. Los derivados diastereoméricos pueden ser convertidos posteriormente en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral agregado. La mezcla racémica de los compuestos también puede ser separada directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales: métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva, usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida, mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Los isómeros cis y trans del compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también pertenecen a la invención y esto también se aplica a los tautómeros de los compuestos de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como formas polimorfas: se pretende que tales formas pertenecen a la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con solventes orgánicos comunes. Tales solvatos también se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos o estándares en el estudio bioquímico de una función, disfunción y enfermedad neurológica.

DEFINICIONES

Los términos generales utilizados en la descripción de compuestos descritos en la presente descripción tienen sus significados usuales. El término alquilo, tal como se utiliza en la presente descripción, señala una cadena hidrocarbonada univalente, saturada, ramificada o recta. Siempre que no se indique de otro modo, tales cadenas pueden contener de 1 a 18 átomos de carbono. Representantes de tales grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *tert*-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo y similares. Cuando es calificado como "menor", el grupo alquilo contendrá de 1 a 6 átomos de carbono. El mismo contenido de átomos de carbono se aplica al término matriz "alcano" y a los términos derivados tal como "alcoxi". El contenido de átomos de carbono de varias porciones que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que

designa el número mínimo y el número máximo de los átomos de carbono en la porción, es decir, el prefijo C_x-C_y define el número de átomos de carbono presentes desde el número "x" hasta el número "y" inclusive. "Alquilo(C₁₋₃)", por ejemplo, significa metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, y "alquilo(C₁₋₄)" significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o 2-metil-n-propilo. El término "alquenilo" significa radicales de hidrocarburo rectos o ramificados que tienen una o varias ligaduras dobles carbono-carbono, tales como vinilo, alilo, butenilo, etc., y representa, por ejemplo, alquenilo(C₂₋₄). En grupos "alquinilo", los radicales de hidrocarburo rectos o ramificados tienen una o varias ligaduras triples carbono-carbono, tales como etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, etc., y representan, por ejemplo, alquinilo(C₂₋₄). Siempre que no se indique de otro modo, tales cadenas de "alquenilo" y "alquinilo" pueden contener de 1 a 18 átomos de carbono. El término "acilo" significa alquil(C₁₋₃)carbonilo, arilcarbonilo o aril-alquil(C₁₋₃)carbonilo.

El término 'arilo' abarca grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos fusionados, incluyendo, pero no estando limitados a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, fenilo, indazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo, benzo[b]tienilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,2,5]tia-diazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, naftilo, pteridinilo o azulenilo. "Halo" o "halógeno" significa cloro, fluoro, bromo o yodo; "hetero", tal como en "heteroalquilo, heteroaromático", etc., significa contener uno o más átomos de N, O ó S. "Heteroalquilo" incluye grupos alquilo con heteroátomos en cualquier posición, incluyendo por lo tanto grupos alquilo ligados a N, ligados a O ó ligados a S.

El término "sustituido" significa que el grupo o porción especificado lleva uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar sustituyentes múltiples, y se proporciona una variedad de sustituyentes posibles, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no deben ser necesariamente iguales. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes.

"Opcionalmente sustituido" significa que un grupo puede o no estar adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo(C₁₋₈), alquenilo(C₁₋₈), alquinilo(C₁₋₈), arilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo(C₁₋₈), alquilo(C₁₋₈), ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino(C₁₋₈), dialquil(C₁₋₈)-amino, arilamino, tio, alquiltio(C₁₋₈), ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfino, ciano, oxo, nitro, acilo, amido, alquilamido(C₁₋₈), dialquil(C₁₋₈)amido, carboxilo, o dos sustituyentes opcionales, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales pueden llevar a su vez sustituyentes opcionales adicionales. Sustituyentes opcionales preferidos incluyen alquilo-C₁₋₃ tales como por ejemplo metilo, etilo y trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo(C₁₋₃) tales como por ejemplo metoxi, etoxi y trifluorometoxi, y amino. Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, pueden ser iguales o diferentes entre sí.

"Cicloalquilo-C₃₋₈" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; "heterocicloalquilo-C₅₋₈" se refiere a anillos que contienen un heteroátomo incluyendo, pero no estando limitados a, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo; "grupo bicicloalquilo-C₅₋₈" se refiere a sistemas anulares carbo-bicíclicos que incluyen, pero no estando limitados a, los grupos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo o biciclo[3.1.1]heptanilo; grupo "tricicloalquilo-C₆₋₁₀" se refiere a sistemas anulares carbo-tricíclicos que incluyen, pero no estando limitados a, los grupos 1-adamantilo, noradamantilo o 2-adamantilo. La abreviatura "grupo tetracicloalquilo-C₈₋₁₁" se refiere a sistemas anulares carbo-tetracíclicos que incluyen, pero no estando limitados a, el grupo cubilo, homocubilo o bishomocubilo.

Los términos "oxi", "tio" y "carbo", tal como se utiliza en la presente descripción como parte de otro grupo, se refieren respectivamente a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo carbonilo (C=O) que sirven como enlace entre dos grupos, tales como por ejemplo hidroxilo, tioalquilo, carboxialquilo, etc. El término "amino", tal como se utiliza en la presente descripción, sólo o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de nitrógeno que puede ser terminal o un enlace entre otros dos grupos, donde el grupo puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario (dos átomos de hidrógeno ligados al átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno ligado al átomo de nitrógeno y ningún átomo de hidrógeno ligado al átomo de nitrógeno, respectivamente). Los términos "sulfino" y "sulfonilo", tal como se utiliza en la presente descripción como parte de otro grupo, se refieren respectivamente a un grupo -SO- o -SO₂-.

Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "grupo saliente" (L) significará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. El término se refiere a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tales como una amina, un tiol o un alcohol nucleófilo. Tales grupos salientes son bien conocidos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros (Br, Cl, I), triflatos, mesilatos, tosilatos y similares.

Los N-óxidos de los compuestos arriba mencionados pertenecen a la invención. Las aminas terciarias pueden formar o no metabolitos de N-óxido. La medida en la cual tiene lugar la N-oxidación varía desde cantidades de trazas hasta una conversión casi cuantitativa. Los N-óxidos pueden ser más activos o menos activos que las aminas

terciarias correspondientes. Mientras que los N-óxidos pueden ser reducidos fácilmente a sus aminas terciarias correspondientes mediante medios químicos, en el cuerpo humano esto ocurre en grados variables. Algunos N-óxidos sufren una conversión reductiva casi cuantitativa para formar las aminas terciarias correspondientes, en otros casos la conversión meramente es una reacción de trazas o aún completamente ausente (Bickel, 1969).

Cualquier compuesto metabolizado *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula (1)) es un promedicamento dentro del alcance y espíritu de la solicitud. Los promedicamentos son agentes terapéuticos que son inactivos de por sí, pero que son transformados en uno o más metabolitos activos. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” comprenderá tratar los varios trastornos descritos con el compuesto específicamente dado a conocer o con un compuesto no específicamente dado a conocer, pero que se convierte *in vivo* al compuesto específico después de la administración al paciente. Los promedicamentos son derivados bioreversibles de moléculas de fármaco, usados para superar algunas barreras que limitan la utilidad de la molécula del fármaco matriz. Estas barreras incluyen, pero no están limitadas a, solubilidad, permeabilidad, estabilidad, metabolismo presistémico y limitaciones en la dirección hacia un blanco (Bundgaard, 1985; King, 1994; Stella, 2004; Ettmayer, 2004; Järvinen, 2005). Los promedicamentos, es decir, los compuestos que al ser administrados a humanos por cualquier ruta conocida, son metabolizados a compuestos que tienen la fórmula (1), pertenecen a la invención. Esto se refiere en particular a compuestos con grupos amino primarios o secundarios o hidroxilo. Tales compuestos pueden hacerse reaccionar con ácidos orgánicos para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (1) que presentan un grupo adicional que es separado fácilmente después de la administración, por ejemplo, pero no estando limitado a, un grupo amidino, enamino, una base de Mannich, un derivado de hidroximetileno, un derivado de O-(aciloximetilencarbamato), carbamato, éster, amida o enamina.

“**Forma cristalina**” se refiere a varias formas sólidas del mismo compuesto, por ejemplo, formas polimorfas, solvatos y formas amorfas. “**Formas polimorfas**” son estructuras cristalinas en las cuales un compuesto puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, que tienen todas la misma composición elemental. El polimorfismo es un fenómeno que ocurre frecuentemente y está afectado por varias condiciones de cristalización tales como temperatura, nivel de sobresaturación, presencia de impurezas, polaridad del solvente, velocidad de enfriamiento. Formas polimorfas diferentes tienen usualmente espectros de difracción de rayos X, espectros NMR en estado sólido, espectros infrarrojos o de Raman, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. El solvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden causar que predomine una forma cristalina. Los “**solvatos**” tienen generalmente una forma cristalina que contiene cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente. Muchas veces, durante el proceso de cristalización, algunos compuestos tienen la tendencia de atrapar una relación molar fija de moléculas del solvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Cuando el solvato es agua, pueden formarse “**hidratos**”. El compuesto de fórmula (1) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden existir en la forma de un **hidrato** o un **solvato**, y estos hidratos y solvatos también están incluidos en la presente invención. Ejemplos de los mismos incluyen hidratos 1/10, hidrato 1/4, monohidrato, diclorhidrato hidrato 1/2, diclorhidrato dihidrato, diclorhidrato hidrato 3/2 y similares. Las “**formas amorfas**” son materiales no cristalinos que no tienen un ordenamiento de largo rango y que generalmente no tienen un espectro de difracción de rayos X en polvo característico. Las formas cristalinas han sido descritas en general por Byrn (1995) y Martin (1995).

Para proporcionar una memoria descriptiva más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente descripción no están calificadas con el término “**aproximadamente**”. Queda sobrentendido que el término “aproximadamente” es usado explícitamente o no, significa que cualquier cantidad indicada en la presente descripción se refiere al valor real dado y también a una aproximación de tal valor que podría ser inferida razonablemente por los técnicos en la materia, incluyendo aproximaciones debidas a condiciones experimentales o de medición de tal valor dado.

Los términos “**selectivo**” y “**selectividad**” se refieren a compuestos que exhiben reactividad hacia un receptor particular (por ejemplo, un receptor 5-HT₆) sin exhibir una reactividad cruzada sustancial hacia otro receptor (por ejemplo, otros subtipos del receptor 5-HT). Así, por ejemplo, compuestos seleccionados de la presente invención pueden exhibir reactividad hacia receptores 5-HT₆ sin exhibir reactividad cruzada sustancial hacia otros receptores 5-HT. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una selectividad de al menos aproximadamente 10 veces la del receptor 5-HT₆, al menos aproximadamente 50 veces la del receptor 5-HT₆, al menos aproximadamente 100 veces la del receptor 5-HT₆, al menos aproximadamente 250 veces la del receptor 5-HT₆, o al menos aproximadamente 500 veces la del receptor 5-HT₆ para el blanco deseado.

En toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra “**comprender**” y las variaciones de la misma, tales como “comprendiendo” y “comprende”, no tienen la intención de excluir otros aditivos, componentes, números o etapas adicionales.

Si bien es posible administrar los compuestos de fórmula (1) en la forma del producto químico crudo, es preferible presentarlos en la forma de una “**composición farmacéutica**”. De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con uno o más soportes farmacéuticamente

aceptables y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos adicionales. El soporte (los soportes) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo(s) al receptor del (de los) mismo(s).

El término "**composición**", tal como se usa en la presente descripción, comprende un producto que contiene ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades especificadas. En relación a composiciones farmacéuticas, este término comprende un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un soporte opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de un complejo o agregado de cualquiera de dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacción o interacción de uno o más ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con un excipiente líquido o un excipiente sólido finamente dividido o ambos, y luego, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. La composición farmacéutica incluye una cantidad suficiente del compuesto activo objeto de esta invención para producir el efecto deseado sobre el progreso o el estado de enfermedades. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención con un soporte farmacéuticamente aceptable. Por "**farmacéuticamente aceptable**" se entiende que el soporte, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser dañino para el destinatario del mismo.

Dentro del contexto de esta solicitud, el término "**preparación combinada**" comprende tanto combinaciones verdaderas, lo que significa un compuesto de fórmula (1) y uno o varios otros medicamentos combinados físicamente en una sola preparación, tales como una tableta o un fluido inyectable, así como un "**kit de partes**", que comprende un compuesto de fórmula (1) y uno o más otros medicamentos en formas de dosificación separadas, conjuntamente con las instrucciones de uso, opcionalmente con medios adicionales para facilitar la aceptación de los compuestos componentes por el ente regulador, por ejemplo etiquetas o dibujos. Con combinaciones verdaderas, la farmacoterapia es **simultánea** por definición. Los contenidos de un "kit de partes" pueden ser administrados simultáneamente o en intervalos de tiempo diferentes. Si la terapia es concomitante o **secuencial** dependerá de las características de los otros medicamentos usados, características tales como inicio y duración de la acción, niveles plasmáticos, eliminación, etc., así como de la enfermedad, su etapa y las características del paciente individual.

La afinidad de los compuestos de la invención para receptores 5-HT₆ se determinó según lo mencionado anteriormente. A partir de la afinidad de ligadura medida para un compuesto dado de fórmula (1), puede estimarse una **dosis** efectiva mínima teórica. A una concentración del compuesto igual a dos veces el valor K_i medido, casi 100% de los receptores 5-HT₆ serán ocupados probablemente por el compuesto. Convirtiendo esta concentración a mg de compuesto por kg de paciente proporciona una dosis efectiva mínima teórica, asumiendo una biodisponibilidad ideal. Consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y otras pueden modificar la dosis efectivamente administrada a un valor mayor o menor. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de una amplia gama y dependerá de factores varios tales como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente, y puede ser determinada por un médico. En general, la administración a un paciente de la dosis diaria total en dosis simples o individuales puede realizarse en cantidades de, por ejemplo, desde 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día, y más usualmente desde 0,01 a 1.000 mg por día, de ingredientes activos totales. Tales dosificaciones serán administradas a un paciente que necesita tal tratamiento desde una a tres veces por día, o tantas veces como sea necesario para la eficacia del tratamiento, y durante períodos de al menos dos meses, más típicamente de al menos seis meses o en forma crónica.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**", tal como se utiliza en la presente descripción, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar un estado tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esta cantidad es la cantidad suficiente para exhibir una respuesta terapéutica o de mejora detectable en un sistema animal o humano de tejidos. El efecto puede incluir, por ejemplo, tratar los estados enumerados en la presente descripción. La cantidad efectiva exacta para un sujeto dependerá del tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y la gravedad del estado a ser tratado, las recomendaciones del médico de cabecera (investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico), y los productos terapéuticos o la combinación de productos terapéuticos seleccionados para la administración. Por lo tanto, no es útil especificar por adelantado una cantidad efectiva exacta.

El término "**sal farmacéuticamente aceptable**" se refiere a aquellas sales que, dentro de los límites de una apropiada evaluación médica, son adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin inducir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y que son conmensurables con una relación beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o pueden ser preparadas por separado, haciendo reaccionar los compuestos de la invención con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos (Berge, 1977). La forma de "**base libre**" puede regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el

compuesto matriz del modo convencional. La forma matriz del compuesto difiere de las varias formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma matriz del compuesto para los propósitos de la presente invención.

5 **"Complejo"** se refiere a un complejo del compuesto de la invención, por ejemplo de fórmula (1), formado con un ion metálico, de modo que al menos un átomo metálico es quelado o secuestrado. Los complejos se preparan mediante métodos bien conocidos en la técnica (Dwyer, 1964).

10 El término **"tratamiento"**, tal como se utiliza en la presente descripción, se refiere a cualquier tratamiento de un mamífero, por ejemplo para tratar un estado o enfermedad humana, e incluye: (1) inhibir la enfermedad o estado, es decir, detener su desarrollo, (2) aliviar la enfermedad o estado, es decir, causar la regresión del estado, o (3) detener los síntomas de la enfermedad.

15 El término **"inhibir"** incluye su significado generalmente aceptado, que comprende prohibir, prevenir, restringir, aliviar, mejorar, lentificar, parar o invertir la progresión, la severidad o un síntoma resultante. Como tal, el presente método incluye como apropiados ambos, la administración terapéutica y/o la administración profiláctica.

20 Tal como se utiliza en la presente descripción, el término **"terapia médica"** intenta incluir regímenes profilácticos, diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo *in vivo* o *ex vivo* con humanos u otros mamíferos.

25 **"Mamíferos"** incluye animales de importancia económica, tales como animales bovinos, ovinos y porcinos, especialmente aquellos que producen carne, así como animales domésticos, animales deportivos, animales de parques zoológicos y humanos, prefiriéndose los últimos. El término **"sujeto"**, tal como se utiliza en la presente descripción, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

30 Tal como se utiliza en la presente descripción, el término **"trastornos de peso corporal"** se refiere a los trastornos causados por un desequilibrio entre la ingestión de energía y el gasto de energía, resultando en un peso corporal anormal (es decir, excesivo). Tales trastornos de peso corporal incluyen la obesidad (*Roth, 1994; Sibley, 1993; Sleigh, 1995, 1997*). **"Obesidad"** se refiere a un estado por el cual una persona tiene un índice de masa corporal (BMI), calculado como peso por altura al cuadrado (kg/m^2), de al menos 25,9. Convencionalmente, aquellas personas con peso normal tienen un BMI de 19,9 hasta menos de 25,9. La obesidad puede deberse a cualquier causa, ya sea genética o ambiental. Ejemplos de trastornos que pueden resultar en obesidad o ser la causa de obesidad incluyen exceso de comida y bulimia, enfermedad ovárica policística, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes tipo 2, sujetos GH-deficientes, baja estatura variante normal, síndrome de Turner y otros estados patológicos que muestran actividad metabólica reducida o una disminución del gasto de energía sobrante expresado como porcentaje de masa total libre de grasa, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda.

