

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 146**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) **C07D 231/40** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008 E 08849725 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2221298**

54 Título: **Derivados de fenilpirazol**

30 Prioridad:

13.11.2007 JP 2007294040
12.06.2008 JP 2008153736

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2013

73 Titular/es:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
24-1 Takada 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP

72 Inventor/es:

NAKAMURA, TOSHIO;
TATSUZUKI, MAKOTO;
NOZAWA, DAI;
TAMITA, TOMOKO;
MASUDA, SEIJI;
OHTA, HIROSHI;
KASHIWA, SHUHEI;
FUJINO, AYA;
CHAKI, SHIGEYUKI y
SHIMAZAKI, TOSHIHARU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 436 146 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenilpirazol.

5 **Técnica anterior**

10 La histamina normalmente se almacena en gránulos intracelulares en mastocitos, pulmón, hígado y mucosa gástrica, etc. En respuesta a estímulos externos tales como la unión del antígeno al anticuerpo de la superficie de la célula, la histamina se libera al entorno extracelular. Por ejemplo, cuando los mastocitos son estimulados por un antígeno que entra desde fuera, la histamina se libera desde los mastocitos y estimula los receptores H1 (H1) de histamina localizados en los vasos sanguíneos o la musculatura lisa ocasionando reacciones alérgicas. Del mismo modo, la histamina liberada de las células ECL (células de tipo enterocromafina) sobre la mucosa gástrica estimula los receptores de histamina H2 (H2) en las células parietales promoviendo la secreción de ácido gástrico. Basándose en estos hechos, se han desarrollado antagonistas de los receptores H1 y H2 como agentes terapéuticos para enfermedades alérgicas y úlcera gástrica, respectivamente, ambos de los cuales se utilizan ahora ampliamente como medicamentos.

20 Adicionalmente, se ha dilucidado que la histamina sirve como neurotransmisor y actúa sobre el tercer receptor de histamina (receptor H3 (H3) de histamina) localizado en los nervios centrales y periféricos ejerciendo de este modo diversas funciones fisiológicas. Este receptor se clonó en 1999 y se determinó su secuencia génica y la secuencia de aminoácidos. Sin embargo, su homología de secuencia de aminoácidos era tan baja como 22% y 21,4% con el receptor H1 y el receptor H2, respectivamente (véase el Documento no de Patente 1). Los receptores H3 están presentes en la membrana presináptica y se muestra que sirven como autorreceptores que controlan la síntesis y liberación de histamina (véase el Documento no de Patente 2). Por otra parte, también se muestra que los receptores H3 controlan no sólo la liberación de histamina, sino también la liberación de otros neurotransmisores incluyendo acetilcolina, serotonina, dopamina y noradrenalina (véase el Documento no de Patente 3). También se sugiere que los receptores de H3 serían activos en la ausencia de agonistas, y su actividad puede ser inhibida por compuestos que sirven como agonistas inversos. Estos hechos sugieren que los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 podrían mejorar la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 y pueden servir como agentes terapéuticos para diversas enfermedades relacionadas con la liberación anómala de estos neurotransmisores.

35 Experimentos en modelos animales indican la posibilidad de que los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 se puedan utilizar como agentes terapéuticos para la demencia, la enfermedad de Alzheimer (véanse los Documentos no de Patente 4 y 5), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (véase el Documento no de Patente 6), la esquizofrenia (véase el Documento no de patente 7), la epilepsia, la convulsión central, etc.

40 Por otra parte, se muestra que los receptores H3 están implicados en la conducta alimentaria (véase el Documento no de Patente 8); y por lo tanto las posibles enfermedades diana para los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 también incluyen enfermedades metabólicas tales como trastornos alimentarios, obesidad, diabetes, hiperlipidemia, etc.

45 Adicionalmente, se demuestra que la histamina regula el ritmo circadiano en el cerebro y es responsable de mantener un equilibrio entre los estados de vigilia y sueño (véanse los documentos no de Patente 9 y 10); y por lo tanto, las posibles enfermedades diana para los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 también incluyen los trastornos del sueño y enfermedades asociadas con los trastornos del sueño como la narcolepsia, el síndrome de apnea del sueño, el trastorno del ritmo circadiano, la depresión, etc.

50 Además, se muestra que los receptores H3 están presentes en los nervios simpáticos en la mucosa nasal, y hay un informe que muestra que el uso combinado de antagonistas del receptor H3 y H1 mejora notablemente la congestión nasal (véase el Documento no de Patente 11). Esto indica la posibilidad de que los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 sean útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica u otras enfermedades, ya sea por sí solos o combinados con antagonistas de los receptores H1.

55 Los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 se han resumido en varios estudios (véanse los Documentos no de Patente 12 a 15), y se puede hacer referencia a estos comentarios. En los primeros años, se publicaron numerosos informes para los compuestos de imidazol partiendo de la propia histamina como compuesto líder. Sin embargo, estos compuestos todavía no se han desarrollado como medicamentos, ya que se temía que tuvieran efectos negativos tales como la inhibición de una enzima de metabolización de fármacos, el citocromo P450 (CYP).

60 En los últimos años, se han emitido muchos informes para antagonistas o agonistas inversos de receptores H3 no de imidazol (véanse los Documentos de Patente 1 a 15). Sin embargo, no hay ningún informe acerca de los compuestos que tienen la estructura descrita en la presente invención.

Documento de Patente 1: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2002/012190

- Documento de Patente 2: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2002/040461
 Documento de Patente 3: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2005/007644
 Documento de Patente 4: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2005/097751
 Documento de Patente 5: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2005/097778
 Documento de Patente 6: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2005/118547
 Documento de Patente 7: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/014136
 Documento de Patente 8: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/023462
 Documento de Patente 9: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/045416
 Documento de Patente 10: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/046131
 Documento de Patente 11: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/059778
 Documento de Patente 12: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/061193
 Documento de Patente 13: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/107661
 Documento de Patente 14: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/103057
 Documento de Patente 15: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2007/094962
 Documento no de Patente 1: Lovenberg T.W. et al., Molecular pharmacology, 55, 1101-1107, 1999
 Documento no de Patente 2: Arrang J-M. et al., Nature, 302, 832-837, 1983
 Documento no de Patente 3: Brown R.E. et al., Progress in Neurobiology, 63, 637-672, 2001
 Documento no de Patente 4: Huang Y-W. et al., Behavioural Brain Research, 151, 287-293, 2004
 Documento no de Patente 5: Komater V.A. et al., Behavioural Brain Research, 159, 295-300, 2005
 Documento no de Patente 6: Passani M.B. et al., Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24, 107-113, 2000
 Documento no de Patente 7: Fox G.B. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 313, 176-190, 2005
 Documento no de Patente 8: Hancock A.A. et al., Curr. Opin. Investig. Drug, 4, 1190-1197
 Documento no de Patente 9: Huang Z-L. et al., Prog. Natr. Acad. Sci., 103, 4687-4692, 2006
 Documento no de Patente 10: Babier A.J. et al., Br. J. Pharmacol., 143, 649-661, 2004
 Documento no de Patente 11: McLeod R.L. et al., Am. J. Rhinol., 13, 391-399, 1999
 Documento no de Patente 12: Schwartz J.C. et al., Trends in Pharmacol. Sci., 7, 24-28, 1986
 Documento no de Patente 13: Passani M.B. et al., Trends in Pharmacol. Sci., 25, 618-625, 2004
 Documento no de Patente 14: Leurs R. et al., Nature Drug Discovery, 4, 107-122, 2005
 Documento no de Patente 15: Leurs R. et al., Drug Discovery Today, 10, 1613-1627, 2005

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar derivados fenilpirazol, más específicamente derivados de fenilpirazol que tienen un fuerte efecto inhibitor de la unión a los receptores H3 de histamina y que son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de histamina H3 tales como la demencia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, la epilepsia, la convulsión central, los trastornos alimentarios, la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia, los trastornos del sueño, la narcolepsia, el síndrome de apnea, los trastorno del ritmo circadiano, la depresión, la rinitis alérgica u otras enfermedades.