40 ABREVIATURAS

	Cloruro de ACE	cloroformato de 1-cloroetilo
	ACN	acetonitrilo
45	AcOH	ácido acético
	ADD	trastorno de déficit de atención
50	ADHD	trastorno de déficit de atención con hiperactividad
	API	ionización a presión atmosférica
	BMI	índice de masa corporal
55	n-BuOH	n-butanol
	t-BuOH	t-butanol
60	(t)-BOC	butoxicarbonilo terciario
	CHO	células de ovario de hámster chino
	CNS	sistema nervioso central
65	CUR	gas de cortina

	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
5	(1,2)-DCE	(1,2)-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DF	voltaje del deflector
10	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
15	DMC	cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
	DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	EA	acetato de etilo
	EP	potencial de entrada
25	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter dietílico
30	FCS	suero de ternero fetal
	FP	potencial de enfoque
35	g	gramo(s)
	h	hora(s)
	5-HT	5-hidroxitriptamina, serotonina
40	KOtBu	<i>tert</i> -butoxido de potasio
	MeI	ioduro de metilo
45	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
	min	minuto(s)
50	ml o mL	mililitro(s)
	m.p.	punto de fusión, gama de puntos de fusión
55	MsCl	cloruro de metansulfonilo (cloruro de mesilo)
	MTBE	éter metil(<i>tert</i>)butílico
	NaHMDS	hexametildisilazano de sodio
60	NEB	gas de nebulización
	PA	éter de petróleo (40-60)
65	<i>p</i> -TsOH	ácido paratoluensulfónico
	R _f	factor de retención (cromatografía de capa delgada)

	R _t	tiempo de retención (LC/MS)
5	RT	temperatura ambiente
	SCX	intercambio catiónico fuerte
	TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
10	TEA	trietilamina
	TEM	temperatura
15	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

EJEMPLO 1: MÉTODOS ANALÍTICOS

Los espectros de **resonancia magnética nuclear** (¹H NMR) se determinaron en el solvente indicado a 300° K, utilizando un instrumento Bruker ARX 400 (¹H: 400 MHz) o Varian VXR200 (¹H: 200 MHz), siempre que no se indique de otro modo. Los espectros se determinaron en cloroformo deuterado o DMSO obtenidos de Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm campo abajo desde tetrametilsilano (1H). Las constantes de acoplamiento J se dan en Hz. Las formas de los picos en los espectros de NMR se indican con los símbolos "q" (cuarteto), "dq" (cuarteto doble), "t" (triplete), "dt" (triplete doble), "d" (doblete), "dd" (doblete doble), "ddd" (doblete doble doble), "s" (singlete), "bs" (singlete amplio) y "m" (multiplete). Las señales de NH y OH se identificaron después de mezclar la muestra con una gota de D₂O.

Cromatografía flash (ultrarrápida) se refiere a purificación utilizando el eluyente indicado y gel de sílice (Merck silicagel 60:0,040-0,063 mm). Los **puntos de fusión** se registraron con un aparato de puntos de fusión Büchi B-545. **Todas las reacciones** que implican compuestos sensibles a humedad y/u oxígeno se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno anhidro. Las reacciones se controlaron utilizando **cromatografía de capa delgada** (TLC) sobre láminas de vidrio recubiertas con sílice (gel de sílice prerrecubierto 60 F254 de Merck) con el eluyente indicado. Las manchas se visualizaron mediante luz UV (254 nm) o I₂.

Cromatografía Líquida – Espectrometría de Masas (LC-MS) El sistema LC-MS comprendía 2 microbombas Perkin Elmer de la serie 200. Las bombas se conectaron entre sí mediante un mezclador en T de 50 µl, conectado a un dispositivo automático para sacar muestras Gilson 215. El método fue el siguiente:

	etapa	tiempo total	caudal (µl/min)	A(%)	B(%)
40	0	0	2000	95	5
	1	1,8	2000	0	100
	2	2,5	2000	0	100
	3	2,7	2000	95	5
45	4	3,0	2000	95	5

A = 100% de agua con 0,025% de HCOOH y 10 mmol de NH₄HCOO, pH = ± 3
B = 100% de ACN con 0,025% de HCOOH

El dispositivo automático para sacar muestras tenía un bucle de inyección de 2 µl y se conectó a una columna Waters Atlantis C18 30*4,6 mm con partículas de 3 µm. La columna se llevó a temperatura constante de 40° C en una estufa para columnas Perkin Elmer, serie 200. La columna se conectó a un medidor de UV Perkin Elmer serie 200 con una celda de flujo de 2,7 µl. La longitud de onda se ajustó a 254 nm. El medidor de UV se conectó a un espectrómetro de masa Sciex API 150EX. El espectrómetro de masa tenía los parámetros siguientes:

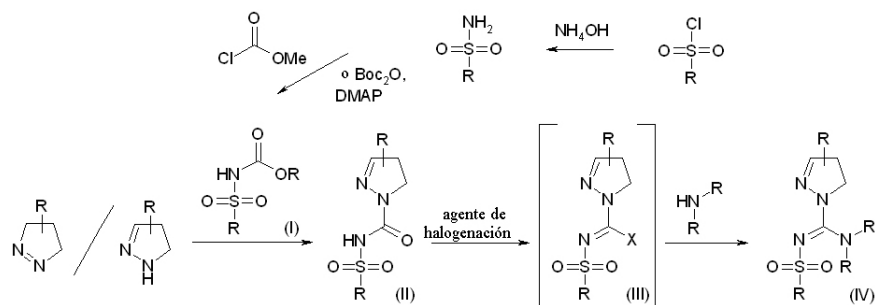
Gama de barrido: 150-900 a.m.u.; polaridad: positiva; modo de escaneo: perfil; resolución Q1: UNIDAD; tamaño de la etapa: 0,10 a.m.u.; tiempo por escaneo: 0,500 seg; NEB: 10; CUR: 10; IS: 5200; TEM: 325; DF: 30; FP: 225 y EP: 10. El detector de dispersión de luz se conectó al Sciex API 150. El detector de dispersión de luz fue un Sedere Sedex 55 operando a 50° C y 3 bar de N₂. El sistema completo se controló mediante un powermac G3.

EJEMPLO 2: ASPECTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Las síntesis adecuadas de los compuestos reivindicados y los intermedios que contienen fracciones de pirazolina siguen rutas análogas a las previamente descritas en WO 01/70700, empleando bloques constructivos de

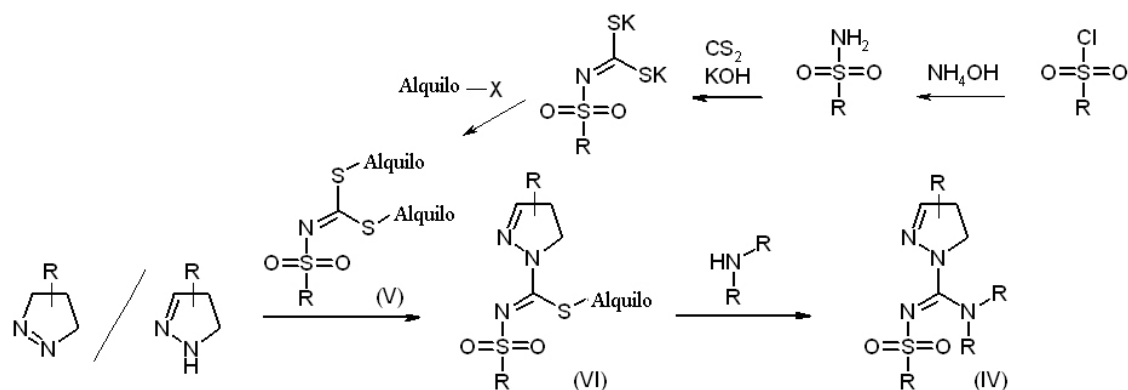
4,5-dihidro-1H-pirazol o 4,5-dihidro-3H-pirazol que están comercialmente disponibles o pueden ser preparados según lo descrito a continuación.

Ruta 1



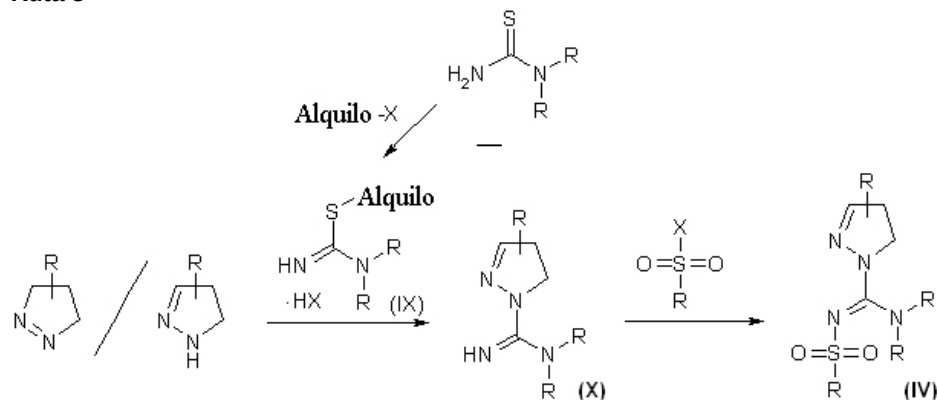
La ruta 1 emplea sulfonilcarbamatos de fórmula general (I), que pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de sulfonamidas con clorocarbonato de metilo o bicarbonato de di-tert-butilo en presencia de una base. Sus productos de reacción con pirazolas de fórmula general (II) pueden ser convertidas posteriormente en cloroiminas intermedias de fórmula general (III) utilizando agentes de halogenación tales como PCl_3 , $\text{POCl}_3/\text{DMAP}$ o cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC), seguido por una reacción con aminas para obtener derivados de sulfonilpirazolinocarboxamidina de fórmula general (IV).

Ruta 2



La ruta 2 emplea estructuras de N-(bis-alkilsulfanil-metilen)-sulfonamida de fórmula general (V), que pueden prepararse a partir de sulfonamidas mediante la reacción con CS_2 en presencia de KOH , seguido por la reacción con un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo. Los dos grupos funcionales S-alkilo pueden sustituirse posteriormente por aminas, comenzando preferentemente con los bloques constructivos de pirazolina para obtener estructuras de fórmula general (VI), para terminar con derivados de sulfonilpirazolinocarboxamidina de fórmula general (IV).

Ruta 3



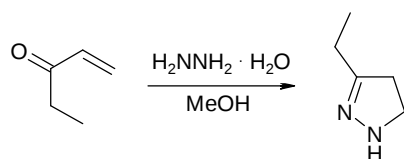
La ruta 3 emplea fragmentos de alquil-isotiurea o formas salinas adecuadas de los mismos de fórmula general (IX),

preparados convenientemente mediante la reacción de bloques constructivos de tiourea con haluros de alquilo, tal como yoduro de metilo, que pueden hacerse reaccionar con pirazolinas en presencia de una base para obtener derivados de pirazolincarboxamidina de fórmula general (X). Los últimos pueden hacerse reaccionar con haluros de sulfonilo (X=Br, Cl, F, preferentemente Cl) en presencia de una base para obtener derivados de sulfonilpirazolincarboxamidina de fórmula general (IV).

La selección de los procedimientos sintéticos particulares depende de factores conocidos por los técnicos en la materia, tales como la compatibilidad de grupos funcionales con los reactivos usados, la posibilidad de utilizar grupos protectores, catalizadores, reactivos de activación y acoplamiento y las características estructurales últimas presentes en el compuesto final que se prepara.

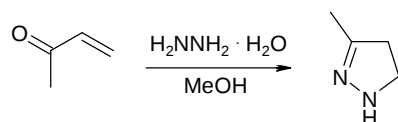
Sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado, por ejemplo, un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

EJEMPLO 3: SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE PIRAZOLINA



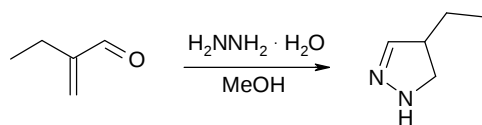
3-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol

Hidrato de hidrazina (24,55 mL) se disolvió en MeOH (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se agregó etil vinil cetona (50 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10° C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual se evaporó el MeOH bajo presión reducida. El producto se obtuvo mediante destilación al vacío (70°C, 20 mbar), proporcionando 7,22 g de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,34 (q, J = 8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 10 Hz, 2H), 3,10 (br s, 1H), 3,34 (t, J = 10 Hz, 2H).



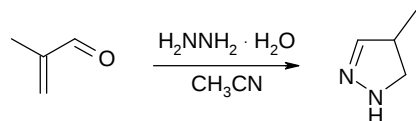
3-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol

Hidrato de hidrazina (29,2 mL) se disolvió en MeOH (50 mL). A esta solución se agregó metil vinil cetona (50 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 50° C. La mezcla se agitó durante 2 h a 50° C, después de lo cual se evaporó el MeOH bajo presión reducida. El producto se obtuvo mediante destilación al vacío (68-82°C, 20 mbar), proporcionando 11,8 g de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 2,47 (t, J = 10 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 10 Hz, 2H), 6,10 (br s, 1H).

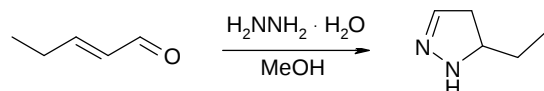


4-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol

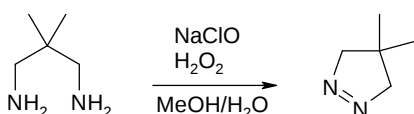
Hidrato de hidrazina (58 mL) se disolvió en MeOH (300 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agrega una solución de 2-etilacroleína (100 g) en MeOH (100 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10° C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se evaporó el MeOH bajo presión reducida. El producto se obtuvo mediante destilación al vacío (70-80°C, 20 mbar), proporcionando 54,9 g de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,42-1,70 (m, 2H), 2,89-3,02 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 1H), 6,78 (br s, 1H), NH invisible.

**4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol**

- 5 Hidrato de hidrazina (16,65 mL) se disolvió en CH₃CN (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agregó una solución de 2-metilacroleína (24,02 g) en CH₃CN (50 mL). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se evaporó el CH₃CN bajo presión reducida. El producto se obtuvo mediante destilación al vacío (102-108°C, 250 mbar), proporcionando 7,0 g de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,90 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,51 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H).

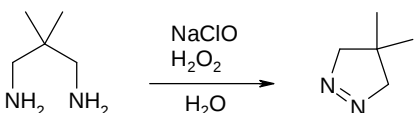
**5-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol**

- 15 Hidrato de hidrazina (12,1 mL) se disolvió en MeOH (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agregó una solución de 2-pentenal (24,4 mL) en MeOH (50 mL) a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 10° C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente, seguido por evaporación bajo presión reducida. El producto se obtuvo mediante destilación al vacío (68-72°C, 25 mbar), proporcionando 8,25 g de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,42-1,61 (m, 2H), 2,36 (ddd, J = 17, 8 y 2 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 17, 10 y 2 Hz, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 5,35 (br s, 1H), 6,76 (br s, 1H).

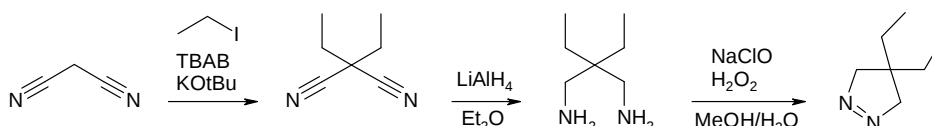
**4,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-pirazol**

- 25 2,2-dimetil-1,3-propandiamina (20,0g) se disolvió en H₂O (80 mL) y MeOH (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente se agregaron gota a gota H₂O₂ (30%, 120mL) y NaClO (10%, 350mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se extrajo con DCM, el líquido orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. La destilación al vacío (102-105 °C, 250 mbar) proporcionó 11,4 g de un compuesto aceitoso amorfo incoloro. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (s, 6H), 4,13 (s, 4H).

Alternativamente, este compuesto se sintetizó como sigue:

**4,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-pirazol**

- 40 2,2-dimetil-1,3-propandiamina (8,97 g) se disolvió en H₂O (45 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente, se agregaron gota a gota H₂O₂ (30%, 54 mL) y NaClO (10%, 157 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 25° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (2 x 45 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con sulfito de sodio acuoso (20%, 25 mL), se lavaron con agua (2 x 25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida (>200 mbar a 50°C) para proporcionar 8,89 g de un fluido incoloro (que contiene algo de DCM residual). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (s, 6H), 4,13 (s, 4H).



2,2-dietil-malononitrilo

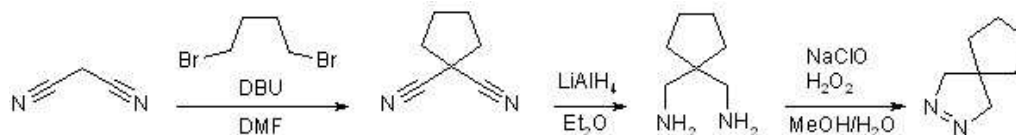
Malononitrilo (15,2 g) se mezcló con TBAB (3,0 g, 4 mol%) y yoduro de etilo (36,8 mL, 2 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se agregó de a porciones KOtBu (51,6 g, 2 equiv.), se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. La extracción con DCM/H₂O, el secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación bajo presión reducida proporcionaron 40 gramos de un material crudo, que se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con DCM. Esto proporcionó 20,4 gramos de un aceite de color naranja que se solidificó durante el reposo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 2,00 (q, J = 7,5 Hz, 4H).

2,2-dietil-propan-1,3-diamina

Se enfrió una suspensión de LiAlH₄ (4,66 g) en Et₂O seco (100 mL) en un baño de hielo y se agregó gota a gota una solución de 2,2-dietil-malononitrilo (5,0 g) en Et₂O (50 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió la reacción mediante el agregado de H₂O (5 mL), solución acuosa de NaOH 2M (10 mL) y nuevamente H₂O (5 mL). La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con Et₂O, y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 5,0 g de un líquido transparente, amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (t, J = 8 Hz, 6H), 1,08 (br s, 4H), 1,22 (q, J = 8 Hz, 4H), 2,52 (s, 4H).

4,4-dietil-4,5-dihidro-3H-pirazol

Se aplicó 2,2-dietil-propan-1,3-diamina (5,0 g), a una mezcla de H₂O (40 mL) y MeOH (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente, se agregaron gota a gota H₂O₂ (24,2 mL de una solución al 30%, 6 equiv.) y NaClO (54,9 mL de una solución al 10%, 2,4 equiv.), se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La extracción con DCM, el secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación bajo presión reducida proporcionaron 3,51 g de un líquido claro, amarillo que contiene 77% del producto anticipado y 23% del material de partida diamina. Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,36 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 4,14 (s, 4H).

**Ciclopentan-1,1-dicarbonitrilo**

Se disolvió malononitrilo (15,0 g) en DMF seco (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente, se agregaron gota a gota DBU (75 mL, 2,2 equiv.) y 1,4-dibromobutano (29,6 mL, 1,1 equiv.). Se retiró el baño de hielo, se agregaron unos 100 mL extra de DMF seco y se agitó la mezcla a 80° C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó DCM, y la mezcla se lavó 5 veces con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 40 g de una sustancia aceitosa negra. Esta se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con PA:EA 9:1 (R_f = 0,35, visualizada con I₂) para proporcionar 23,4 g de un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,94-2,03 (m, 4H), 2,41 (t, J = 7 Hz, 4H).

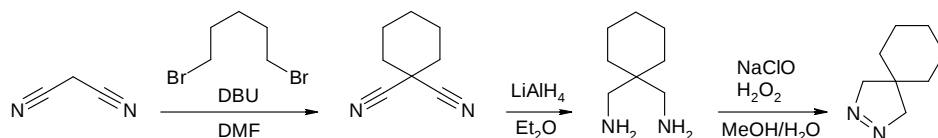
C-(1-aminometil-ciclopentil)-metilamina

Se enfrió una suspensión de LiAlH₄ (4,74 g) en Et₂O seco (100 mL) en un baño de hielo y se agregó gota a gota una solución de ciclopentan-1,1-dicarbonitrilo (5,0 g) en Et₂O (50 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió la reacción mediante el agregado de H₂O (5 mL), solución acuosa de NaOH 2M (10 mL) y nuevamente H₂O (5 mL). La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con Et₂O, y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 4,95 g de un líquido transparente incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (br s, 4H), 1,22-1,40 (m, 4H), 1,55-1,64 (m, 4H), 2,62 (s, 4H).

2,3-diaza-spiro[4.4]non-2-eno

Se aplicó C-(1-Aminometil-ciclopentil)-metilamina (4,87 g) a una mezcla de H₂O (40 mL) y MeOH (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente, se agregaron gota a gota H₂O₂ (23,9 mL de una solución al 30%, 6 equiv.) y NaClO (54,3 mL de una solución al 10%, 2,4 equiv.), se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La extracción con DCM, el secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación bajo presión reducida proporcionaron 3,74 g de un líquido transparente de color amarillo claro que contiene 90% del producto anticipado y

10% del material de partida diamina. Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,57 (m, 4H), 1,62-1,69 (m, 4H), 4,26 (s, 4H).



5

Ciclohexan-1,1-dicarbonitrilo

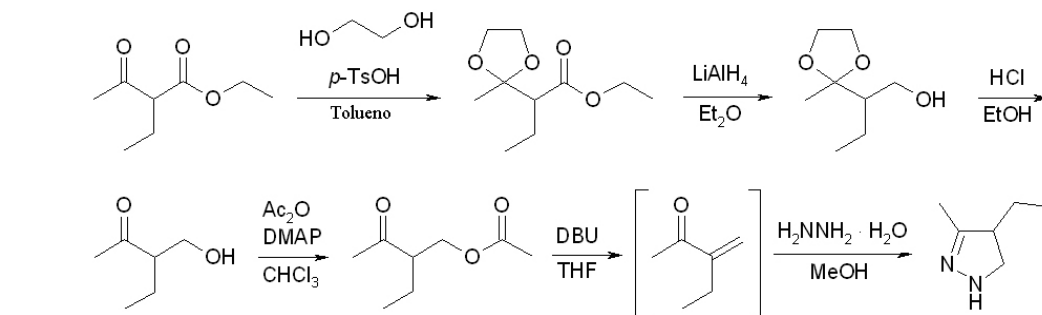
Se disolvió malononitrilo (15,0 g) en DMF seco (200 mL). Posteriormente, se agregaron DBU (75 mL) y 1,5-dibromopentano (34 mL) a 0° C (baño de hielo). El baño de hielo se retiró y la masa de reacción se agitó durante 2 h a 80° C. Después de enfriar, la masa de reacción se vertió en DCM. Se lavó la capa orgánica varias veces con NaHCO_3 al 5%, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con PA:EtOAc (9:1) proporcionando 25,7 g de cristales blancos. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,61 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 4H), 2,13 (t, $J = 6$ Hz, 4H).

C-(1-Aminometil-ciclohexil)-metilamina

Se aplicó ciclohexan-1,1-dicarbonitrilo (20,0 g) a Et_2O seco (70 mL). Esta mezcla se agregó gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (17,0 g) en Et_2O seco (250 mL) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió la reacción mediante el agregado de H_2O (17,0 mL), solución acuosa de NaOH 2M (34,0 mL) y nuevamente H_2O (17 mL). La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con Et_2O , y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para proporcionar 20,8 g de un líquido transparente incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05-1,55 (m, 14H), 2,61 (s, 4H).

2,3-diaza-spiro[4,5]dec-2-eno

Se aplicó c-(1-aminometil-ciclohexil)-metilamina (10,0 g) a una mezcla de H_2O (40 mL) y MeOH (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente, se agregaron gota a gota H_2O_2 (44,3 mL de una solución al 30%, 6 equiv.) y NaClO (125,5 mL de una solución al 10%, 2,4 equiv.), se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 45 min. a temperatura ambiente. La extracción con DCM, el secado sobre Na_2SO_4 y la evaporación bajo presión reducida proporcionaron 8,7 g de un líquido transparente de color amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24-1,53 (m, 10H), 4,17 (s, 4H).



Éster etílico del ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butírico

Se aplicó 2-etilacetoacetato de metilo (100 mL) a tolueno (250 mL). Se agregaron etilen glicol (46,9 mL, 1,35 equiv.) y una cantidad catalítica de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y la mezcla se dejó en reflujo durante la noche bajo condiciones Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 5% y con solución acuosa saturada de NaCl , la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante destilación al vacío repetida (118-128°C, 15 mbar), proporcionando 85,5 g de producto. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,59-1,83 (m, 2H), 2,56 (dd, $J = 11,5$ y 4 Hz, 1H), 3,90-4,06 (m, 4H), 4,18 (m, 2H).

2-(2-metil-[1,3]dioxotan-2-il)-butan-1-ol

Se aplicó el éster etílico del ácido 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butírico (85,5 g) a Et_2O (50 mL). Esta mezcla se agregó gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (16,1 g) en Et_2O seco (200 mL) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se dejó en reflujo durante 4 h, se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió la reacción mediante el agregado de H_2O (16,1 mL), solución acuosa de NaOH 2M (32,2 mL) y nuevamente H_2O (16,1 mL). La suspensión

50

se filtró, la torta de filtro se lavó con Et₂O y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo (49 g) se purificó mediante destilación al vacío (112-125°C, 15 mbar), proporcionando 43,5 g de un líquido transparente, incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,10-1,24 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,50-1,75 (m, 2H), 3,12, (br s, 1H), 3,59-3,76 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 4H).

3-hidroximetil-pentan-2-ona

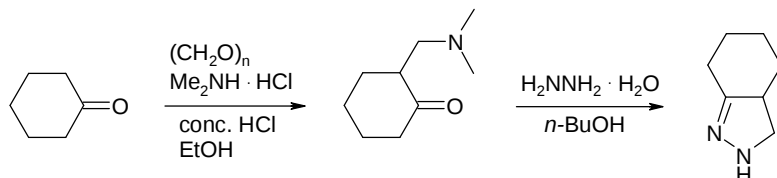
Se tomó 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butan-1-ol (43,5 g) en una mezcla de H₂O (100 mL) y EtOH (10 mL) y se agregó una solución acuosa concentrada de HCl (1mL). La mezcla se dejó en reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa de NaOH 2 M saturada con sulfato de amonio y se extrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo amarillento (25,7 g) se purificó mediante destilación al vacío para proporcionar 20,7 g de un aceite transparente, incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,49-1,76 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,68-3,84 (m, 3H).

éster 2-etil-3-oxo-butílico del ácido acético

Se disolvió 3-hidroximetil-pentan-2-ona (20,7 g) en CHCl₃ (150 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó anhídrido acético (80 mL), seguido por DMAP (2,18 g), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de enfriar en un baño de hielo, se agregó gota a gota MeOH (120 mL) y la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de extraer dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 28,0 g de un líquido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,46-1,75 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,77 (quint., J = 6,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7 Hz, 3H).

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

Se tomó el éster 2-etil-3-oxo-butílico del ácido acético (23,0 g) en THF seco (75 mL) y se agregó DBU (23,9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min para formar el compuesto intermedio 3-metilen-pentan-2-ona. Se agregó MeOH (75 mL), seguido por el agregado gota a gota de hidrato de hidrazina (7,75 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante destilación al vacío (94-106°C, 15 mbar), proporcionando 7,9 g de un líquido transparente, incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,33-1,83 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,01 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 9,5 Hz, 1H).



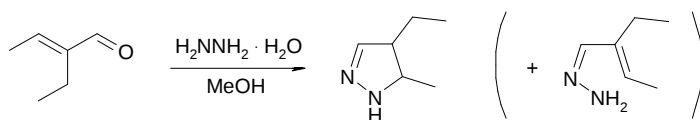
2-dimetilaminometil-ciclohexanona

Se agregó a ciclohexanona (259 mL) formaldehído (37,2 mL de una solución acuosa al 37%) y clorhidrato de dimetilamina (40,8 g). La mezcla bajo agitación se calentó lentamente y se dejó en reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó H₂O y la mezcla se extrajo dos veces con Et₂O. La capa acuosa se alcalinizó mediante el agregado de una solución acuosa de NaOH al 50% (27,5 mL), y posteriormente se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 66,6 g de un líquido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34-1,47 (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,16-2,55 (m, 5H), 2,21 (s, 6H), 2,69 (dd, J = 13 y 6 Hz, 1H).

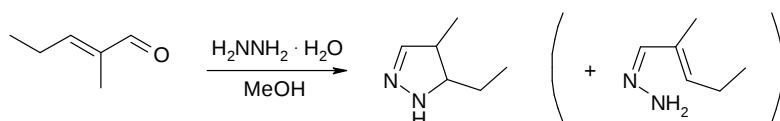
3,3a,4,5,6,7-hexahidro-2H-indazol

Hidrato de hidrazina (28,0 mL) se disolvió en n-BuOH (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó gota a gota una solución de 2-dimetilaminometil-ciclohexanona (64,0 g) en n-BuOH (50 mL), la mezcla se calentó lentamente y se dejó en reflujo durante 20 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida.

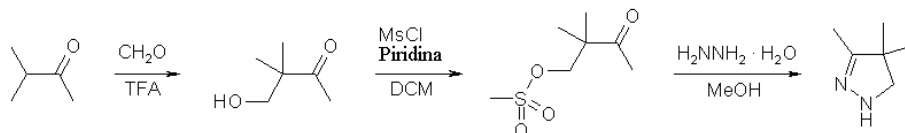
El residuo se purificó mediante destilación al vacío (64-67°C, 28 Pa), proporcionando 24,2 g de un líquido transparente, incoloro. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

**4-Etil-5-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol**

- 5 Hidrato de hidrazina (12,4 mL) se disolvió en MeOH (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agregó una solución de 2-etil-but-2-enal (25 g) en MeOH (50 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10° C. Se sacó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La destilación al vacío (90-100°C, 20 mbar) proporcionó 16,9 g de un líquido amarillo claro que contiene el producto deseado en la forma de una mezcla diastereomérica y la hidrazona en una relación de aproximadamente 1:2. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

**5-etil-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol**

- 15 Bajo una atmósfera de N₂ se disolvió hidrato de hidrazina (63,9 mL, 10 equiv) en MeOH (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agregó una solución de 2-metil-pent-2-enal (15,0 mL) en MeOH (50 mL) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10° C. Se sacó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La destilación al vacío (40-45°C, 15 mbar) proporcionó 9,5 g de un líquido amarillo claro que contiene el producto deseado en la forma de una mezcla diastereomérica y la hidrazona en una relación de aproximadamente 1:1. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

**4-hidroxi-3,3-dimetil-butan-2-ona**

- 25 A 25 mL de 3-metil-butan-2-ona se agregaron 7,01 g de paraformaldehído y 36,0 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó en reflujo durante 7 horas. Después de enfriar, se agregaron 300 mL de H₂O y 100 g (5 equiv) de NaHCO₃. La suspensión se filtró y la capa orgánica se separó. La torta de filtro se lavó dos veces con DCM, los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 23,7 g de un líquido de color naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,38 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 7 Hz, 2H).

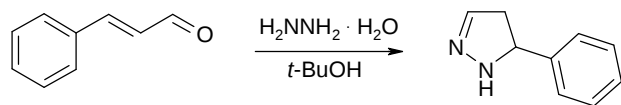
Éster 2,2-dimetil-3-oxo-butílico del ácido metansulfónico

23,7 g de 4-hidroxi-3,3-dimetil-butan-2-ona se disolvieron en 150 mL de DCM.

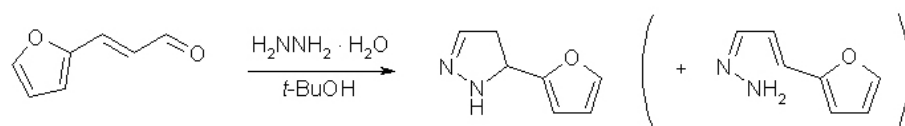
- 35 Se agregaron 49,5 mL (3 equiv) de piridina y 17,5 mL (1,1 equiv) de cloruro de mesilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó dos veces con DCM. El filtrado se lavó con HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 41,2 g de un líquido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,21 (s, 2H).

3,4,4-Trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol

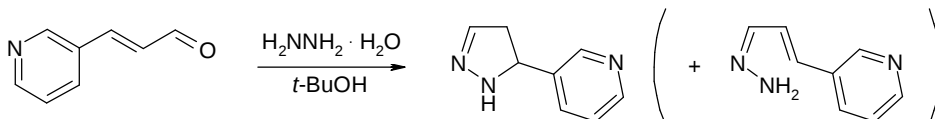
- 45 39,2 g de éster 2,2-dimetil-3-oxo-butílico del ácido metansulfónico se disolvieron en 200 mL de MeOH y se enfriaron en un baño de hielo. Se agregaron gota a gota 21,6 mL (2,2 equiv) de hidrato de hidrazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se agregó NaHCO₃ al 5% y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 19,5 g de un líquido de color naranja. La destilación al vacío de 10 g de este líquido proporcionó 6,4 g de un líquido de color amarillo claro (76-78°C, 20 mbar). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (s, 6H), 1,86 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 4,00 (br s, 1H).

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

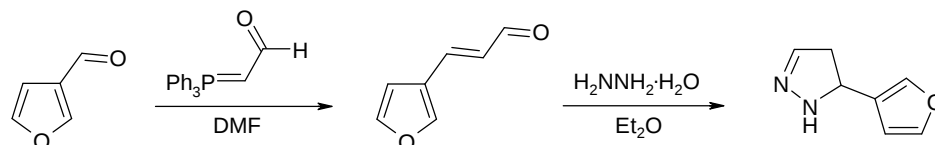
Bajo atmósfera de N_2 se agregó hidrato de hidrazina (9,2 mL) a una solución de cinnamaldehído (10,0 g) en $t\text{-BuOH}$ (20 mL). La mezcla se dejó en reflujo durante la noche, seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo se agregó agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. Esto proporcionó 10,46 g de un aceite amarillo que contiene 85% del producto deseado y que se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2,61-2,80 (m, 1H), 3,04-3,23 (m, 1H), 4,72 (dd, $J = 8$ y 10 Hz, 1H), 5,60-6,10 (br s, 1H), 6,77-6,87 (m, 1H), 7,18-7,47 (m, 5H).

**5-furan-2-il-4,5-dihidro-1H-pirazol**

Bajo atmósfera de N_2 se agregó hidrato de hidrazina (4,0 mL) a una solución de 3-(2-furil)acroleína (5,0 g) en $t\text{-BuOH}$ (25 mL). La mezcla se dejó en reflujo durante 2 días, seguido por evaporación bajo presión reducida. El residuo se tomó en DCM y se extrajo dos veces con solución acuosa de NaHCO_3 al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. Esto proporcionó 5,3 g de un aceite amarillo que contiene 45% del producto anticipado y 55% del producto intermedio de hidrazona en el cual falló el cierre de anillo. 24 h adicionales de reflujo en $n\text{-BuOH}$ proporcionaron (después de la elaboración) 5,6 g de un aceite marrón que contiene 58% del producto anticipado y 42% de la hidrazona. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características de pirazolina en ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,87-3,08 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H).