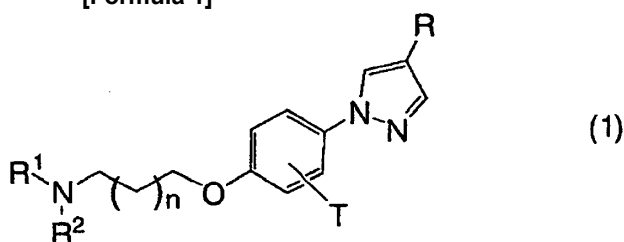
Medios para resolver los problemas

Como resultado de esfuerzos exhaustivos e intensivos, los autores de la presente invención han encontrado que los derivados de fenilpirazol que tienen un sustituyente específico en la posición 4 del pirazol tienen una fuerte actividad inhibitora de los receptores H3 de histamina. Este hallazgo ha llevado a la finalización de la presente invención.

Las realizaciones se proporcionarán a continuación para los derivados de fenilpirazol de la presente invención (en lo sucesivo denominados "los compuestos de la presente invención").

[1] Un derivado de fenilpirazol representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula 1]



55

{en donde

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, o

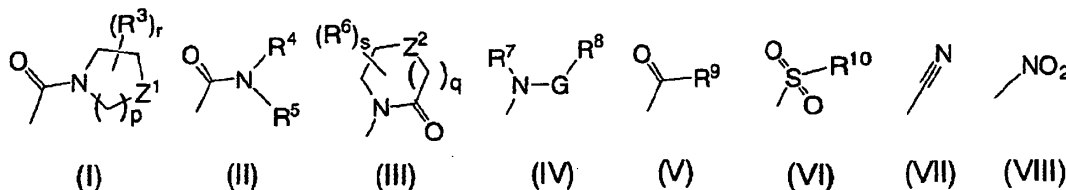
R¹ y R² están unidos entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₆),

n representa un número entero de 0 a 2,

T representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, y

R representa una cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII):

[Fórmula 2]



(en donde Z¹ y Z², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -CH₂-, -O- o -NR¹¹-,

p representa un número entero de 0 a 3,

q representa un número entero de 0 a 1,

r y s, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 0 a 2,

R³ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z¹ sea -CH₂-, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R³),

R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₂-C₇)carbonilo o carboxilo), cicloalquilo C₃-C₈ (en donde dicho cicloalquilo C₃-C₈ puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo) o la fórmula -(CH₂)_m-Ar¹ (en donde Ar¹ representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2),

R⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z² sea -CH₂-, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R⁶),

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R⁸ representa alquilo C₁-C₆ (en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo), cicloalquilo C₃-C₈ (en donde dicho cicloalquilo C₃-C₈ puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo), alcoxi C₁-C₆ (en donde dicho alcoxi C₁-C₆ puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo) o la fórmula -(CH₂)₁-Ar² (en donde Ar² representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), y 1 representa un número entero de 0 a 2),

G representa -CO- o -SO₂-,

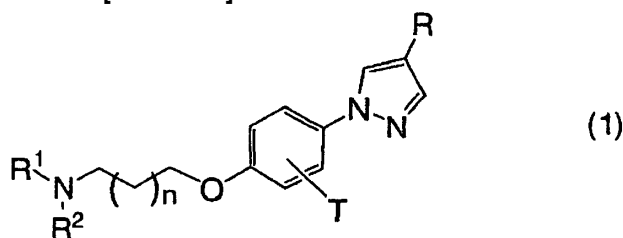
R⁹ representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano),

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₂-C₁₂)amino, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), y

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆).

[2] Un derivado de fenilpirazol representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 3]



{en donde

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , o

R^1 y R^2 se anclan entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de

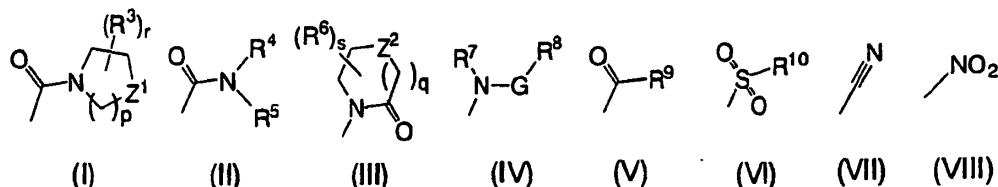
5 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno o alquilo C_1-C_6),

n representa un número entero de 0 a 2,

T representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 , y

R representa una cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII):

10 [Fórmula 4]



(en donde Z^1 y Z^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno $-CH_2-$, $-O-$ o $-NH-$,

p representa un número entero de 0 a 3,

15 q representa un número entero de 0 a 1,

r y s, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 0 a 2,

R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo (siempre que cuando Z^1 sea $-CH_2-$, el átomo o los

átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^3),

20 R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (en donde

dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8

(en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la

fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (en donde Ar^1 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo

C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno,

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2),

25 R^6 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^2 sea $-CH_2-$, el átomo o los

átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^6 , y siempre que cuando Z^2 es $-NH-$, R^6 es halógeno, alquilo C_1-

C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo),

R^7 representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^8 representa alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 ,

30 alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno,

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), alcoxi C_1-C_6 (en donde dicho alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno,

cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_1-Ar^2$ (en donde Ar^2 representa arilo (en donde dicho arilo

puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho

heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y 1 representa un

35 número entero de 0 a 2),

G representa $-CO-$ o $-SO_2-$,

R^9 representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con

halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido

con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y

40 R^{10} representa alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_2-C_{12})amino, un anillo heterocíclico

saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno,

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo

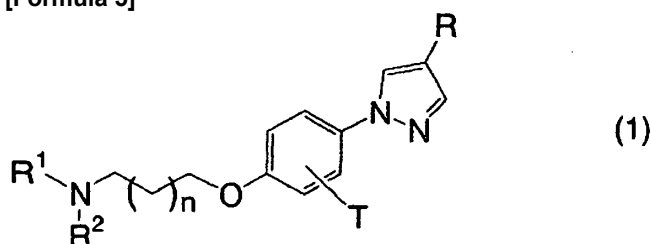
C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno,

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano)).

45 [3] Un derivado de fenilpirazol representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo:

[Fórmula 5]



50

{en donde

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, o

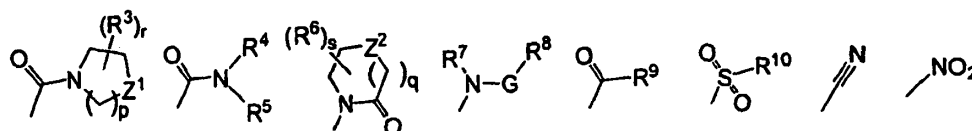
R¹ y R² se anclan entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₆),

5 n representa un número entero de 0 a 2,

T representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, y

R representa una cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII):

[Fórmula 6]



10

(I)

(II)

(III)

(IV)

(V)

(VI)

(VII)

(VIII)

(en donde Z¹ y Z², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -CH₂- o -O-,

p representa un número entero de 0 a 2,

q representa un número entero de 0 a 1,

15 r y s, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 0 a 2,

R³ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo,

R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo), cicloalquilo C₃-C₈ (en donde dicho cicloalquilo C₃-C₈ puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo) o la

20 fórmula -(CH₂)_m-Ar¹ (en donde Ar¹ representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2),

R⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o oxo,

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

25 R⁸ representa alquilo C₁-C₆ (en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo), cicloalquilo C₃-C₈ (en donde dicho cicloalquilo C₃-C₈ puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo), alcoxi C₁-C₆ (en donde dicho alcoxi C₁-C₆ puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo) o la fórmula -(CH₂)₁-Ar² (en donde Ar² representa arilo (en donde dicho arilo

30 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), y 1 representa un número entero de 0 a 2),

G representa -CO- o -SO₂-,

R⁹ representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido

35 con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), y

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₂-C₁₂)amino, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano), arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno,

40 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o ciano)).

[4] El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [3] anteriores, en donde en la fórmula (1),

n es 1,

T representa un átomo de hidrógeno o halógeno, y

45 R¹ y R² se anclan entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆).

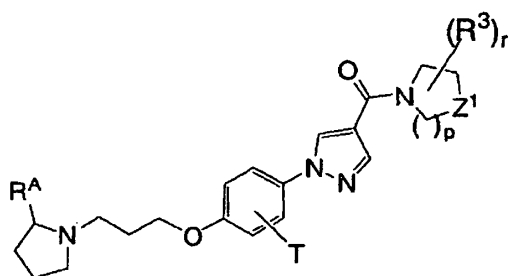
[5] El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriores, en donde en la fórmula (1), R es la fórmula (1).

50 [6] El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriores, en donde en la fórmula (1), R es la fórmula (II).

[7] El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriores, en donde en la fórmula (1), R es la fórmula (III).

55 [8] El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el apartado [1] anterior, que está representado por la siguiente fórmula :

[Fórmula 7]



{en donde Z^1 representa $-CH_2-$ o $-O-$,

p representa un número entero de 0 a 3,

5 r representa un número entero de 0 a 2,

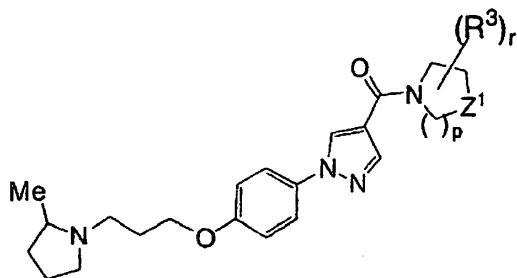
T representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^1 sea $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^3), y

R^A representa alquilo C_1-C_6).

10 [9] El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el apartado [1] anterior, que está representado por la siguiente fórmula :

[Fórmula 8]



15 {en donde Z^1 representa $-O-$ o $-NR^{11}-$ (en donde R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6),

p representa un número entero de 0 a 3,

r representa un número entero de 0 a 2, y

20 R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo}.

[10] El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [5] anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en:

4-{{1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,

4-{{1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,

25 4-{{1-[4-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,

4-{{1-[4-(3-piperidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,

4-{{1-[4-{3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,

azetidina-1-il-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)metanona,

4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol,

30 [(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-il][1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,

[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](1,4-oxazepan-4-il)metanona,

(4-metilpiperazina-1-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,

[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](pirrolidina-1-il)metanona,

35 (1-{4-[3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolina-4-il)metanona,

(1-{4-[3-(2-etilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolina-4-il)metanona,

(1-{4-[3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolina-4-il)metanona,

[1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolina-4-il)metanona,

[1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolina-4-il)metanona,

[1-(3-fluoro-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolina-4-il)metanona,

40 [1-(2-metil-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolina-4-il)metanona,

[1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolina-4-il)metanona, y

(2-hidroximorfolina-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona.

[11] El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [4] y [6] anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en:

45 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-terc-butil-1-{4-[3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-terc-butil-1-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-terc-butil-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 5 N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(4-metilfenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 4-fluorobencilamiduro de ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico,
 dimetilamiduro de ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico,
 10 bis-(2-hidroxietyl)-amiduro de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 N-(2-hidroxietyl)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(2-hidroxietyl)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo,
 N-(2-hidroxietyl)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicina, y
 15 N-[2-(2-hidroxietyl)etil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.
 [12] Un agente profiláctico o terapéutico para la demencia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de déficit de
 atención con hiperactividad, la esquizofrenia, la epilepsia, la convulsión central, los trastornos alimentarios, la
 obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia, los trastornos del sueño, la narcolepsia, el síndrome de apnea, el
 trastorno del ritmo circadiano, la depresión o la rinitis alérgica, que comprende el derivado de fenilpirazol o una
 20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [11]
 anteriores como ingrediente activo.

Ventajas de la invención

25 Los compuestos de la presente invención son excelentes antagonistas o agonistas inversos de los receptores H3 de
 histamina.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

30 Los términos y expresiones utilizados en este documento se definen como sigue.

Según e utiliza en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un
 átomo de bromo o un átomo de yodo.

35 El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
 incluyendo los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo,
 neopentilo y n-hexilo.

40 El término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo alquilo cíclico que contiene 3 a 8 átomos de carbono, incluyendo
 los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
 incluyendo los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi,
 isopentiloxi, neopentiloxi y n-hexiloxi.

45 El término "alcoxi(C₂-C₇)carbonilo" se refiere a un grupo carbonilo unido a un grupo alcoxi lineal o ramificado que
 contiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo,
 isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-
 pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo y n-hexiloxicarbonilo.

50 El término "hidroxialcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado sustituido con hidroxilo que contiene de
 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxi-n-propoxi, 3-hidroxi-n-propoxi, 2-hidroxi-1-metil-etoxi y
 6 grupos-hidroxi-n-hexiloxi.

55 El término "alquil(C₁-C₆)amino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que
 contiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo los grupos metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-
 butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, neopentilamino y n-
 hexilamino.

60 El término "dialquilamino C₂-C₁₂" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo lineales o ramificados
 que contienen cada uno de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo los grupos dimetilamino, dietilamino, di-n-
 propilamino, N,N-isopropilmetilamino, di-n-butilamino, diisobutilamino, N,N-sec-butiletilamino, N,N-terc-
 butilmetilamino, di-n-pentilamino, N,N-isopentilmetilamino, N,N-neopentilmetilamino y di-n-hexilamino.

El término "anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros" se refiere a, por ejemplo, un grupo 1-azetidilo, 1-pirrolidilo, piperidino, morfolino o 1-azepanilo.

Se pretende que la expresión "anclados entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros" signifique, por ejemplo, un grupo 1-azetidilo, 1-pirrolidilo, piperidino, morfolino o 1-azepanilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o un grupo naftilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo compuesto por un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 o 10 miembros. Los ejemplos incluyen los grupos piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y benzotriazolilo. Los ejemplos más específicos incluyen los grupos 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinazolin-5-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, indol-2-ilo, indol-5-ilo, indol-7-ilo, benzofuran-3-ilo, benzotiofen-3-ilo, benzimidazol-2-ilo, indazol-5-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y benzotriazol-4-ilo.