**3-(3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il)-piridina**

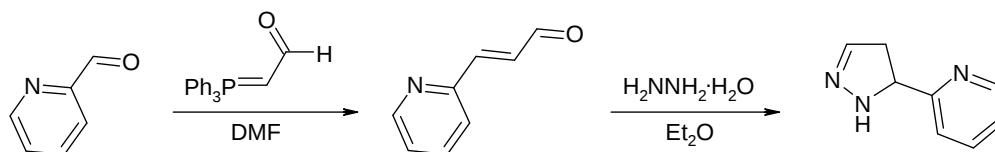
Bajo atmósfera de N_2 se agregó hidrato de hidrazina (3,65 mL, 2 equiv.) a una solución de 3-(3-piridil)acroleína (5,0 g) en $t\text{-BuOH}$ (25 mL). La mezcla se dejó en reflujo durante 3 días, seguido por evaporación bajo presión reducida. El residuo se tomó en DCM y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. Esto proporcionó 5,0 g de un aceite rojo que contiene 74% del producto anticipado y 26% del producto intermedio de hidrazona en el cual falló el cierre de anillo. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características de pirazolina en ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,63-2,75 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 4,72-4,82 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H).

**3-furan-3-il-propenal**

6,08 g de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído se suspendieron en 10 mL de DMF seco. Se agregaron 1,67 mL (1 equiv.) de 3-furaldehído y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C . La mezcla se tomó en EA y se lavó 4 veces con solución acuosa de NaHCO_3 al 5%, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El residuo se suspendió en PA, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 1,47 g de un aceite marrón claro que contiene 68% del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características en ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (dd, $J = 8$ y 16 Hz, 1H), 9,63 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

5-furan-3-il-4,5-dihidro-1H-pirazol

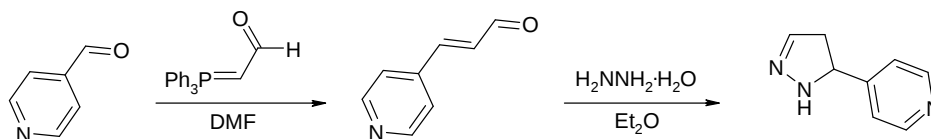
5,84 mL (10 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 20 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo/NaCl a -10° C. Se agregó gota a gota una solución de 1,47 g de 3-furan-3-il-propenal en 20 mL de éter dietílico. La mezcla se agitó durante la noche (con baño de hielo) y se dejó para alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y la mezcla se extrajo 3 veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se fijó sobre una columna de intercambio iónico SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 1M en MeOH para proporcionar 950 mg de un aceite de color naranja que contiene 85% del producto deseado después de la evaporación. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,62-2,72 (m, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 5,57-5,74 (br s, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,87 (br s, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H).

**3-piridin-2-il-propenal**

6,08 g de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído se suspendieron en 10 mL de DMF seco. Se agregaron 1,90 mL (1 equiv.) de piridin-2-carbaldehído y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se tomó en EA y se lavó 4 veces con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se suspendió en PA, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 1,50 g de un aceite amarillo oscuro que contiene 80 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (dd, J = 8 y 16 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,77 (dt, J = 8, 8 y 2 Hz, 1H), 8,67-8,74 (m, 1H), 9,81 (d, J = 8 Hz, 1H).

2-(3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il)-piridina

4,56 mL (10 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 20 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo/NaCl a -10° C. Se agregó gota a gota una solución de 1,25 g de 3-piridin-2-il-propenal en 20 mL de éter dietílico. La mezcla se agitó durante la noche (con baño de hielo) y se dejó para alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo 5 veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se fijó sobre una columna de intercambio iónico SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 1M en MeOH para proporcionar 1,28 g de un aceite marrón que contiene 90 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,84-2,94 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 6,83 (br s, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,69 (dt, J = 7,5, 7,5 y 2 Hz, 1H), 8,53-8,58 (m, 1H).

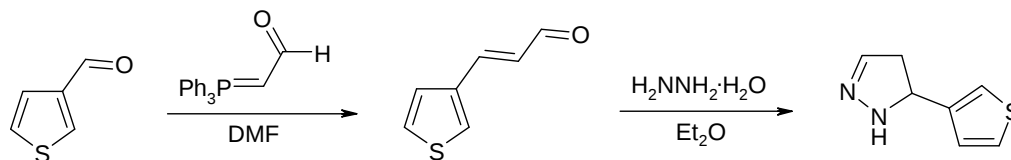
**3-piridin-4-il-propenal**

6,08 g de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído se suspendieron en 10 mL de DMF seco. Se agregaron 1,93 mL (1 equiv.) de piridin-4-carbaldehído y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se tomó en EA y se lavó 4 veces con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se suspendió en PA, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 1,17 g de un aceite amarillo que contiene 80 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (dd, J = 8 y 16 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 8,70-8,74 (m, 2H), 9,78 (d, J = 8 Hz, 1H).

4-(3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il)-piridina

4,27 mL (10 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 20 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo/NaCl a -10° C. Se agregó gota a gota una solución de 1,17 g de 3-piridin-4-il-propenal en 20 mL de éter dietílico. La mezcla se agitó durante la noche (con baño de hielo) y se dejó para alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo 5 veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se fijó sobre una

columna de intercambio iónico SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 1M en MeOH para proporcionar 1,23 g de un aceite marrón que contiene 90 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,61-2,71 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 6,82 (br s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 8,55-8,60 (m, 2H).

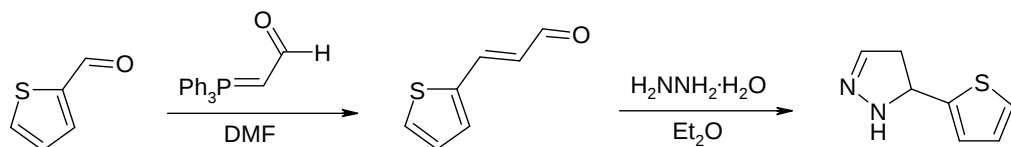


3-tiofen-3-il-propenal

10,0 g de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído se suspendieron en 10 mL de DMF seco. Se agregaron 2,88 mL (1 equiv.) de tiofen-3-carbaldehído y la mezcla se agitó durante la noche a 80° C. La mezcla se tomó en EA y se lavó 4 veces con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se suspendió en PA, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 4,16 g de un aceite de color naranja que contiene 54 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características en ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (dd, J = 8 y 16 Hz, 1H), 9,66 (d, J = 8 Hz, 1H).

5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-1H-pirazol

14,6 mL (10 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 50 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo/NaCl a -10° C. Se agregó gota a gota una solución de 4,16 g de 3-tiofen-3-il-propenal en 25 mL de éter dietílico. La mezcla se agitó durante la noche (con baño de hielo) y se dejó para alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo 3 veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar 4,12 g de un aceite de color naranja que contiene 70 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características de pirazolina en ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,78-2,88 (m, 1H), 3,03-3,13 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H).

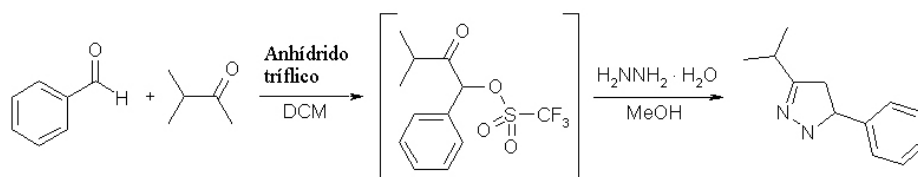


3-tiofen-2-il-propenal

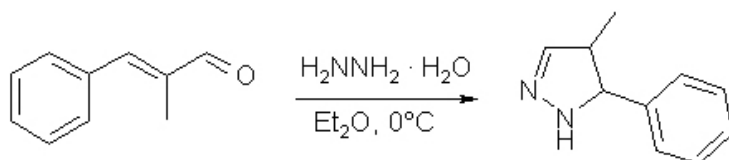
10,0 g de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído se suspendieron en 10 mL de DMF seco. Se agregaron 3,07 mL (1 equiv.) de tiofen-2-carbaldehído y la mezcla se agitó durante la noche a 80° C. La mezcla se tomó en EA y se lavó 4 veces con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se suspendió en PA, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 4,27 g de un aceite de color naranja que contiene 50 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características en ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (dd, J = 8 y 16 Hz, 1H), 9,63 (d, J = 8 Hz, 1H).

5-tiofen-2-il-4,5-dihidro-1H-pirazol

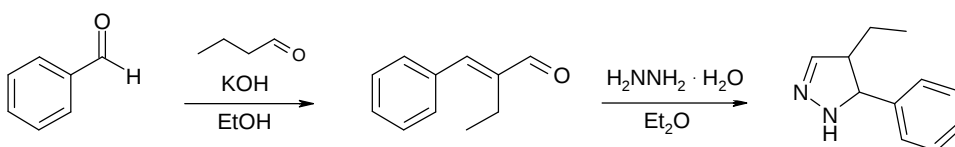
15,0 mL (10 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 50 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo/NaCl a -10° C. Se agregó gota a gota una solución de 4,27 g de 3-tiofen-2-il-propenal en 25 mL de éter dietílico. La mezcla se agitó durante la noche (con baño de hielo) y se dejó para alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo 3 veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar 5,58 g de un aceite de color naranja que contiene 70 % del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características de pirazolina en ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,77-2,86 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 6,88 (br s, 1H).

**3-isopropil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol**

- 5 0,38 mL de 3-metil-2-butanona se disolvieron en 10 mL de DCM. Se agregaron 0,36 mL (1 equiv.) de benzaldehído, seguido por el agregado gota a gota de 1,50 mL de anhídrido triflico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se agregaron 10 mL de MeOH y 0,87 mL (5 equiv.) de hidrato de hidrazina. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se tomó en DCM, se extrajo con solución acuosa de NaHCO_3 al 5% y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 520 mg de un aceite marrón que contiene aproximadamente 50% del producto deseado y que se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional.

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

- 15 5,22 mL (1 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 100 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo. Se agregaron gota a gota 15,0 mL de 2-metil-3-fenil-propenal y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó H_2O , la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. La destilación al vacío proporcionó 5,9 g del producto deseado (mezcla de pares diastereoméricos) en la forma de un fluido transparente (76-82 °C, 0,2-0,3, mbar). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del primer par diastereomérico: δ 0,71 (d, J = 7 Hz, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 4,77 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 7,23-7,42 (m, 5H), 8,55-8,60 (m, 2H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del segundo par diastereomérico: δ 1,24 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,90-3,11 (m, 1H), 4,22 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 7,23-7,42 (m, 5H), 8,55-8,60 (m, 2H).

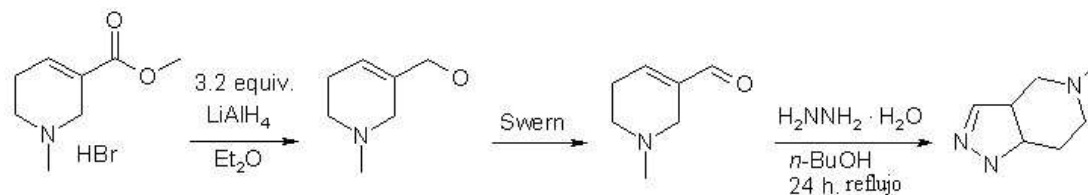
**2-benciliden-butiraldehído**

- 30 30,0 mL de benzaldehído se disolvieron en 150 mL de EtOH y se enfrió con un baño de hielo. Se agregaron 5,01 mL de KOH al 45% (0,2 equiv.), seguido por el agregado gota a gota de 16,5 mL de butiraldehído. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. La destilación al vacío proporcionó 20,4 g de un fluido amarillo (78-82 °C, 0,6 mbar) que contiene 70% del producto deseado. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Señales características en ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,57 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

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

- 40 62 mL (10 equiv.) de hidrato de hidrazina se agregaron a 150 mL de éter dietílico. La emulsión se enfrió con un baño de hielo/ NaCl a -10° C. Se agregó gota a gota a -10° C una solución de 20,4 g de 2-benciliden-butiraldehído en 100 mL de éter y se agitó a -10° C durante 3 horas. La mezcla se agitó durante la noche (con baño de hielo) y se dejó para alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se agregó H_2O , la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. La destilación al vacío proporcionó 6,1 g de un fluido transparente (102-106 °C, 0,6 mbar) que contiene 94 % del producto deseado (mezcla de pares diastereoméricos). Señales características del primer par diastereomérico: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,83 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,03-3,13 (m, 1H), 4,74-4,81 (m, 1H), 6,83 (br s, 1H). Señales características del segundo par diastereomérico: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz,

3H), 2,84-2,93 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H).



5 (1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-metanol

15,0 g de éster metílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico bromhidrato se tomaron en EA y se extrajeron con NaOH 2M. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8,27 g de la base libre en forma de un aceite amarillo (84%).

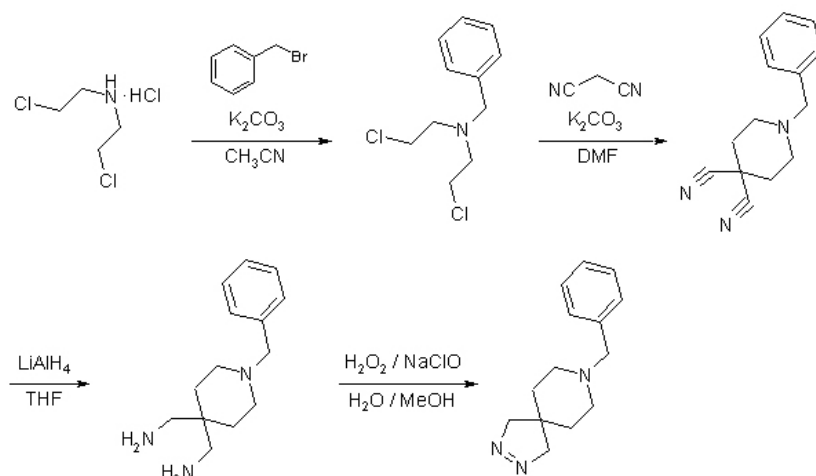
6,5 g de LiAlH₄ (3,2 equiv.) se suspendieron en 100 mL de THF seco y se enfrió con un baño de hielo. A esto se agregó gota a gota una solución de 8,27 g de éster metílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (base libre) en 50 mL de THF seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron gota a gota 6,5 mL de H₂O, 13 mL de NaOH 2M y 6,5 mL de H₂O. El residuo se filtró, se lavó con éter, y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar 6,7 g de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,18-2,26 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,49 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 4,00 (br s, 2H), 5,68 (br s, 1H).

1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbaldehído

2,88 mL de cloruro de oxalilo (2,4 equiv.) se disolvieron en 20 mL de DCM. La mezcla se enfrió a -78° C y se agregó gota a gota una solución de 3,37 mL de DMSO (2,0 equiv.) en 10 mL de DCM. La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78° C. Se agregó gota a gota una solución de 3,0 g de (1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-metanol en 10 mL de DCM manteniendo la temperatura por debajo de -65° C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78° C. Se agregaron gota a gota 9,81 mL de trietilamina (3,0 equiv.) y posteriormente se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se agregaron 50 mL de DCM para mantener la mezcla agitable. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó H₂O, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3,24 g de un aceite de color naranja (pureza 85%) que se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 4H), 3,11-3,15 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 9,43 (s, 1H).

5-metil-3a,4,5,6,7a-hexahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

3,2 g de 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbaldehído se disolvieron en 10 mL de n-BuOH. Se agregaron 2 equiv. de hidrato de hidrazina, la mezcla se dejó en reflujo durante 24 horas y se concentró posteriormente en vacío. El residuo se tomó en DCM y se extrajo con NaOH 2M, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 1,78 g de un aceite marrón que se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional.



Bencil-bis-(2-cloro-etil)-amina

Clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-amina se suspendió en 150 mL de acetonitrilo. Se agregaron 34,8 g de K_2CO_3 (3 equiv.) y 10,0 mL de bromuro de bencilo (1 equiv.). La mezcla se dejó en reflujo durante la noche. La concentración sobre sílice y la purificación con cromatografía de columna flash (eluyente PA:éter = 95:5) proporcionaron 4,11 g de un aceite incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,93 (t, J = 7 Hz, 4H), 3,50 (t, J = 7 Hz, 4H), 3,74 (s, 2H), 7,22-7,37 (m, 5H).

1-bencil-piperido-4,4-dicarbonitrilo

0,57 g de malonitrilo se disolvieron en 20 mL de DMF. Se agregaron 1,31 g de K_2CO_3 (1,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 65° C. Se agregó gota a gota a 65° C una solución de 2,0 g de bencil-bis-(2-cloro-etil)-amina (1 equiv.) en 10 mL de DMF, y la mezcla se agitó durante otras 3 h a 65° C. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EA y se extrajo con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 2,02 g de un aceite de color naranja que contiene 85% del producto anticipado y 15% de bencil-bis-(2-cloro-etil)-amina. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,50-2,75 (br s, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,22-7,42 (m, 5H).

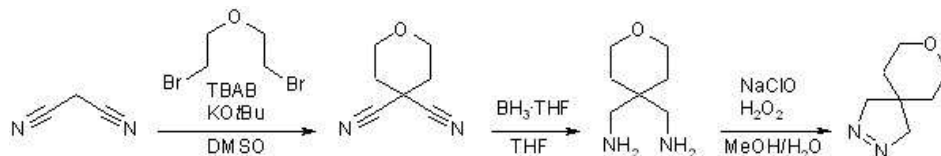
C-(4-aminometil-1-bencil-piperidin-4-il)-metilamina

1,50 g de $LiAlH_4$ (3 equiv.) se suspendieron en 100 mL de éter dietílico seco y se enfrió con un baño de hielo. A esto se agregó gota a gota una solución de 2,99 g de 1-bencil-piperido-4,4-dicarbonitrilo en 50 mL de THF seco. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron gota a gota 1,5 mL de H_2O , 3 mL de $NaOH$ 2M y 1,5 mL de H_2O . El residuo se filtró, se lavó con THF, y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar 2,63 g de un aceite amarillo que contiene aproximadamente 60% del producto deseado y que se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00-1,60 (br s, 2H), 1,46 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,40 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,65 (s, 4H), 3,50 (s, 2H) 7,20-7,36 (m, 5H).

8-bencil-2,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-2-eno

2,48 g de C-(4-aminometil-1-bencil-piperidin-4-il)-metilamina se suspendieron en 40 mL de H_2O y 10 mL de MeOH y se enfrió con un baño de hielo. Simultáneamente se agregaron gota a gota 6,7 mL de H_2O_2 al 30% (6 equiv.) y 15,2 mL de $NaClO$ al 10% (2,4 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,20 g de un aceite amarillo que se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Siguiendo la ruta 2, se preparó el compuesto **155** con este bloque constructivo de pirazolina. A partir de este compuesto, la desprotección del grupo bencilo (cloruro de ACE en 1,2-DCE seguido por MeOH) proporcionó el compuesto **156**, que se metiló mediante alquilación reductiva ($(CH_2O)_n$ en presencia de $NaBH(OAc)_3$ en 1,2-DCE) para proporcionar el compuesto **157**.

**Tetrahydro-piran-4,4-dicarbonitrilo**

Malonitrilo (5,0 g) se disolvió en DMSO (5 mL). Posteriormente se agregaron éter bis(2-bromoetilico) (9,49 mL) y TBAB (1,22 g) seguido por la adición de porciones de $KOtBu$ (8,49 g). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se tomó en DCM y se extrajo 3 veces con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con PA:Et₂O 65:35 (R_f = 0,24, visualizada con $KMnO_4$) para proporcionar 2,49 g (24%) de un sólido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (t, 4H), 3,87 (t, 4H).

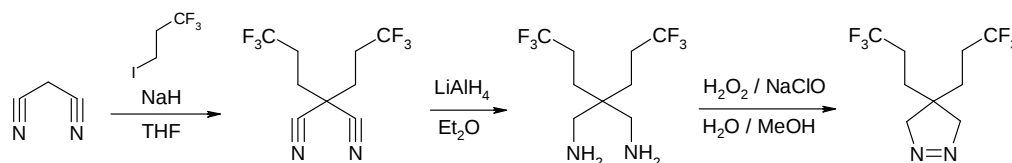
C-(4-aminometil-tetrahidro-piran-4-il)-metilamina

Tetrahidro-piran-4,4-dicarbonitrilo (1,52 g) se disolvió en THF seco (25 mL) y se enfrió a -10° C. A esta solución se agregó gota a gota $BH_3 \cdot THF$ (56 mL de una solución 1M en THF, 5 equiv.), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y posteriormente se agitó a 60° C durante 6 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó HCl (24,2 mL de una solución acuosa 6M, 13 equiv.). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se neutralizó con $NaOH$ acuoso 2M y se extrajo tres veces con DCM. La capa acuosa se evaporó a sequedad, el residuo se agitó con $CHCl_3$, los sólidos se separaron mediante filtración y la fase orgánica se

evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1,0 g (62%) de un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (t, 4H), 2,74 (s, 4H), 3,67 (t, 4H).

8-oxa-2,3-diaza-spiro[4,5]dec-2-eno

C-(4-aminometil-tetrahidro-piran-4-il)-metilamina (1,0 g) se aplicó en una mezcla de H_2O (10 mL) y MeOH (2,5 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente, se agregaron gota a gota H_2O_2 (4,8 mL de una solución al 30%, 6 equiv.) y NaClO (12,4 mL de una solución al 10%, 2,4 equiv.), se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La extracción con DCM, el secado sobre Na_2SO_4 y la evaporación bajo presión reducida proporcionaron 380 mg de un líquido transparente de color amarillo claro que contiene 85% del producto anticipado y 15% del material de partida diamina. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (t, 4H), 3,65 (t, 4H), 4,28 (s, 4H).



2,2-bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-malononitrilo

Malononitrilo (20,15 mmol) y 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (42,65 mmol) se disolvieron en 30 mL de THF seco y la mezcla se enfrió con un baño de hielo/sal. Se agregaron de a porciones 1,61 g de NaH (40,3 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con DCM, proporcionando 0,76 gramos de un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,62-2,49 (m, 4H), 2,31-2,24 (m, 4H).

2,2-bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-propan-1,3-diamina

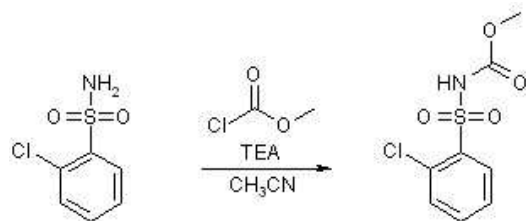
340 mg de LiAlH_4 (8,95 mmol) se suspendieron en 15 mL de Et_2O seco y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó gota a gota una solución de 760 mg de 2,2-bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-malononitrilo en Et_2O a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 20°C . La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió la reacción mediante el agregado de H_2O (0,35 mL), solución acuosa de NaOH 2M (0,70 mL) y nuevamente H_2O (0,35 mL). La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con Et_2O , y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,72 g de un aceite. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

4,4-bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-3H-pirazol

2,2-bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-propan-1,3-diamina (720 mg) se tomó en una mezcla de H_2O (3 mL) y MeOH (0,75 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Simultáneamente, se agregaron gota a gota H_2O_2 (1,7 mL de una solución al 30%, 6 equiv.) y NaClO (3,85 mL de una solución al 10%, 2,4 equiv.), se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , y la evaporación bajo presión reducida proporcionó 0,82 g de un aceite que contiene 50% del producto anticipado y 50% del material de partida diamina. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,25 (s, 2 H), 2,24-1,85 (m, 4 H), 1,85-1,43 (m, 4H).

EJEMPLO 4: SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

Ruta 1

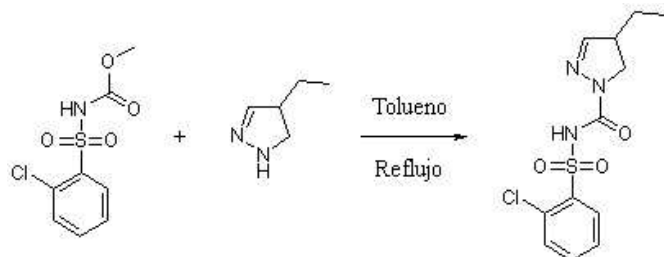


Éster metílico del ácido (2-cloro-bencensulfonil)-carbámico

A 25,0 g de 2-cloro-bencensulfonamida se agregaron 75 mL de acetonitrilo y 45,2 mL (2,5 equiv.) de trietilamina. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron lentamente gota a gota 15,1 mL de cloroformato de metilo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró en vacío. Se agregó agua, y la capa

acuosa se lavó dos veces con éter. La acidificación de la capa acuosa con HCl 2M condujo a la formación de un precipitado blanco. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con H₂O y se secó en vacío para proporcionar 19,1 g de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,58 (s, 3H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 8 y 1,5 Hz, 1H), 12,42 (br s, 1H).

5

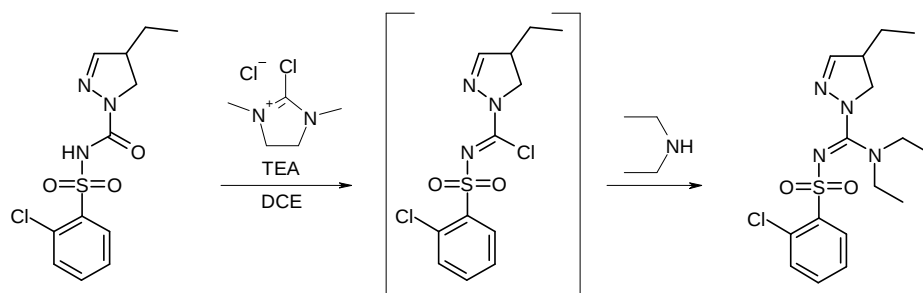


2-cloro-(N-4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbonil)bencensulfonamida

10

8,5 g de 4-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol se disolvieron en 75 mL de tolueno. Se agregaron 19,0 g de éster metílico del ácido (2-cloro-bencensulfonil)-carbámico y la mezcla se dejó en reflujo durante 4 horas. Después de enfriar se formó un precipitado. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con PA y se secó en vacío para proporcionar 20,3 g de cristales blancos. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,30-1,70 (m, 2H), 3,00-3,40 (m, 1H), 3,25 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,40-7,73 (m, 3H), 8,03-8,16 (m, 1H), 10,00 (br s, 1H).

15



2-cloro-N-[dietilamino-4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-metilen]-bencen-sulfonamida (compuesto 1)

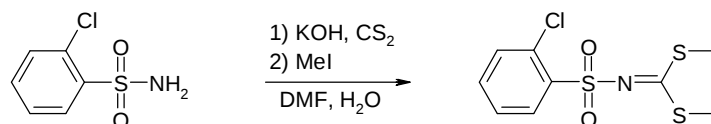
20

2,0 g de 2-cloro-(N-4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbonil)bencensulfonamida se disolvieron en 10 mL de DCE. Se agregaron 1,07 g de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC) y 1,75 mL de TEA y la mezcla se dejó en reflujo durante 1,5 horas para generar *in situ* el compuesto intermedio de cloroimina. Posteriormente se agregaron 5 mL (exceso) de dietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en vacío y se agregó H₂O. La extracción con DCM (dos veces), el secado de las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, la evaporación a sequedad y la purificación con cromatografía flash (éter, R_f = 0,35) proporcionaron 320 mg de un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 6H), 1,44-1,66 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,48 (q, J = 7 Hz, 4H), 3,70 (dd, J = 11 y 7 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 11 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,5 y 2 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,5 y 2 Hz, 1H).

25

30

Ruta 2



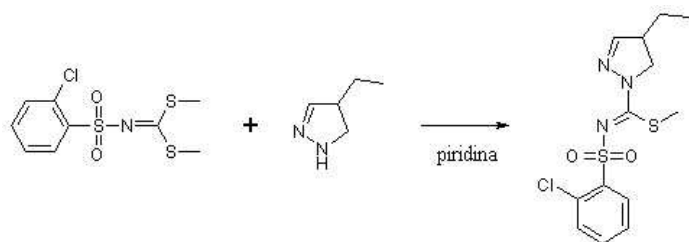
N-(bis-metilsulfanil-metilen)-2-cloro-bencensulfonamida

35

A 41,6 g de 2-cloro-bencensulfonamida se agregaron 300 mL de DMF y 22 mL de carbondisulfida. La mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se agregó gota a gota una solución de 29 g de KOH (15,0 mL) en 100 mL de H₂O a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10° C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 5° C. Posteriormente se agregaron gota a gota 32 mL de MeI a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10° C. Luego, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. Se agregó H₂O y se formó un precipitado. Éste se separó por filtración y se lavó con H₂O. El residuo se trituro con EtOH, se separó por filtración y se secó en vacío para proporcionar 42,6 g de cristales blancos. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ

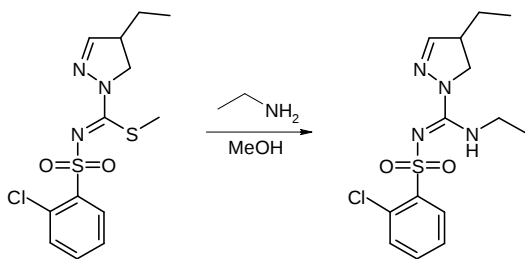
40

2,57 (s, 6H), 7,32-7,60 (m, 3H), 8,11-8,27 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H).



5 2-cloro-N-[(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metil-sulfanil-metilen]bencensulfonamida

500 mg de 4-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol se disolvieron en 10 mL de piridina. Se agregaron 1,51 g de N-(bis-metilsulfanil-metilen)-2-cloro-bencensulfonamida y la mezcla se dejó en reflujo durante la noche. La mezcla se concentró en vacío y se agregó H₂O, seguido por dos extracciones con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente DCM:acetona = 100:0 a 95:5) para proporcionar 1,30 g de un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,55-1,77 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,27-3,39 (m, 1H), 4,13 (dd, $J = 11,5$ y 6,5 Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H).

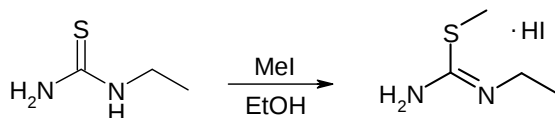


2-cloro-N-[etilamino-(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metilen]-bencensulfonamida (compuesto 2)

1,30 g de 2-cloro-N-[(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metil-sulfanil-metilen]bencensulfonamida se disolvieron en 10 mL de MeOH. Se agregaron 5 mL (exceso) de una solución de etilamina en H₂O al 70% y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (éter, $R_f = 0,33$) para proporcionar 1,09 g de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,16 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,44-1,69 (m, 2H), 3,03-3,18 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,71 (br dd, $J = 11$ y 7,5 Hz, 1H), 4,12 (br t, $J = 11$ Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,35 (dt, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H), 7,40 (dt, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,5$ y 2 Hz, 1H).

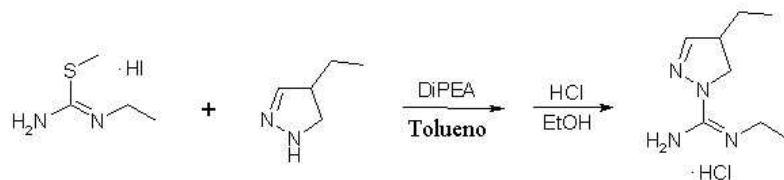
De un modo análogo, se prepararon los compuestos que se indican en la tabla de más abajo "ruta 2".

Ruta 3



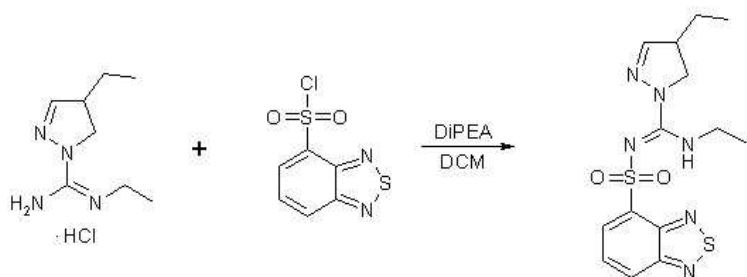
1-etil-2-metil-isotiourea hidroyoduro

20,5 g de etil-tiourea se disolvieron en 100 mL de EtOH. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron gota a gota 13,5 mL (1,1 equiv.) de MeI. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró en vacío para proporcionar 48,3 g de un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,34 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 9,10 (br s, 2H).

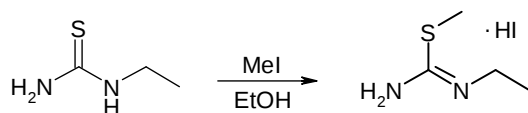


4,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboxamidina clorhidrato

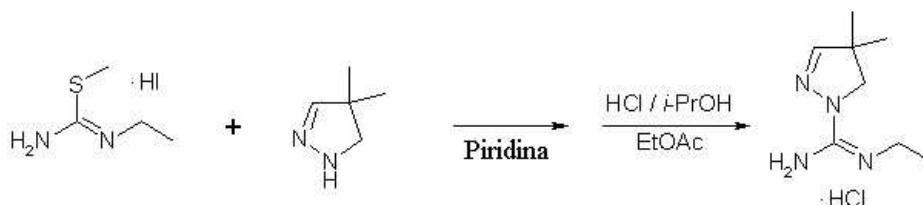
19,36 g de 4-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol se disolvieron en 100 mL de tolueno. Se agregaron 48,5 g de 1-etil-2-metil-isotiurea hidroyoduro y 33,8 mL de DiPEA y la mezcla se dejó en reflujo durante 48 horas. La mezcla se concentró, se agregó NaOH 2M, seguido por la extracción con DCM (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó en vacío para proporcionar 32,7 g (99%) de un aceite rojo que contiene 75% del producto deseado según la NMR. El aceite se disolvió en EtOH y se agregaron gota a gota 194 mL de HCl 1M en EtOH. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró en vacío. La cristalización a partir de CH₃CN:MTBE = 1:1 proporcionó 11,52 g (29%) del producto deseado en la forma de un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,46-1,72 (m, 2H), 3,32 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 10,5 y 7 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,00 (br s, 2H).

**Etilamino-(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metilenamida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico (compuesto 78)**

300 mg de 4,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboxamidina clorhidrato se suspendieron en 10 mL de DCM. Se agregaron 0,53 mL de DiPEA y 310 mg de cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaHCO₃ al 5% y NaOH 2M, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó en vacío para proporcionar 410 mg de un aceite rojo/marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM:acetona = 98:2, R_f = 0,18) para proporcionar 350 mg (65%) de un aceite de color naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (br t, J = 7 Hz, 3H), 1,41-1,66 (m, 2H), 3,01-3,16 (m, 1H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,59-3,74 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 1H), 6,94 (br s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 7,68 (dd, J = 9 y 7 Hz, 1H), 8,15 (br d, J = 9 Hz, 1H), 8,31 (br d, J = 7 Hz, 1H).

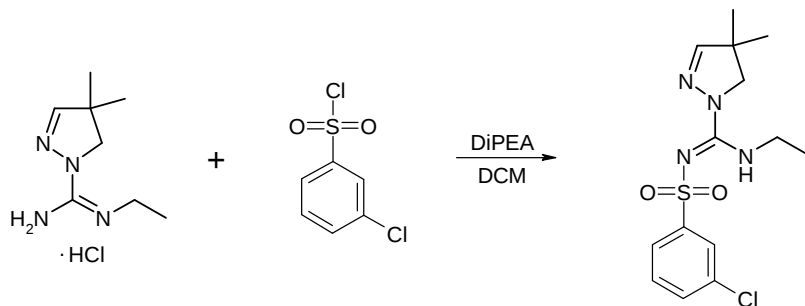
**1-etil-2-metil-isotiurea hidroyoduro**

20,0 g de etil-tiourea se suspendieron en 100 mL de EtOH y se agregaron gota a gota 30 g (1,1 equiv.) de MeI, con lo cual la mezcla se transformó en una solución color amarillo claro. Posteriormente la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró en vacío para proporcionar 48,1 g de un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,34 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 9,10 (br s, 2H).