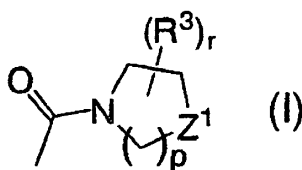
Las realizaciones preferidas se proporcionarán a continuación para los compuestos de la presente invención. n es preferiblemente 1.

T es preferiblemente un átomo de hidrógeno o halógeno.

25

Una realización preferida de R es la fórmula (I) se muestra a continuación.

[Fórmula 9]



30

[En la fórmula (I), Z¹ representa -CH₂-, -O- o -RMN¹¹- (en donde R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆), p representa un número entero de 0 a 3,

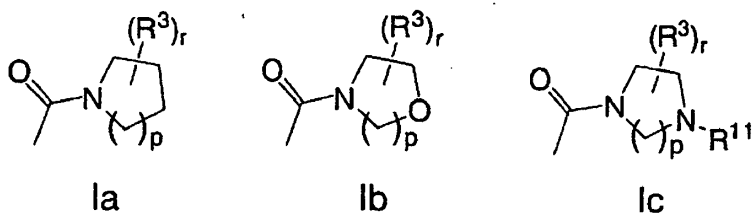
r representa un número entero de 0 a 2, y

R³ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z¹ sea -CH₂-, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser reemplazados por R³).

35

Las realizaciones preferidas de la estructura de fórmula (I) están representadas por las siguientes fórmulas:

[Fórmula 10]



40

(en donde R³, R¹¹, P y R se definen como antes).

R³ es preferiblemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o hidroxilo.

R¹¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₆.

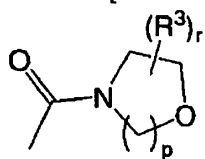
En la fórmula (Ia), p representa preferiblemente un número entero de 1 a 2.

45

En las fórmulas (Ib) y (Ic), p representa preferiblemente un número entero de 2 a 3.

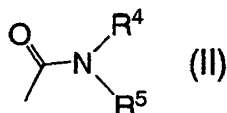
Una realización más preferida de la estructura de fórmula (I) se representa por la siguiente fórmula.

[Formula 11]



Otra realización preferida de R es la fórmula (II) mostrada a continuación.

[Formula 12]



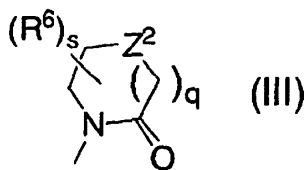
5

En la fórmula (II), R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno preferiblemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6) o la fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (en donde Ar^1 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2).

10

Otra realización preferida de R es la fórmula (III) mostrada a continuación.

15 [Fórmula 13]



En la fórmula (III), Z^2 representa $-CH_2-$, $-O-$ o $-NR^{11}-$ (en donde R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6), q representa un número entero de 0 a 1,

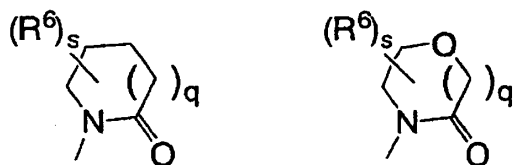
20

s representa un número entero de 0 a 2, y R^6 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^2 sea $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^6).

Las realizaciones preferidas de la estructura de fórmula (III) están representados por las siguientes fórmulas:

25

[Fórmula 14]



(en donde R^6 , S y q se definen como antes).

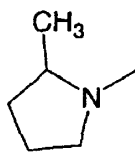
30

Del mismo modo, en una realización preferida de $-NR^1R^2$, R^1 y R^2 están anclados entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidilo, piperidino) (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6). En el caso de 1-pirrolidilo, éste está preferiblemente sustituido con un alquilo C_1-C_6 en la posición 2.

35

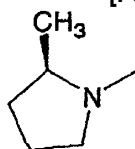
Una realización más preferida de $-NR^1R^2$ es un grupo representado por la siguiente fórmula.

[Fórmula 15]



Una realización aún más preferida de $-NR^1R^2$ es un grupo representado por la siguiente fórmula.

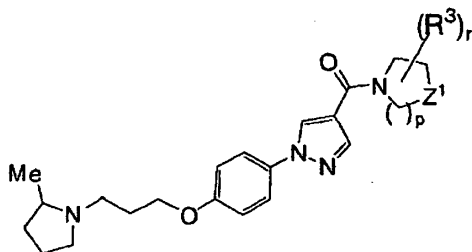
5 [Fórmula 16]



Por otra parte, para determinar su utilidad farmacéutica, se deben evaluar diversos aspectos de los compuestos, incluyendo no sólo su actividad principal, sino también a sus efectos secundarios y toxicidad. Más específicamente, cuando los compuestos son elegidos como diana de la inhibición del receptor H3, ya que los receptores opioides están implicados en el mecanismo de regulación de las funciones cerebrales, los compuestos pueden tener efectos secundarios, tales como dependencia, disforia, síntomas de tipo depresión si también tienen una afinidad por los receptores μ , δ y κ . Por otra parte, cuando los compuestos tienen un efecto antagónico contra los receptores σ_1 , afectarán a la liberación de acetilcolina y las funciones del receptor de NMDA, y por lo tanto no pueden ejercer un efecto de mejora suficiente sobre las funciones cognitivas. Estos hallazgos son referidos en J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, Arp, 301 (1), 249-257 y Neuropsychopharmacology de 2007 Mar, 32 (3), 514-521. Por lo tanto, hay una demanda de compuestos que no tengan afinidad por los receptores opioides y actúan selectivamente sobre los receptores H3.

20 Los compuestos preferidos en términos de baja afinidad para los receptores opioides son derivados de fenilpirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen un sustituyente específico en la posición 4 del pirazol y tienen adicionalmente otros sustituyentes como se define a continuación:

[Fórmula 17]

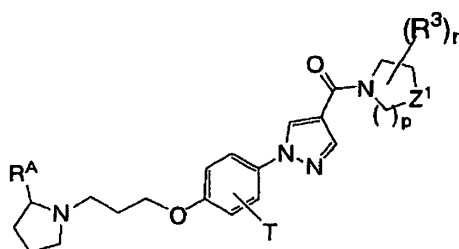


25 {en donde Z^1 representa $-O-$ o $-NR^{11}$ - (en donde R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6),
 p representa un número entero de 0 a 3,
 r representa un número entero de 0 a 2, y
 30 R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxí u oxo}.

Una realización preferida de la fórmula anterior es el siguiente: Z^1 es preferiblemente $-O-$, R^3 es preferiblemente halógeno, alquilo C_1-C_6 o hidroxí, y r es preferiblemente 0.

35 Los compuestos preferidos en términos de baja citotoxicidad son derivados de fenilpirazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen un sustituyente específico en la posición 4 del pirazol y tienen adicionalmente otros sustituyentes como se define a continuación:

[Fórmula 18]



{en donde Z^1 representa $-CH_2-$ o $-O-$,
 p representa un número entero de 0 a 3,

r representa un número entero de 0 a 2,
 T representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^1 sea $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser reemplazados por R^3), y

R^A representa alquilo C_1-C_6 }.
 5

Una realización preferida de la fórmula anterior es la siguiente: Z^1 es preferiblemente $-O-$, R^A es preferiblemente metilo, R^3 es preferiblemente alquilo C_1-C_6 o hidroxilo, y R es preferiblemente 0.
 10

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluya una sal con un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido nítrico; una sal con un ácido orgánico tal como ácido acético, oxálico ácido, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, málico ácido, ácido malónico, ácido mandélico, ácido galactárico o ácido naftaleno-2-sulfónico; una sal con uno o más iones metálicos tales como ión litio, ión sodio, ión potasio, ión calcio, ión magnesio, ión zinc y/o ión aluminio; así como una sal con amoníaco o una amina tal como arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina, 2-aminoetanol o benzatina.
 15
 20

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de diversos solvatos. Éstos pueden estar también en forma de hidrato en términos de aplicabilidad como preparaciones farmacéuticas.
 25

Los compuestos de la presente invención abarcan todos los siguientes: enantiómeros, diastereómeros, compuestos en equilibrio, mezclas de los mismos en cualquier proporción, racematos, etc.

Los compuestos de la presente invención también abarcan compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno, átomos de carbono, átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre son reemplazados por sus isótopos radiactivos o isótopos estables. Estos compuestos marcados son útiles para el estudio del metabolismo y/o farmacocinético, el análisis biológico como ligandos de receptores, o para otros fines.
 30

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en preparaciones farmacéuticas combinados con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales vehículos, excipientes y diluyentes incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, alginato, silicato de calcio, fosfato de calcio, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, parahidroxibenzoato de alquilo, benzosorbato, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina, así como diversos aceites, tales como aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, y similares.
 35
 40

Por otra parte, los vehículos, excipientes o diluyentes anteriores se pueden mezclar opcionalmente con aditivos comúnmente utilizados tales como expansores, aglutinantes, agentes disgregantes, ajustadores de pH, solubilizantes etcétera, y a continuación formularse utilizando técnicas convencionales en formas de dosificación oral o parenteral, incluyendo tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, pomadas, inyecciones, parches cutáneos, etc. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a pacientes adultos de 0,001 a 500 mg por administración, una vez o varias veces al día, por vía oral o parenteral. Esta dosis puede ser aumentada o disminuida según sea apropiado para el tipo de enfermedad que se vaya a tratar, la edad, peso corporal y síntomas de un paciente, etc.
 45
 50

Los perfiles deseados para los compuestos de la presente invención incluyen una excelente eficacia, buena cinética in vivo (buena absorción oral, acumulación no específica de tejido), excelentes propiedades físicas, baja toxicidad, etc.
 55

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de la siguiente manera.

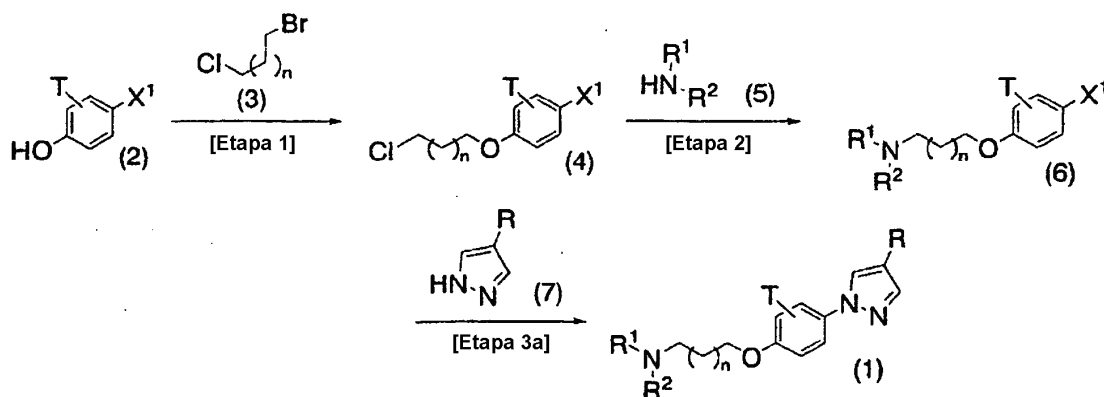
(Procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención)

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos de química orgánica conocidos, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción. En los Esquemas de Reacción 1 a 10 mostrados a continuación, R, R¹ a R¹⁰, T, G, Z¹, Z², p, q, r, s y n se definen como antes. X¹ a X³, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo) o un grupo sulfonilo orgánico (p. ej., un grupo metanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo), Y¹ a Y⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo eliminable (p. ej., un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico) o un grupo hidroxilo, Z³ representa un átomo de carbono o un átomo de oxígeno, y t representa un número entero de 0 o 1.

A continuación se proporcionará una explicación del procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 1 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1) de la presente invención a partir del compuesto (2).

(Esquema de Reacción 1)

[Fórmula 19]



(Etapa 1)

La etapa 1 está destinada a obtener el compuesto (4) mediante una reacción de acoplamiento entre el compuesto (2) y el compuesto (3) conocido. El compuesto (2) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la reacción entre el fenol y el haluro de alquilo en presencia de una base, con o sin disolvente. Si fuera necesario, por ejemplo, se puede añadir un aditivo tal como yoduro de potasio o bromuro de sodio. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidruro de sodio. Los ejemplos de un disolvente disponibles para su uso en esta reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol); éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (p. ej., acetona, 2-butanona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; agua; o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, y 2-butanona. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 150°C, preferiblemente de 15°C a 100°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

(Etapa 2)

La etapa 2 está destinada a obtener el compuesto (6) mediante condensación entre los compuestos (4) y (5) a través de una reacción de acoplamiento. El compuesto (5) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la reacción entre la amina y el haluro de alquilo en presencia o ausencia de una base, con o sin disolvente. Si fuera necesario, por ejemplo, se puede añadir un aditivo tal como yoduro de potasio o bromuro de sodio. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidruro de sodio. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol); éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano);

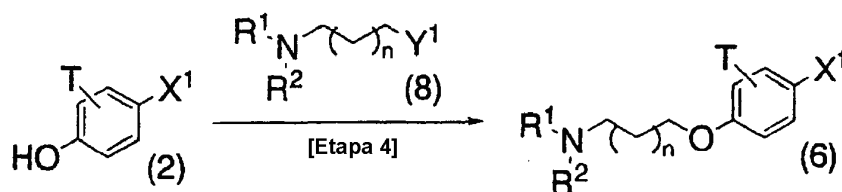
hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (p. ej., acetona, 2-butanona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; agua; o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, y acetonitrilo. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 150°C, preferiblemente de 15°C a 100°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

(Etapa 3a)

La etapa 3a está destinada a obtener el compuesto (1) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (6) y (7) a través de una reacción de acoplamiento. El compuesto (7) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la aromatización de un átomo de nitrógeno en un compuesto de azol en presencia de una base utilizando un ligando y un catalizador en un disolvente, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito por Kunz et al., en Synlett, 2003, vol. 15, págs. 2428-2439 o métodos equivalentes de los mismos. Los ejemplos del catalizador disponible para su uso en esta reacción incluyen catalizadores de cobre comúnmente utilizados para la reacción de condensación, como se ejemplifica mediante cobre(0), cobre(I) yoduro de cobre(I), cloruro de cobre(I), óxido de cobre(I), complejo de bromuro de cobre(I)-tristrifenilfosfina, y complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I)-benceno. Los ejemplos del ligando disponible para su uso en esta reacción incluyen los utilizados comúnmente para la reacción de condensación en presencia de un catalizador de cobre, como se ejemplifica mediante N,N'-dimetiletilendiamina, N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 2-aminopiridina, 1,10-fenantrolina, oxima de 2-hidroxibenzaldehído, y etilenglicol. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, metóxido de sodio, e hidróxido de tetrabutilamonio. Entre ellos, se prefieren el carbonato de potasio y el carbonato de cesio. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol); éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (p. ej., acetona, 2-butanona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; agua; o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son tolueno, N,N-dimetilformamida, y N-metil-2-pirrolidona. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 150°C, preferiblemente de 40°C a 120°C, y el tiempo de reacción varía generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

(Esquema de Reacción 2)

[Fórmula 20]



(Etapa 4)

Alternativamente, el compuesto (6) también se puede obtener mediante una reacción de acoplamiento entre los compuestos (2) y (8). El compuesto (8) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la etapa 1 cuando Y¹ es un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno.