**N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboxamidina clorhidrato**

12,0 g de 4,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-pirazol se disolvieron en 100 mL de piridina. Se agregó una solución de 30,0 g de 1-etil-2-metil-isotiurea hidroyoduro en 50 mL de piridina y la mezcla se dejó en reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se tomó en DCM (120 mL). La fase orgánica se extrajo con NaOH 2N (2 x 120 mL), se lavó con agua (120 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 16,3 g (79%) de un aceite de color naranja. El aceite (10,0 g) se

tomó en EtOAc (50 mL) y se calentó a 60° C. Después de retirar la fuente de calor, se dosificó durante un período de 4 minutos una solución de HCl en isopropanol 5-6 N (20 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (50 mL) durante un período de 4 minutos y la mezcla se agitó a 20° C durante 90 minutos. Los cristales formados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con EtOAc (20 mL), seguido por el secado bajo presión reducida con calentamiento suave, para proporcionar 6,52 g (54%) del producto deseado en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,03 (br s, 2H), 8,13 (br s, 1H).



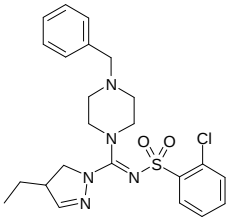
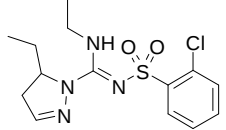
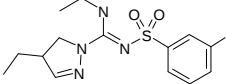
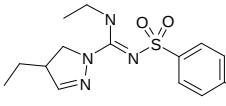
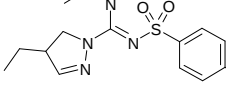
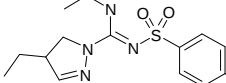
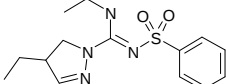
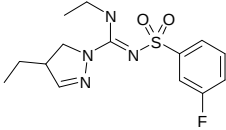
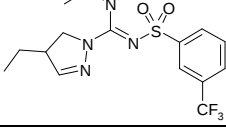
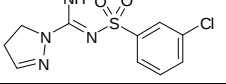
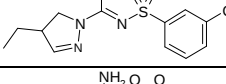
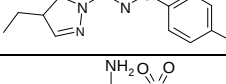
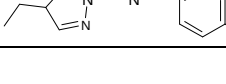
3-cloro-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metilen]-bencensulfonamida (compuesto 33)

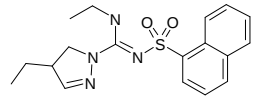
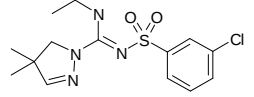
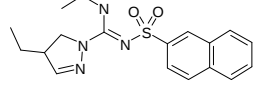
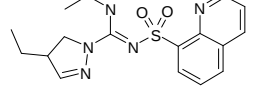
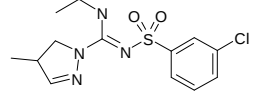
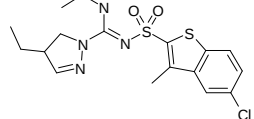
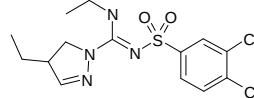
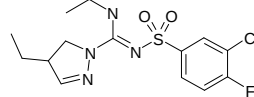
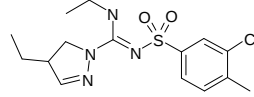
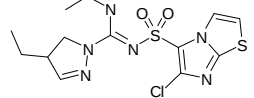
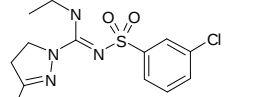
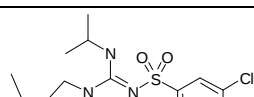
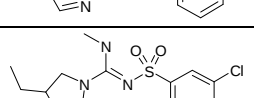
6,39 g de N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboxamidina clorhidrato se suspendieron en 65 mL de DCM. Se agregaron 12,0 mL de DiPEA y 3,96 mL de cloruro de 3-cloro-bencensulfonilo y la suspensión se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, resultando en una solución turbia de color marrón oscuro. La mezcla se extrajo con NaOH 2M (2 x 125 mL) y HCl 1M (2 x 125 mL), se lavó con agua (100 mL), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ seguido por evaporación bajo presión reducida para proporcionar 7,70 g de un aceite marrón. El aceite (1,0 g) se disolvió en MTBE (3 mL) bajo reflujo y la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente iniciándose la cristalización. La suspensión se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se agregó hexano (6 mL) durante un período de 1 minuto. La suspensión resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y 50 min a 0°C, se recolectó el producto mediante filtración y se lavó con hexano (1 mL). El secado bajo presión reducida a 40°C proporcionó 0,85 g de un sólido amarillo claro, p.f. 62-67° C.

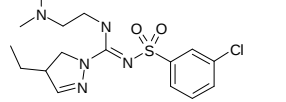
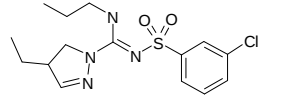
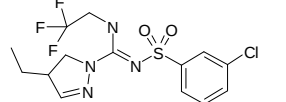
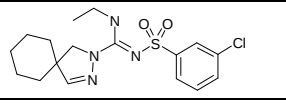
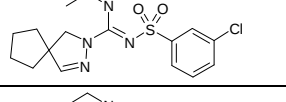
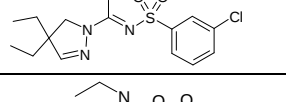
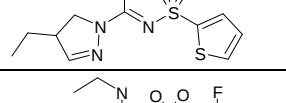
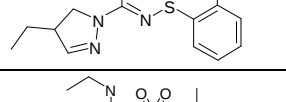
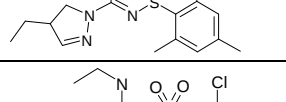
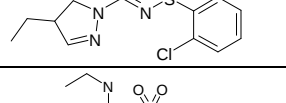
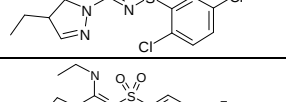
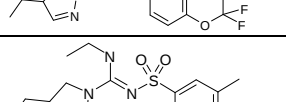
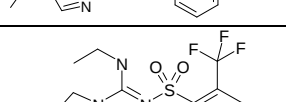
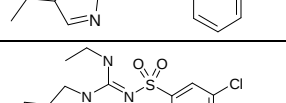
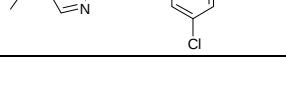
De un modo análogo se prepararon los compuestos que se indican en la tabla de más abajo "ruta 3".

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas			Farmacología	
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
1		1	0,35 (a)	1,99		6,5	
2		2	0,33 (a)	1,84	-	8,5	7,3
3		2	-	1,69	161-163		
4		2	0,20 (a)	1,54	-		
5		2	-	1,77	94-95		

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			R _f (x)	R _t	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
6		2	0,19 (a)	1,80	91-93		
7		2	-	1,96	-		
8		2	0,35 (a)	1,83			
9		2	-	2,27			
10		2	0,25 (b)	1,12			
11		2	-	1,40	131-138		
12		2	0,27 (a)	1,80	128-130		
14		2	-	1,21			
15		2	-	1,42			
16		2	-	1,17	162-173		6,7
17		2	-	1,34	-		

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			R _f (x)	R _t	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
18		2	-	1,46			
19		2	0,25 (a)	1,67	-		
20		2 y 3	0,17 (c)	2,04	58-61		
(+)-20	(+)-enantiómero +98° (1 %, MeOH)	2		2,04		8,0	8,6
(-)-20	(-)-enantiómero -95° (1 %, MeOH)	2		2,04		7,7	7,8
21		2	-	1,75	84-86		
22		2	-	1,62	-		
23		2	-	1,66			
24		2	0,19 (a)	1,44	43-45		
25		2	-	1,48		8,0	7,8
26		2	1,68	1,68			
28		2	0,20 (a)	1,78		7,1	7,7
29		2	0,65 (q)	1,76	141-142		
30		2		1,79	114-115	6,9	
31		2		1,67	131-133		

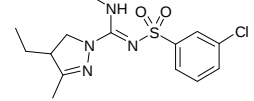
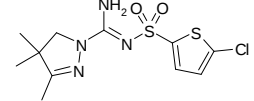
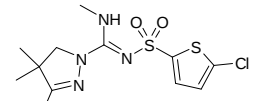
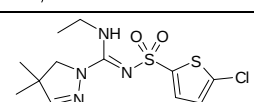
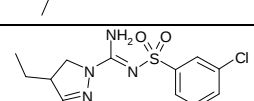
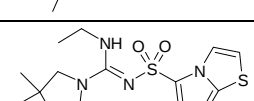
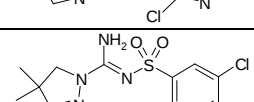
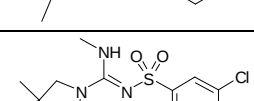
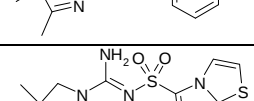
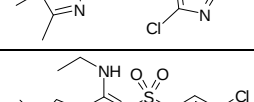
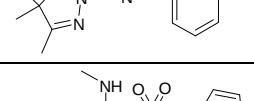
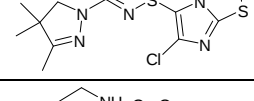
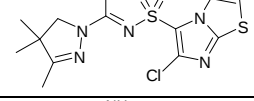
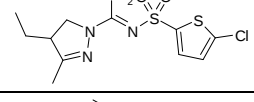
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS	5-HT ₆		
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
32		2	0,30 (e)	2,08	79-80		
33		2 y 3	0,45 (a)	1,99	62-67	7,9	7,8
34		2	-	2,08			
35		2	-	1,74			
36		2	0,18 (a)	1,87			
37		2		2,33			
38		2		2,16			
39		2	204	2,04			
40		2		2,09			
41		2	0,23 (a)	1,71	141-142		
(+)-41	(+)-enantiómero +9° (1 %, MeOH)	2	0,22 (a)		96-101	8,9	
(-)-41	(-)-enantiómero -6° (1 %, MeOH)	2	0,22 (a)		99-105		
42		2	0,29 (f)	1,83		6,9	6,7
43		2	0,60 (r)				
44		2	0,15(l)				

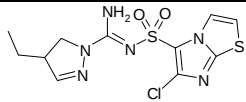
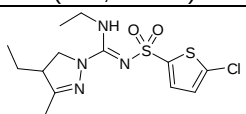
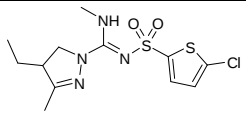
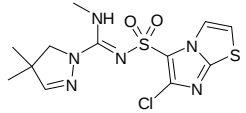
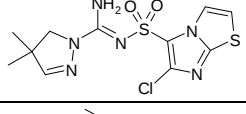
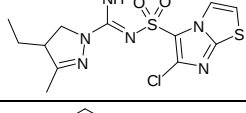
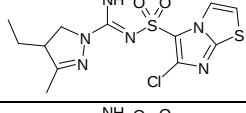
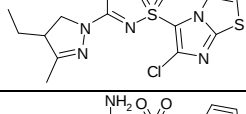
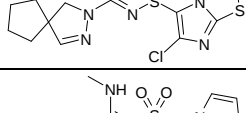
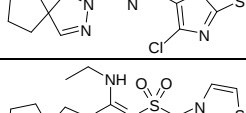
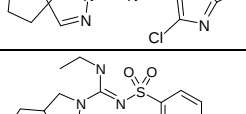
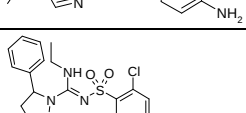
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas			Farmacología	
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
45		2	0,26 (n)				
46		2	0,52(l)				
47		2	0,30 (o)				
48		2	0,22 (c)	2,19			
49		2	0,22 (s)	2,11			
50		2		2,13			
51		3	0,39 (g)			6,7	6,9
53		3	0,38 (g)				
55		3	0,39 (g)				
56		3	0,45 (g)				
57		3	0,51 (g)				
58		3	0,42 (g)				
59		3	0,37 (g)				
60		3	0,43 (g)				
61		3	0,53 (g)				

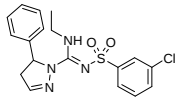
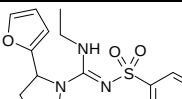
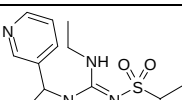
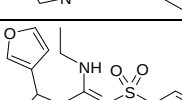
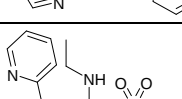
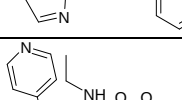
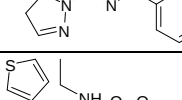
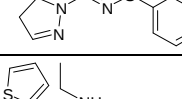
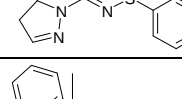
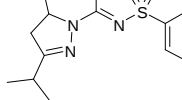
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
62		3	0,46 (g)				
63		3	0,49 (g)				
64		3	0,58 (g)				
65		3	0,48 (g)				
66		3	0,45 (g)				
67		3	0,38 (g)				
68		3	0,47 (g)				
69		3	0,46 (g)				
70		3	0,33 (g)				
71		3	0,42 (g)				
72		3	0,43 (g)				
73		3	0,44 (g)				
74		3	0,45 (g)				
75		3	0,34 (g)				
76		3	0,45 (g)				

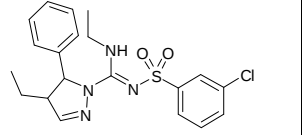
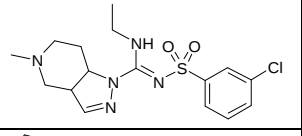
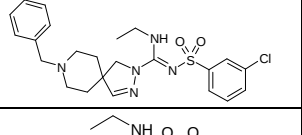
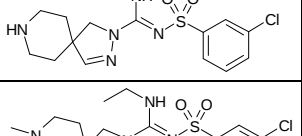
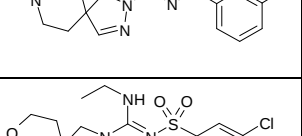
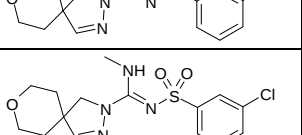
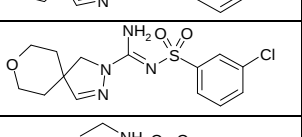
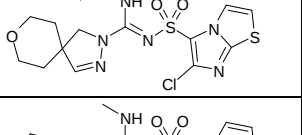
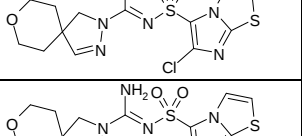
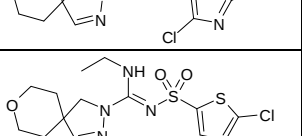
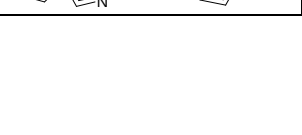
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS	5-HT ₆		
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
77		3	0,44 (g)				
78		3	0,18 (e)	1,79		7,1	7,2
79		3	0,22 (f)	1,76	1,76		
80		3	0,17 (g)	1,45			
81		3	0,44 (g)			7,0	7,2
82		3	0,19 (h)	1,73	57-61		
(+)-82	(+)-enantiómero +89° (1 %, MeOH)	2	0,19 (h)	1,78	54-57	9,1	8,6
(-)-82	(-)-enantiómero -85° (1 %, MeOH)	2	0,19 (h)	1,78	54-57	8,7	8,0
83		3	0,49 (g)			7,2	7,1
84		3	0,64 (g)				
85		3	0,62 (g)				
87		3	0,45 (g)				
88		3	0,48 (g)				
89		3	0,56 (g)			9,1	8,3
90		3	0,62 (g)				
91		3	0,34 (g) 0,15 (j)				
92		2		1,99			

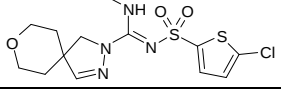
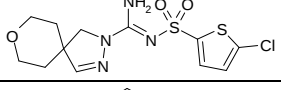
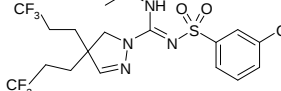
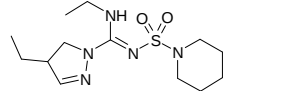
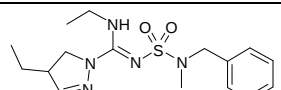
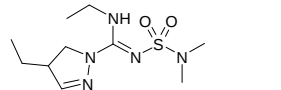
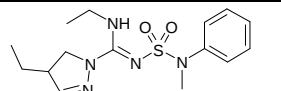
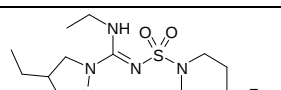
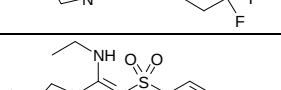
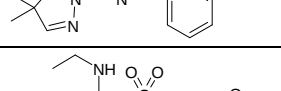
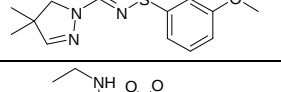
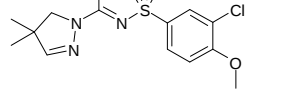
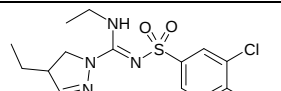
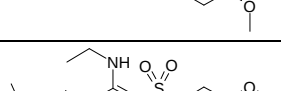
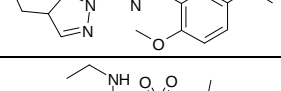
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS	5-HT ₆		
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
93		2	0,20 (c)	2,22			
94		2	0,22 (c)	2,06			
95		2	0,19 (c)	2,09			
96		2	0,14 (c)	1,79			
97		2	0,19 (s)		146-147		
98		2	0,20 (t)				
99		2	0,29 (a)				
100		2	0,28 (a)				
101		2		1,72			
102		2		1,62	162-164		
103		2	0,15 (h)	1,62		7,3	7,1
104		2	0,10 (h)	1,62			
105		2		1,64	115-116		
106		2	0,43 (a)				
107		2	0,50 (a)		184		
108		2					