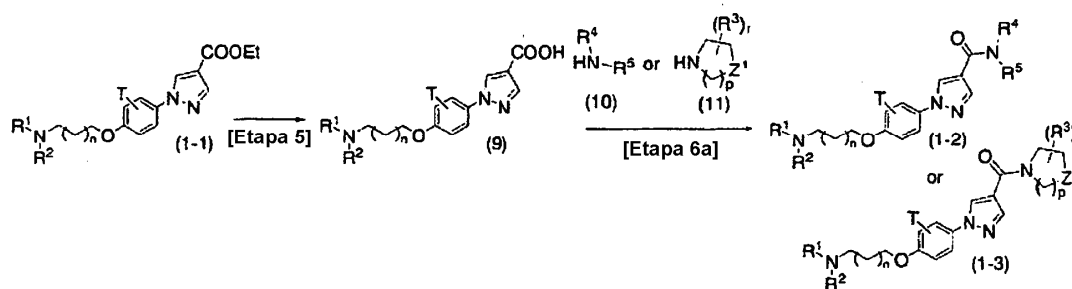
Cuando Y¹ es un grupo hidroxilo, esta reacción de acoplamiento puede ser la reacción de Mitsunobu, por ejemplo, que se completa en un disolvente en presencia de un reactivo compuesto de un compuesto organofosforado (p. ej., trifenilfosfina, tributilfosfina) combinado con un compuesto azoico (p. ej., azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo) o en presencia de un reactivo iluro de fósforo (p. ej., cianometiltributilfosforano). Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son el tetrahydrofurano y el tolueno. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 120°C, preferiblemente de 15°C a 80°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

55

A continuación se proporcionará una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 3 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-2) o (1-3) de la presente invención a partir del compuesto (1-1).

5 (Esquema de Reacción 3)

[Fórmula 21]



(Etapa 5)

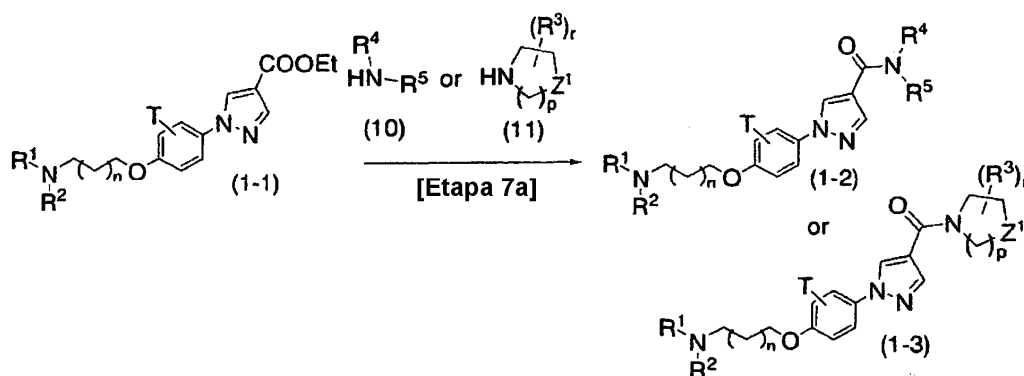
10 La etapa 5 está destinada a obtener el compuesto (9) mediante hidrólisis del grupo etoxicarbonilo en el compuesto (1-1) en una forma de ácido carboxílico. Esta reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo mediante una reacción convencional para la hidrólisis del éster, por ejemplo, en presencia de un ácido fuerte con o sin disolvente, o, alternativamente, en presencia de una base en un disolvente, de acuerdo con el método descrito por T. W. Greene y P. G. M. Wuts ed., Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley y Sons o métodos equivalentes de los mismos. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 120°C, preferiblemente de 15°C a 80°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

20 (Etapa 6a)

La etapa 6a está destinada a obtener el compuesto (1-2) o (1-3) de la presente invención mediante condensación entre el compuesto (9) y el compuesto (10) o (11), respectivamente, a través de una reacción de acoplamiento. Los compuestos (10) y (11) son conocidos o se pueden sintetizar fácilmente a partir de compuestos conocidos. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la amidación de un ácido carboxílico, por ejemplo, a través de la conversión de un ácido carboxílico en un haluro de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de ácido carboxílico, bromuro de ácido carboxílico) y la posterior reacción con una amina, a través de una reacción de un anhídrido de ácido mixto (p. ej., obtenido a partir de un ácido carboxílico y un éster clorocarbonato) con una amina, mediante la conversión de un ácido carboxílico en un éster activo (p. ej., éster de 1-benzotriazolilo, éster de succinimidilo) y la posterior reacción con una amina, o a través de la reacción de un ácido carboxílico con una amina en presencia de un agente de condensación por deshidratación. Todas estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia o ausencia de una base en un disolvente. Los ejemplos de un agente de condensación por deshidratación disponibles para su uso en esta reacción incluyen 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, difenilfosforilazida, y carbonildiimidazol. Si fuera necesario, es posible utilizar un activador tal como 1-hidroxibenzotriazol o hidroxisuccinimida. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, y bicarbonato de sodio. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (p. ej., acetona, 2-butanona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; agua; o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, se prefiere tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 120°C, preferiblemente de 15°C a 40°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

45 (Esquema de Reacción 4)

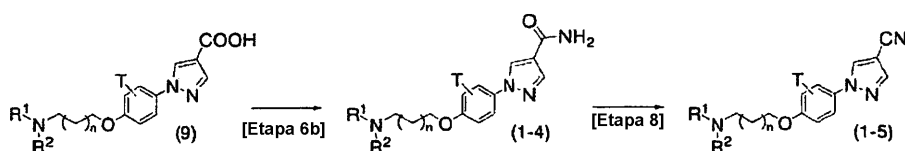
[Fórmula 22]

**(Etapa 7a)**

Alternativamente, el compuesto (1-2) o (1-3) de la presente invención también se pueden obtener mediante una reacción de acoplamiento entre el compuesto (1-1) y el compuesto (10) o (11), respectivamente. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante una reacción de intercambio de éster-amida convencional para un éster de ácido carboxílico, por ejemplo, a través de la reacción de un éster de ácido carboxílico con una amina primaria o secundaria con o sin disolvente. Si fuera necesario, por ejemplo, se puede añadir un aditivo tal como metóxido de sodio, hidruro de sodio, n-butil-litio o trimetilaluminio. En caso de usar un disolvente en esta reacción, los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol); éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno, xileno); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (p. ej., acetona, 2-butanona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; agua, o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son tolueno, tetrahidrofurano, y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía entre 15°C a 150°C, preferiblemente de 15°C a 100°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

A continuación se proporcionará una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 5 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-4) o (1-5) de la presente invención a partir del compuesto (9).

(Esquema de Reacción 5)

[Fórmula 23]

(Etapa 6b)

La etapa 6b está destinada a obtener el compuesto (1-4) de la presente invención mediante la reacción entre el compuesto (9) y amoníaco. Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la Etapa 6a. Más específicamente, por ejemplo, se puede llevar a cabo mediante una reacción de un ácido carboxílico con amoníaco acuoso en presencia de un agente de condensación por deshidratación.

(Etapa 8)

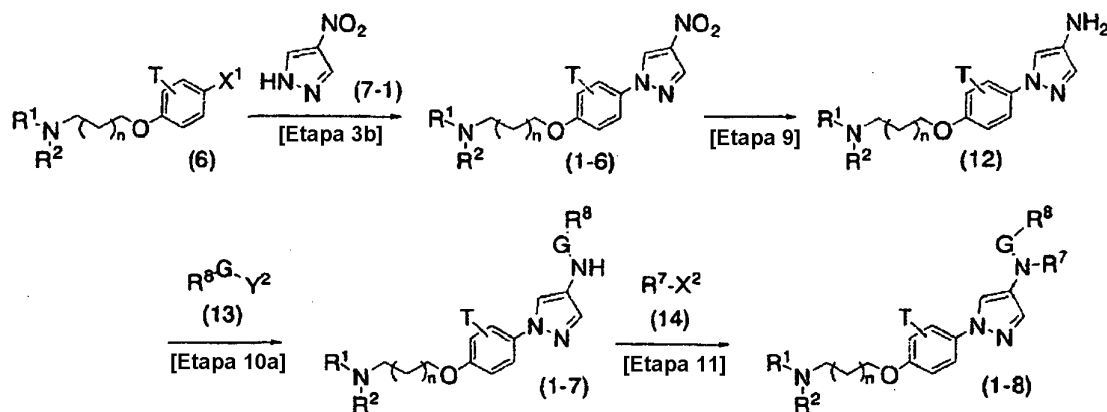
La etapa 8 está destinada a obtener el compuesto (1-5) de la presente invención mediante la conversión del grupo carbamoilo en el compuesto (1-4) en un grupo nitrilo. Esta etapa se puede llevar a cabo mediante una reacción convencional para la conversión de un grupo carbamoilo en un grupo nitrilo, por ejemplo, en presencia de un agente deshidratante con o sin disolvente. Si fuera necesario, por ejemplo, se puede añadir un aditivo tal como N,N-dimetilformamida o cloruro de sodio. Los ejemplos del agente deshidratante disponible para su uso en esta reacción incluyen pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, y anhídrido trifluorometanosulfónico. En el caso de utilizar un disolvente en esta reacción, los ejemplos de un disolvente incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); acetonitrilo, o mezclas disolventes de los mismos. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía

de 0°C a 120°C, preferiblemente de 15°C a 80°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

5 A continuación se proporciona una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 6 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-6), (1-7) o (1-8) de la presente invención a partir del compuesto (6).

(Esquema de Reacción 6)

10 [Fórmula 24]



(Etapa 3b)

15 La etapa 3b está destinada a obtener el compuesto (1-6) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (6) y (7-1) a través de una reacción de acoplamiento. Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la etapa 3a.

(Etapa 9)

20 La etapa 9 está destinada a obtener el compuesto (12) mediante reducción del grupo nitro en el compuesto (1-6). Esta etapa se puede llevar a cabo mediante una reacción de reducción convencional para la conversión de un grupo nitro en un grupo amino, por ejemplo, a través de la reducción catalítica mediante hidrogenación en presencia de un catalizador (p. ej., paladio sobre carbono, platino, níquel Raney, rodio-alúmina), a través de reducción en condiciones ácidas, utilizando zinc, hierro, estaño o cloruro de estaño(II), o a través de reducción utilizando un hidruro metálico (p. ej., hidruro de litio y aluminio). Más específicamente, por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo con el uso de paladio sobre carbono como catalizador en la reducción catalítica mediante hidrogenación en un disolvente metanólico.

30 (Etapa 10a)

35 La etapa 10a está destinada a obtener el compuesto (1-7) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (12) y (13) a través de una reacción de acoplamiento. El compuesto (13) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la etapa 6a cuando G es CO e Y² es un grupo hidroxilo.

40 Cuando Y² es un átomo de halógeno, esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (13) en presencia o ausencia de una base, con o sin disolvente. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, e hidróxido de sodio. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son tetrahydrofurano y tolueno. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 120°C, preferiblemente de 15°C a 80°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

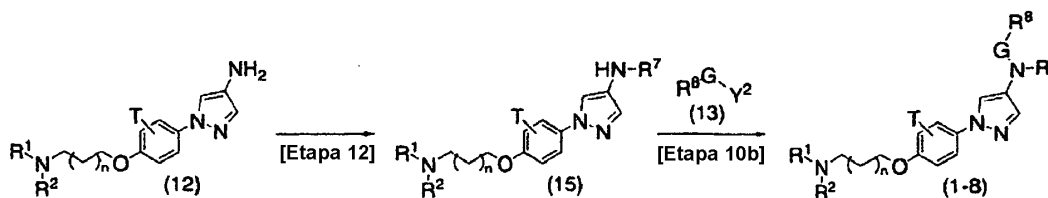
(Etapa 11)

La etapa 11 está destinada a obtener el compuesto (1-8) de la presente invención mediante reacción entre los compuestos (1-7) y (14). El compuesto (14) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la alquilación de una amida o sulfonamida, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1-7) con el compuesto (14) en presencia de una base en un disolvente. Si fuera necesario, por ejemplo, se puede añadir un aditivo tal como bromuro de tetrabutilamonio o 18-corona-6-éter. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, y n-butil-litio. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol); éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; agua, o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, se prefieren tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 150°C, preferiblemente de 15°C a 100°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

A continuación se proporciona una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 7 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-8) de la presente invención a partir del compuesto (12).

(Esquema de Reacción 7)

[Fórmula 25]



(Etapa 12)

La etapa 12 está destinada a obtener el compuesto (15) mediante alquilación del grupo amino primario en el compuesto (12). Esta reacción de alquilación se puede llevar a cabo mediante alquilación convencional para la conversión de un grupo amino primario en un grupo amino secundario, por ejemplo, a través de una reacción en presencia de una base utilizando un agente de alquilación (p. ej., haluro de alquilo, metanosulfonato de alquilo), a través de aminación reductiva con un aldehído, a través de la conversión en una amida de ácido con un ácido carboxílico o un derivado del mismo y la posterior reducción con un hidruro metálico (p. ej., borano), o por medio de condensación por deshidratación con un alcohol.

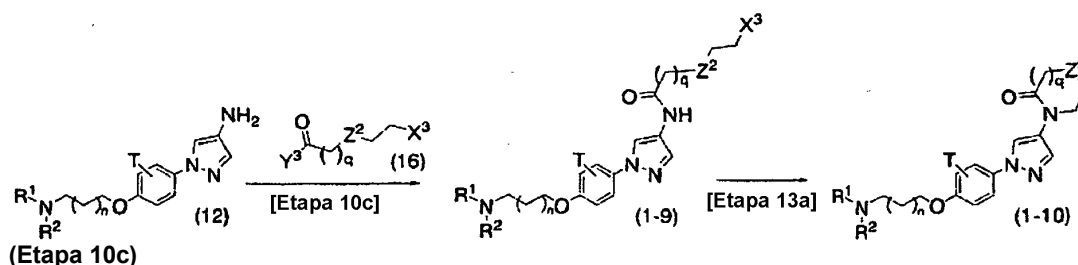
(Etapa 10b)

La etapa 10b está destinada a obtener el compuesto (1-8) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (15) y (13) a través de una reacción de acoplamiento. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la Etapa 10a.