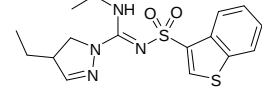
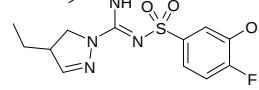
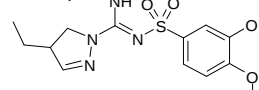
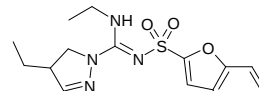
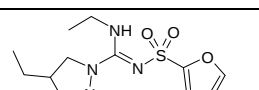
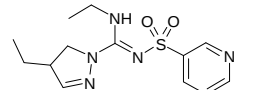
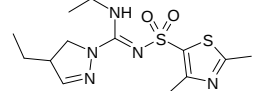
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas			Farmacología	
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
109		2	0,07 (h)	1,65	155-156		
110		2		1,66			
111		2		1,66			
112		2		1,79		7,2	6,7
113		2	0,16 (h)	1,69	121-123		
114		2	0,27 (a)		139-141		
115		2		1,65	135-137		
116		2	0,08 (c)	1,64			
117		2		1,51	169-171		
118		2	0,09 (i)	1,73			
119		2	0,09 (j)	1,44			
120		2	0,15 (j)	1,54			
121		2	0,63 (a)		155-156		
122		2	0,10 (j)				

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas			Farmacología	
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
(-)-122	(-)-enantiómero -88° (1 %, MeOH)	2		1,84			
(+)-122	(+)-enantiómero +82° (1 %, MeOH)	2		1,84			
123		2	0,35 (a)				
(-)-123	(-)-enantiómero -93° (1 %, DMSO)	2		1,58	176-178		
(+)-123	(+)-enantiómero +95° (1 %, DMSO)	2		1,58	146-147		
124		2	0,55 (a)				
125		2	0,43 (a)				
126		2	0,25 (a)				
127		2	0,35 (a)		198-199		
128		2	0,10 (j)				
129		2	0,15 (j)				
130		2	0,15 (j)		139-140	8,2	7,1
131		2	0,35 (o)		174-177		
132		2	0,20 (j)				
133		2	0,30 (j)		146-147	9,8	8,8
134		3	0,17 (a)		122-125		
142		2		1,76	164-166	7,3	

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS	5-HT ₆		
			R _f (x)	R _t	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
143		2		1,72	124-126	7,7	7,7
(-)-143	(-)-enantiómero -37° (1 % in CHCl ₃)	2		1,72		8,1	8,1
(+)-143	(+)-enantiómero +38° (1 %, CHCl ₃)	2		1,72			6,3
144		2	0,16 (c)	1,74		8,1	8,1
145		2	0,15 (g)	1,38		7,9	7,5
146		2	0,17 (c)	1,76		7,4	7,7
147		2	0,42 (g)	1,58		6,1	6,5
148		2	0,17 (g)	1,42		6,9	6,3
149		2	0,28 (e)	1,81		7,5	7,9
150		2	0,30 (e)	1,83		7,5	7,5
151		2	0,28 (c)	2,17		6,3	6,7
152		2	0,30 y 0,40 (e)	1,91			6,8
cis(-)-152	cis (-)-enantiómero -137° (1 %, MeOH)	2			129-132		
cis(+)-152	cis (+)-enantiómero +166° (1 %, MeOH)	2			132-134		
trans(-)-152	trans (-)-enantiómero -96° (1 %, MeOH)	2			146-149		

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS	5-HT ₆		
			R _f (x)	R _t	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
trans-(+)-152	<i>trans</i> (+)-enantiómero +72° (1 %, MeOH)	2			134-139		
153		2	0,14 y 0,20 (c)	2,02			6,8
cis(-)-153	<i>cis</i> (-)-enantiómero -125° (1 %, MeOH)	2					7,3
cis(+)-153	<i>cis</i> (+)-enantiómero +127° (1 %, MeOH)	2					5,9
trans-(-)-153	<i>trans</i> (-)-enantiómero -106° (1 %, CHCl ₃)	2					6,4
trans-(+)-153	<i>trans</i> (+)-enantiómero +117° (1 %, CHCl ₃)	2					6,9
154		2	0,07 (g)	1,27		8,4	8,0
155		2	0,25 (g)	1,54			
156		2	0,63 (v)	1,35		8,7	8,5
157		2	0,23 (w)	1,35		8,1	8,2
159		2	0,29 (o)		108-110	8,0	7,2
160		2	0,28 (o)			6,7	7,1
161		2	0,15 (a)			7,0	7,1
162		2	0,23 (o)			7,9	7,2
163		2	0,32 (o)			8,0	6,6
164		2	0,15 (o)			7,4	7,3
165		2	0,21 (x)			7,7	7,6

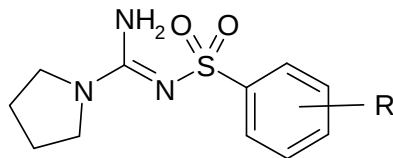
Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas		Farmacología		
			TLC	LCMS	5-HT ₆		
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
166		2	0,14 (y)			7,1	7,0
167		2	0,14 (a)			7,5	7,2
168		2		1,93			6,5
169		2		1,85			
170		2	0,20 (z)				
171		2		1,31	60-61		
172		2		1,67			6,5
173		2		1,60			
175		3	0,18 (d)	1,72		6,8	
176		3	0,19 (d)	1,76			
177		3		1,87			
178		3		1,88			
179		3		1,23			
182		3		1,32			
194		3		1,34			

Comp.	Estructura	S*	Prop. físico-químicas			Farmacología	
			TLC	LCMS		5-HT ₆	
			Rf (x)	Rt	p.f. °C	pA ₂	PK ₁
195		3		1,29			
197		3		1,66			
200		3		1,25			
202		3		1,38			
205		3		1,64			
206		3		1,33			
209		3		1,32			

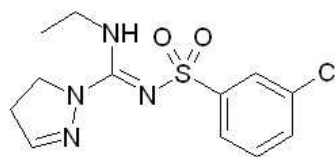
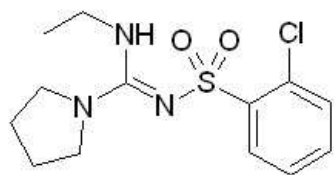
S* = ruta sintética; Rf (x) = valor Rf, entre paréntesis: Fase móvil de la TLC:

(a) = éter dietílico; (b) = MeOH:TEA = 97:3; (c) = DCM:acetona = 99:1; (d) = DCM: MeOH = 99:1;
 (e) = DCM:acetona = 98:2; (f) = DCM:acetona = 95:5; (g) = DCM: MeOH = 98:2; (h) = EA:PA = 1:2;
 (i) = EA:PA = 1:3; (j) = EA:PA = 1:1; (k) = EA:PA = 1:4; (l) = DCM; (m) = DCM: MeOH = 97:3;
 (n) = DCM: MeOH = 95:5; (o) = EA; (p) = EA:MeOH:NH₄OH = 94,5:5:0,5; (q) = DCM:EA = 3:1;
 (r) = DCM:éter dietílico = 1:4; (s) = éter dietílico:PA = 7:3; (t) = éter dietílico:PA = 8:2; (u) = EA:PA = 3:1;
 (v) = DCM:MeOH:NH₄OH = 78:20:2; (w) = DCM:MeOH:NH₄OH = 94,5:5:0,5; (x) = Et₂O:EA = 8:2;
 (y) = Et₂O:EA = 9:1; (z) = EA:PA = 5:95; Rt = tiempo de retención (en minutos) en análisis LC-MS

- 10 Los compuestos de la invención son nuevos. Como se indica en la tabla anterior, tienen una alta afinidad (pK_i) para receptores 5-HT₆ y son antagonistas potentes (pA₂). Estructuralmente, los compuestos más cercanamente relacionados descritos en la literatura son algunos de los derivados de sulfonilpirrolidina descritos en WO 02/030881:



- 15 En la WO 02/030881 no se proporcionaron datos farmacológicos para los ejemplos 18 (R = p-CH₃), 25 (R = p-Cl), 26 (R = H) y 27 (R = o-NO₂), pero se reivindica que son moduladores de sitios de ligadura de gabapentina, útiles en la terapia de un número de síntomas y trastornos que incluyen dolor y migraña. Es improbable que estos compuestos tengan afinidad para el receptor 5-HT₆, debido a que durante las exploraciones sintéticas de compuestos similares a los de la presente invención se sintetizó una serie de compuestos con sistemas anulares diferentes al anillo de pirazolina (presente en todos los compuestos de la presente invención), y se encontró que todos estos compuestos fueron inactivos como antagonistas 5-HT₆. El compuesto más cercano a los de la presente invención descrito en WO 02/030881 fue:
- 20



compuesto 28

Se encontró que este compuesto fue inactivo ($pA_2 < 5,0$), en contraste nítido con compuestos con anillos de pirazolina (por ejemplo, el compuesto 28 tiene un valor pA_2 de 7,7). Además del compuesto con anillo de pirrolidina arriba mostrado, también se sintetizaron (*utilizando rutas similares a las arriba descritas*) y se ensayaron compuestos con exactamente la misma estructura, pero con anillos diferentes. Específicamente: Se encontró que compuestos con un anillo fenilo, 2-piridinilo, 2-pirazinilo, 2-furanilo, 5-isoxazolilo, 2-quinolilo y 1-isoquinolilo (en vez del anillo 1-pirrolidina en el compuesto arriba mostrado) fueron todos inactivos ($pA_2 < 5,0$), indicando que el anillo de pirazolina de los compuestos de la invención es crucial para la interacción con receptores 5-HT₆.

Los compuestos específicos cuya síntesis se ha descrito anteriormente tienen la intención de ilustrar la invención adicionalmente con mayor detalle, y por lo tanto no debe considerarse que restringen el alcance de la invención de cualquier modo. Otras realizaciones de la invención serán aparentes para los técnicos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención que se ha dado a conocer en la presente descripción. Por lo tanto, la memoria descriptiva y los ejemplos deben ser considerados solamente a modo de ejemplo.

EJEMPLO 5: FORMULACIONES USADAS EN ESTUDIOS CON ANIMALES

Para administración oral (p.o.): a la cantidad deseada (0,5-5 mg) del compuesto sólido de fórmula general (1) en un tubo de vidrio, se agregaron algunas perlas de vidrio y el sólido se trituro mediante agitación con formación de vórtice durante 2 minutos. Después de agregar 1 ml de una solución de 1% de metilcelulosa en agua y 2% (v/v) de Poloxamer 188 (Lutrol F68), el compuesto se suspendió agitando durante 10 minutos con formación de vórtice. El pH se ajustó a 7 con unas pocas gotas de NaOH acuoso (0,1 N). Las partículas remanentes de la suspensión se suspendieron adicionalmente mediante el uso de un baño ultrasónico.

Para administración intraperitoneal (i.p.): a la cantidad deseada (0,5-15 mg) del compuesto sólido de fórmula general (1) en un tubo de vidrio, se agregaron algunas perlas de vidrio y el sólido se trituro mediante agitación con formación de vórtice durante 2 minutos. Después del agregado de 1 ml de una solución de 1% de metilcelulosa y 5% de manitol en agua, el compuesto se suspendió agitando durante 10 minutos con formación de vórtice. Finalmente el pH se ajustó a 7.

EJEMPLO 6: MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

Afinidad *in vitro* para receptores 5-HT₆ humanos

La afinidad para receptores 5-HT₆ humanos se midió en una preparación de membrana de células CHO transfectadas con receptores 5-HT₆ humanos mediante estudios de ligadura utilizando dietilamida del ácido [³H]-N-metil-lisérgico ([³H]-LSD) como ligando. La preparación de membrana se preparó a partir de células provistas por Euroscreen (Bruselas). Las células CHO/Gal6/mtAEQ/h5HT6-A1 se cultivaron en frascos T en medio CHO-S-SFM II (Gibco BRL), se suplementaron con FCS dialisado al 1%, L-glutamina 2 mM, Geneticina 500 µg/ml y Zeocina 200 µg/ml. Las células se cosecharon utilizando tripsina al 0,25% (1 ml / frasco T de 175 ml), se centrifugaron y posteriormente se suspendieron en medio CHO-S-SFM II y se congelaron a -80°C. Después del descongelamiento, las células se centrifugaron durante 3 minutos a 1500 g a 4°C. A partir de la pastilla, se prepararon membranas celulares mediante dos ciclos de homogeneización (Potter-Elvehjem, 10 recorridos, 600 rpm) y centrifugación (40.000 g durante 15 min, 4°C). El ensayo se realizó para lograr condiciones de estado constantes y para optimizar la ligadura específica. Para el receptor 5-HT₆ se incubaron membranas a partir de 5 x 10⁵ células con [³H]-LSD 5,0 nM a 37°C durante 30 minutos. Una ligadura no específica se determinó utilizando serotonina 10⁻⁵ M. Los ensayos se terminaron mediante filtración al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B) que habían sido pretratados con polietilenimina al 0,5%. La radioactividad total y ligada se determinó mediante conteo de centelleo en líquido. En cada uno de estos ensayos se logró una ligadura específica mayor de 80%. Los compuestos se ensayaron en una gama de concentración logarítmica 4; todas las determinaciones se realizaron por triplicado. Los valores IC₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando el ajuste de curva de la ecuación de Hill. Las constantes de inhibición (valores K_i) se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Preushoff:

$$K_i = IC_{50} : (1 + L/K_d)$$

donde L representa la concentración del radioligando ([³H]-LSD) en el ensayo, y K_d representa la afinidad del

radioligando para el receptor. Los resultados se expresan como valores pK_i , por medio $\pm$ SD de al menos tres experimentos separados.

Actividad funcional *in vitro* ((ant)agonismo para receptores 5-HT₆ humanos

El ensayo Aequirin - 5HT₆ humano - CHO se compró de Euroscreen, Bruselas (Euroscreen, informe técnico, receptor 5-HT₆-A1 de la serotonina recombinante humana, clon de DNA y línea celular recombinante de CHO AequirinTM, nº de catálogo: ES-316-A, Febrero de 2003). Las células 5-HT₆ Aequirin humanas expresan apo-Aequirin tomadas como blanco por mitocondrios. Las células deben cargarse con coelenterazina para reconstituir Aequirin activo. Después de ligar agonistas al receptor 5-HT₆ humano aumenta la concentración de calcio intracelular y la ligadura de calcio al complejo apo-Aequirin/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de la coelenterazina, lo que resulta en la producción de apo-Aequirin, coelenteramida, CO₂ y luz (λ_{max} 469nm). Esta respuesta luminiscente depende de la concentración del agonista. La luminiscencia se mide utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonísticos de compuestos se expresan como pEC_{50} . Los efectos antagonísticos de los compuestos se determinaron como la inhibición de luminiscencia inducida por α -metilserotonina 10^{-8} M y el pA_2 se calculó según la ecuación de Cheng-Preushoff. Los compuestos se ensayaron en una gama de concentración logarítmica de 5 y se realizaron 3 experimentos independientes por duplicado.

EJEMPLO 7: PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de fórmula (1) son formulados en composiciones farmacéuticas para uso clínico, las cuales son realizaciones importantes y nuevas de la invención porque contienen los compuestos, más particularmente compuestos específicos, que se han dado a conocer en la presente descripción. Tipos de composiciones farmacéuticas que pueden usarse incluyen, pero no están limitadas a, tabletas, tabletas masticables, cápsulas (incluyendo microcápsulas), soluciones, soluciones parenterales, ungüentos (cremas y geles), supositorios, suspensiones y otros tipos que se han dado a conocer en la presente descripción o aparentes para un experto en la materia a partir de la memoria descriptiva y un conocimiento general de la técnica. El ingrediente activo, por ejemplo, también puede encontrarse en la forma de un complejo de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres. Las composiciones son usadas por vía oral, intravenosa, subcutánea, traqueal, bronquial, intranasal, pulmonar, transdermal, bucal, rectal, parenteral o por otras vías de administración. La formulación farmacéutica contiene al menos un compuesto de fórmula (1) mezclado con un adyuvante, diluyente y/o soporte farmacéuticamente aceptable. La cantidad total de ingredientes activos se encuentra adecuadamente en la gama de desde aproximadamente 0,1% a 95% (p/p) de la formulación, adecuadamente desde 0,5% a 50% (p/p) y preferentemente desde 1% a 25% (p/p).

Los compuestos de la invención pueden ser llevados a formas adecuadas para la administración mediante procesos usuales que usan sustancias auxiliares tales como ingredientes líquidos o sólidos pulverizados, tales como rellenos y diluyentes líquidos o sólidos farmacéuticamente usuales, disolventes, emulsionantes, lubricantes, saborizantes, colorantes y/o sustancias tampón. Sustancias auxiliares usadas frecuentemente incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol y otros azúcares o alcoholes de azúcares, talco, lactoproteína, gelatina, almidón, amilopectina, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, maní o sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono o polihídricos tales como glicerol, así como agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. Luego la mezcla puede ser procesada en gránulos o comprimida en tabletas. Una tableta se prepara utilizando los ingredientes indicados a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
COMPUESTO N° 20	10
Celulosa, microcristalina	200
Dióxido de silicio, evaporado	10
Ácido esteárico	10
Total	230

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar tabletas con un peso 230 mg cada una.

Los ingredientes activos pueden premezclarse por separado con los otros ingredientes no activos, antes de preparar la mezcla final para formar una formulación. Los ingredientes activos también pueden mezclarse entre sí, antes de mezclarlos con los ingredientes no activos para formar una formulación.

Pueden prepararse cápsulas blandas de gelatina con cápsulas que contienen una mezcla de los ingredientes activos de la invención, aceite vegetal, grasa u otro vehículo adecuado para cápsulas blandas de gelatina. Cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los ingredientes activos. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener los ingredientes activos conjuntamente con ingredientes sólidos pulverizados tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina. Pueden prepararse cápsulas duras de gelatina utilizando los ingredientes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
COMPUESTO N° 20	10
Almidón, secado	95
Estearato de magnesio	14
Total	120

Los ingredientes precedentes se mezclan y se llenan en cápsulas de gelatina duras en cantidades de 120 mg.

Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse (i) en la forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en la forma de un microenema preparado para el uso; o (iv) en la forma de una formulación de microenema seca que debe ser reconstituida en un disolvente adecuado inmediatamente antes de la administración. Supositorios, conteniendo cada uno 1 mg de ingrediente activo, pueden prepararse como sigue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/supositorio)</u>
COMPUESTO N° 20	20
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000
Total	2.020

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de tamaño de malla apropiado y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente con la utilización del calor mínimo necesario. Luego la mezcla se vierte en un molde para supositorios con una capacidad normal de 2 g y se deja enfriar.

Las preparaciones líquidas pueden prepararse en la forma de jarabes, elixires, gotas o suspensiones concentradas, por ejemplo soluciones o suspensiones que contienen los ingredientes activos, consistiendo el remanente de, por ejemplo, azúcar o alcoholes de azúcares y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Una formulación intravenosa puede prepararse como sigue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
COMPUESTO N° 20	1 g
Arlatone G TM	100 ml
EtOH	100 ml
Aqua, estéril	800 ml

El compuesto se disuelve en el Arlatone GTM, EtOH y agua y luego la solución se diluye lentamente con agua adicional.

Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, conservantes, sacarina y carboximetilcelulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas también pueden prepararse en la forma de un polvo seco, reconstituido con un disolvente adecuado previo al uso. Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse en la forma de una solución que contiene una formulación de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes, conservantes y/o ingredientes tampón. Las soluciones para administración parenteral también pueden prepararse en la forma de una preparación seca, reconstituida con un solvente adecuado antes del uso.

La presente invención también da a conocer formulaciones y "kits de partes" que comprenden uno o más contenedores llenados con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención, para el uso en terapia médica. Con tal contenedor (tales contenedores) pueden estar asociados varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso o una nota en la forma exigida por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria. El uso de formulaciones de la presente invención en la fabricación de medicamentos a ser usados para tratar un estado en el cual se requiere o se desea el antagonismo de receptores 5-HT₆, y métodos de tratamiento médico que comprenden la administración de una cantidad total terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (1) a un paciente que sufre de, o es susceptible a, un estado en el cual se requiere o desea antagonismo de receptores 5-HT₆.

A modo de ejemplo y no como limitación, se dan varias composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos activos preferidos para uso sistémico o aplicación tópica. En lugar de (o además de) dichos compuestos pueden usarse otros compuestos de la invención o combinaciones de los mismos. La concentración del ingrediente activo puede variar dentro de una amplia gama según lo explicado en la presente invención. Las cantidades y tipos de ingredientes que pueden incluirse son bien conocidos por la técnica.

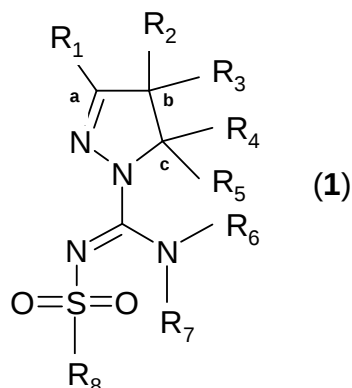
BIBLIOGRAFÍA

- Bentley, J. C. y otros (1997) J. Psychopharmacol. Suppl. A64, 255
- 5 Bentley, J. C. y otros (1999a) Br J Pharmacol. Suppl. 126, P66
- Bentley, J. C., y otros (1999b). Br J Pharmacol 126(7): 1537-42
- 10 Berge, S.M.: "*Pharmaceutical salts*", J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977).
- Bickel, M.H., : "*The pharmacology and Biochemistry of N-oxides*", Pharmacological Reviews, 21(4), 325 – 355, 1969.
- Bundgaard, H. (editor), "*Design of Prodrugs*", Elsevier, 1985.
- 15 Byrn y otros, Pharmaceutical Research, 12(7), 945-954, 1995.
- Dwyer & Meilor,: "*Chelating agents and Metal Chelates*", Academic Press, capítulo 7, 1964.
- 20 Ettmayer, P. y otros, "*Lessons learned from marketed and investigational prodrugs*", J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004.
- Järvinen, T. y otros, "*Design and Pharmaceutical applications of prodrugs*", páginas 733-796 en: S.C. Gad (editor): "*Drug Discovery Handbook*", John Wiley & Sons Inc., New Jersey, U.S.A, 2005.
- 25 King, F.D., (editor), página 215 en: "*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*", 1994, ISBN 0-85186-494-5.
- Kohen, R., y otros (1996). J Neurochem 66(1): 47-56
- 30 Martin, E.W. (Editor), "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", Mack Publishing Company, 19^a Edición, Easton, Pa, Vol 2., Capítulo 83, 1447-1462, 1995.
- Rogers, D. C., y otros (1999). Br J Pharamcol 127(supl.). 22P
- 35 Roth, B. L., y otros (1994). J Pharmacol Exp Ther 268(3): 1403-10
- Ruat, M. y otros (1993) Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 268-276
- Sebben, M. y otros (1994) NeuroReport 5: 2553-2557
- 40 Sibley, D.R. y otros, Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327
- Sleight, A.J., y otros, Neurotransmission, 1995, 11, 1-5
- 45 Sleight, A.J., y otros, Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8).
- Sleight, A. J., y otros (1998). Br J Pharmacol 124(3): 556-62
- Stella,J., "*Prodrugs as therapeutics*", Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004.
- 50 Woolley M. L. y otros (2001) Neuropharmacology 41: 210-219

WO 01/070700 y WO 02/030881

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1):



o un tautómero, estereoisómero, N-óxido, o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes en la que:

- R₁ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) no sustituido, un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno,

- R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) no sustituido, un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno, o

R₁ y R₂, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo cicloalquilo C₅₋₈, o

R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo cicloalquilo C₃₋₈, o

R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo heterocicloalquilo C₅₋₈ no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes Y, escogidos entre (C₁₋₃) alquilo, trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, (C₁₋₃) alquilo, trifluorometoxi, y amino, o

- R₄ y R₅ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) no sustituido, un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado cuyos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y tal como se ha definido anteriormente o,

R₃ y R₄, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo cicloalquilo-C₃₋₈, o

R₃ y R₄, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo heterocicloalquilo C₅₋₈ cuyos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y tal como se ha definido anteriormente o

- R₆ y R₇ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), o un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno; o un grupo alcoxi(C₁₋₃), o un grupo dialquil(C₁₋₃)-amino-alquilo(C₁₋₃), o un grupo aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado, o un grupo cicloalquilo-C₅₋₈ o un grupo heterocicloalquilo C₅₋₈ cuyos grupos cíclicos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y tal como se ha definido anteriormente, con la condición de que se excluye N-(4,6-dimetil-2-pirimidinilo)-4,5-dihidro-N'-[(4-metilfenilo)sulfonilo]-5-fenilo-1 H-pirazol-1-carboximidamida, o

R₆ y R₇, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo-C₅₋₈ no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente,

- R₈ representa un grupo aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado cuyos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido en lo anterior o R₈ representa un grupo -CR₉=CR₁₀ arilo en el que R₉ y R₁₀ representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo-(C₁₋₃) y en el que "arilo" comprende grupos aromáticos o hetero-aromáticos monocíclicos o bicíclicos fusionados, o R₈ representa un grupo -C≡C-arilo, en el que "arilo" tiene el significado mencionado anteriormente, un grupo piperidinilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente, o un grupo -NR₁₁R₁₂ en el que R₁₁ y R₁₂ representan independientemente hidrógeno, un grupo no alquilo-(C₁₋₃) no sustituido o un grupo fenilo o bencilo, cuyos grupos fenilo o bencilo son no sustituido o sustituidos con uno o varios sustituyentes Y, tal como se ha definido anteriormente.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (1) o un tautómero, estereoisómero, N-óxido o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, en el que:

- R₁ representa hidrógeno o R₁ y R₂, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo ciclohexilo,

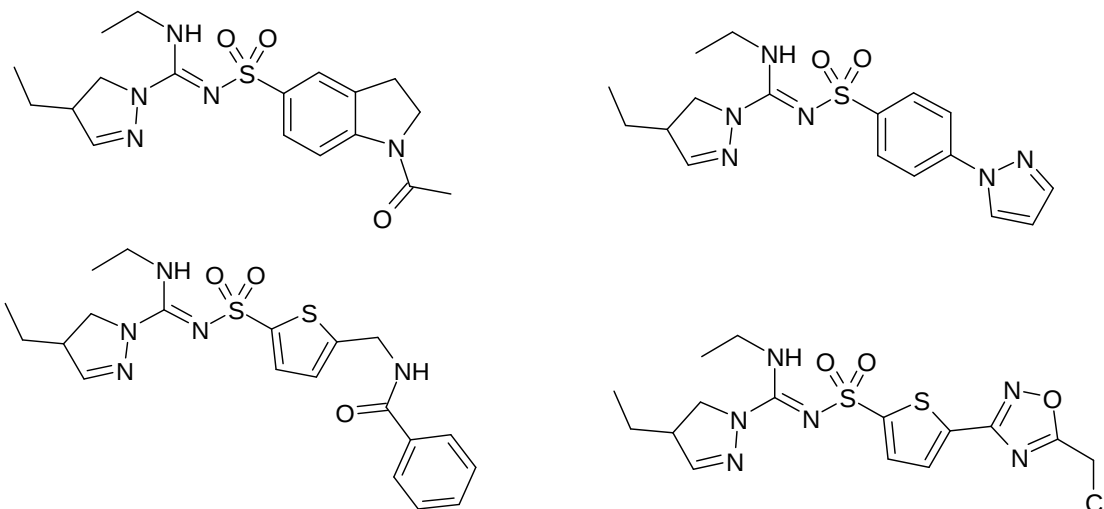
- R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₃), o R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo ciclohexilo o ciclohexilo,

- R₄ y R₅ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₃), o R₃ y R₄, conjuntamente con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo cicloalquilo-C₃₋₈,

- R₆ y R₇ representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁₋₃), o un grupo alquilo(C₁₋₄) sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un grupo metoxi, o un grupo ciclohexilo, o un grupo 4-piperidinilo,
 - R₈ tiene los significados dados en la reivindicación 1.

3. Compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula (1) o un tautómero, estereoisómero, N-óxido o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, en el que: R₁, R₄, R₅ y R₆ representan hidrógeno, R₂ y R₃ representan independientemente un grupo alquilo(C₁₋₃), o R₂ y R₃, conjuntamente con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo, R₇ representa un grupo alquilo(C₁₋₃) y R₈ tiene los significados dados en la reivindicación 1.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (1) seleccionado entre los de fórmulas:



5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un tautómero, estereoisómero, N-óxido o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, cuyo compuesto es un enantiómero ópticamente activo.

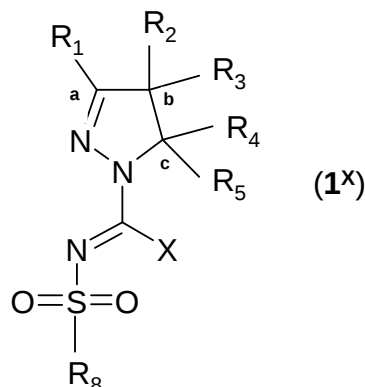
6. Medicamento, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable del mismo.

7. Medicamento, según la reivindicación 6, para utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos emocionales, migraña, enfermedad de Alzheimer, declinación cognitiva relacionada con la edad, daño cognitivo suave, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, anorexia, bulimia, trastornos de comer en exceso, ataques de pánico, acatisia, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, trastorno de déficit de atención, supresión del abuso de cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas, dolor, trastornos asociados con trauma espinal o lesión de la cabeza, hidrocefálea, trastorno funcional del intestino, síndrome del intestino irritable, obesidad y diabetes tipo 2.

8. Medicamento, según la reivindicación 6, que comprende además, como mínimo, un agente terapéutico adicional.

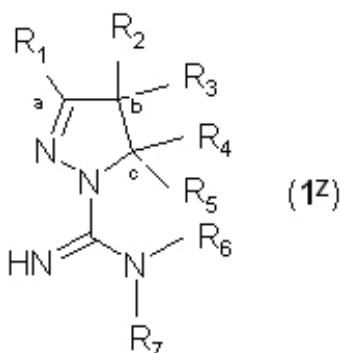
9. Preparación combinada, que comprende (i) un compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (1), o sales o hidratos farmacológicamente aceptables del mismo y (ii) otro medicamento, para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia de la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos emocionales, migraña, enfermedad de Alzheimer, declinación cognitiva relacionada con la edad, daño cognitivo suave, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, anorexia, bulimia, trastornos de comer en exceso, ataques de pánico, acatisia, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, trastorno de déficit de atención, supresión del abuso de cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas, dolor, trastornos asociados con trauma espinal o lesión de la cabeza, hidrocefálea, trastorno funcional del intestino, síndrome de intestino irritable, obesidad y diabetes tipo 2.

10. Compuestos de fórmula general (1^x):



5 en la que X representa halógeno o S-alquilo(C₁₋₄), y los otros símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos, así como sales, hidratos y solvatos farmacológicamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (1^x) y sus tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos cuyos compuestos son útiles en la síntesis de compuestos de formula general (1).

10 11. Compuestos de fórmula general (1^z):



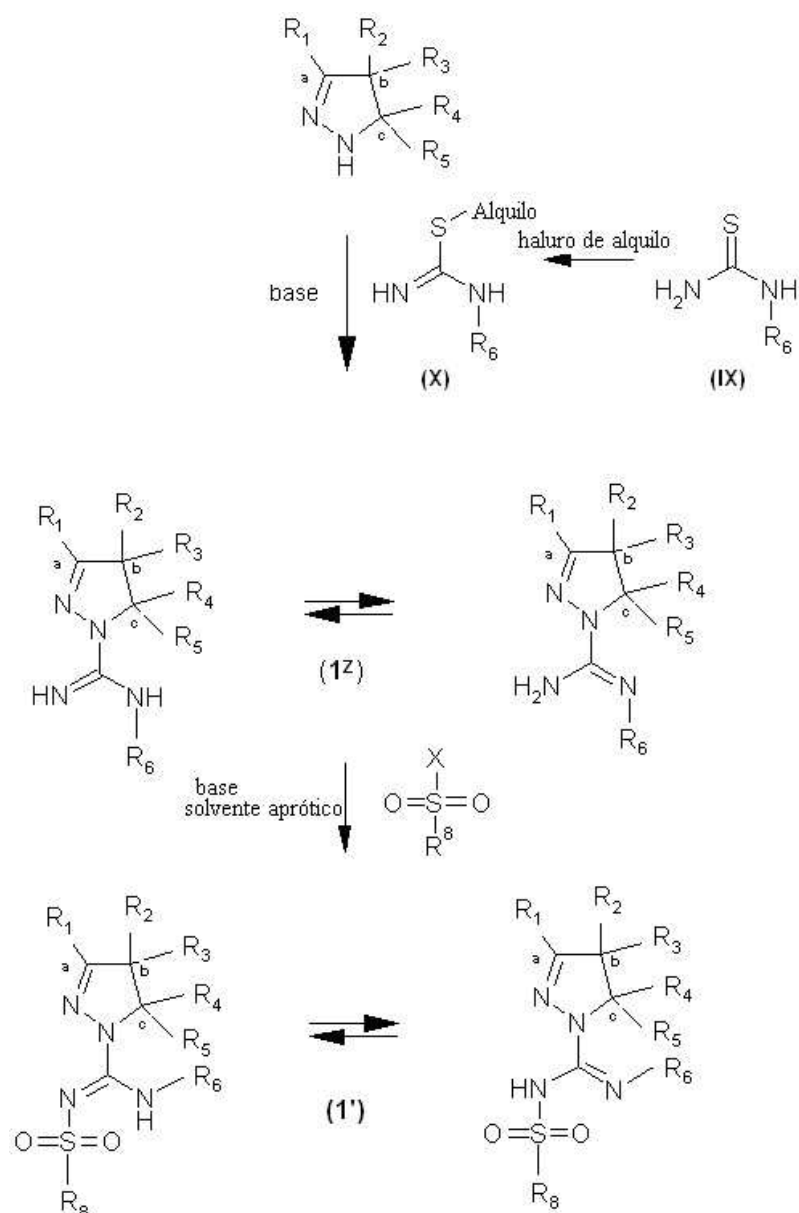
15 en la que los símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos, siendo útiles dichos compuestos en la síntesis de compuestos de formula general (1), con la condición de que cuando R₁ R₂ R₃ R₅ y R₆ son hidrógeno y R₄ es fenilo, R₇ no puede ser hidrógeno o 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo; y con la condición de que cuando R₂ R₃ R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno y R₁ es metilo, R₄ no puede ser fenilo, 2-hidroxifenilo o 4-metilfenilo.

20 12. Proceso para preparar compuestos, según la reivindicación 1 de fórmula (1), donde R⁷ es hidrógeno, teniendo los compuestos de este modo la fórmula (1^z), en la cual todos los símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

25 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), obtenible haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un haluro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo, con una pirazolina en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula (1^z),

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1^z) con un haluro de sulfonilo de fórmula R₈-SO₂-X, donde X es Br, Cl ó F, en un solvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de una base tal como diisopropilamina,

30



13. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos emocionales, migraña, enfermedad de Alzheimer, declinación cognitiva relacionada con la edad, daño cognitivo suave, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, anorexia, bulimia, trastornos de comer en exceso, ataques de pánico, acatisia, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, trastorno de déficit de atención, supresión del abuso de cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas, dolor, trastornos asociados con trauma espinal o lesión de la cabeza, hidrocefálea, trastorno funcional del intestino, síndrome de intestino irritable, obesidad y diabetes tipo 2.