A continuación se proporciona una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 8 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-9) o (1-10) de la presente invención a partir del compuesto (12).

(Esquema de Reacción 8)

[Fórmula 26]



La etapa 10c está destinada a obtener el compuesto (1-9) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (12) y (16) a través de una reacción de acoplamiento. El compuesto (16) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la etapa 10a.

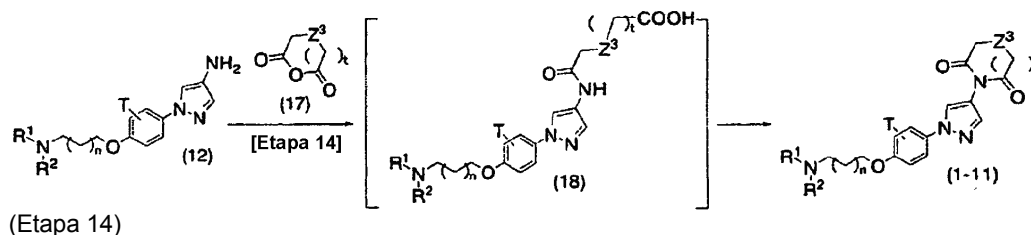
(Etapa 13a)

La etapa 13a está destinada a obtener el compuesto (1-10) de la presente invención mediante ciclación intramolecular del compuesto (1-9). Esta reacción de ciclación intramolecular se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en el Journal of Medicinal Chemistry, 2002, vol. 45, págs. 3972-3983 o métodos equivalentes de los mismos. Los ejemplos de la base disponible para su uso en esta reacción incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, e hidróxido de sodio. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (p. ej., acetona, 2-butanona); dimetilsulfóxido; acetonitrilo; o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, los preferidos son tetrahidrofurano y tolueno. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 150°C, preferiblemente de 15°C a 80°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

A continuación se proporciona una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 9 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-11) de la presente invención a partir del compuesto (12).

(Esquema de Reacción 9)

[Fórmula 27]

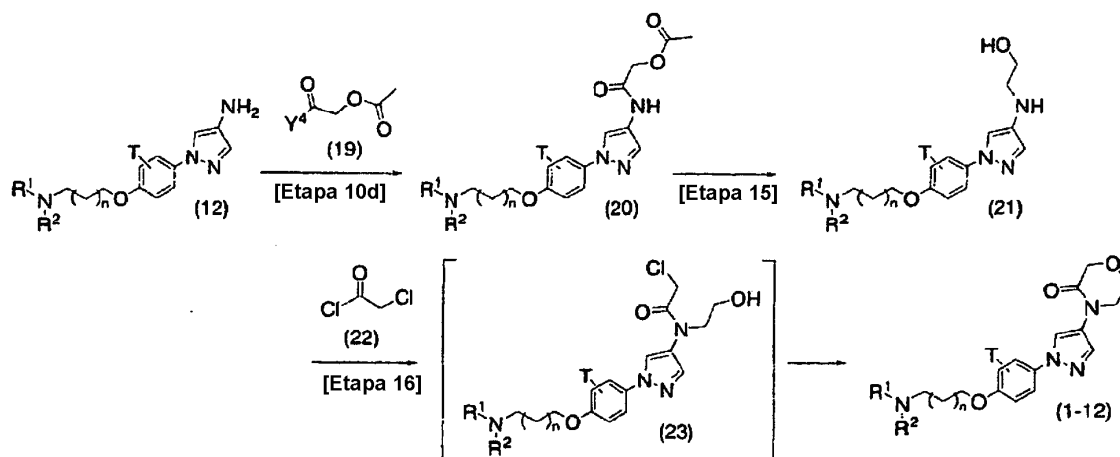


La etapa 14 está destinada a obtener el compuesto (1-11) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (12) y (17). El compuesto (17) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de condensación se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la condensación entre amina y anhídrido de ácido, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (17) en condiciones de calentamiento en presencia o ausencia de un ácido con o sin disolvente. Los ejemplos del ácido disponible para su uso en esta reacción incluyen ácido sulfúrico, y ácido clorhídrico. Los ejemplos del disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano), o mezclas disolventes de los mismos. Entre ellos, se prefiere el tolueno o el tetrahidrofurano. La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 150°C, preferiblemente de 40°C a 120°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas. Por otra parte, el compuesto (18), que es un intermedio de reacción en esta etapa, se puede convertir adicionalmente en el compuesto (1-11) mediante ciclación por deshidratación intramolecular. Esta reacción de ciclación por deshidratación se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la condensación por deshidratación, por ejemplo, mediante calentamiento en presencia de anhídrido acético con o sin disolvente.

A continuación se proporciona una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 10 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-12) de la presente invención a partir del compuesto (12).

5 (Esquema de Reacción 10)

[Fórmula 28]



(Etapa 10d)

10 La etapa 10d está destinada a obtener el compuesto (20) mediante condensación entre los compuestos (12) y (19) a través de una reacción de acoplamiento. El compuesto (19) es conocido o se puede sintetizar fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de la misma manera que se muestra en la etapa 10a.

15 (Etapa 15)

La etapa 15 está destinada a convertir el compuesto (20) en el compuesto (21). Esta conversión se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante reacción con hidruro de litio y aluminio en un disolvente.

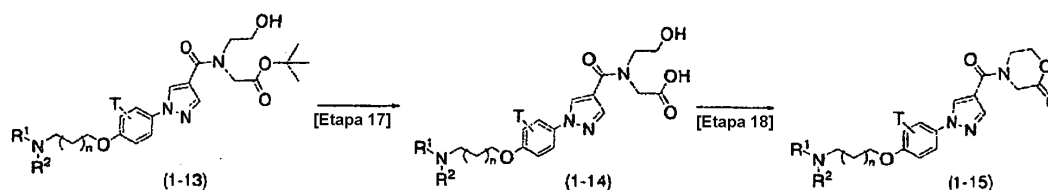
20 (Etapa 16)

La etapa 16 está destinada a obtener el compuesto (1-12) de la presente invención mediante condensación entre los compuestos (21) y (22) a través de ciclación intermolecular. Esta reacción de ciclación intermolecular se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en el Journal of American Chemical Society, 1955, vol. 77, pág. 633 o métodos equivalentes de los mismos. Por otra parte, el compuesto (23), que es un intermedio de reacción en esta etapa, se puede convertir adicionalmente en el compuesto (1-12) mediante ciclación intramolecular. Esta reacción de ciclación se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la alquilación de un grupo hidroxilo con un haluro de alquilo, por ejemplo, mediante calentamiento en presencia de hidruro de sodio con o sin disolvente.

25 A continuación se proporciona una explicación del procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 11 para preparar el compuesto de la presente invención. Este procedimiento está destinado a preparar el compuesto (1-14) o (1-15) de la presente invención a partir del compuesto (1-13), es decir, el compuesto (1-2) de la presente invención en el que R⁴ es un grupo 2-hidroxietilo y R⁵ es un grupo terc-butoxicarbonilmetilo.

(Esquema de Reacción 11)

[Fórmula 29]



40

(Etapa 17)

La etapa 17 está destinada a obtener el compuesto (1-14) de la presente invención mediante la hidrólisis del grupo terc-butoxicarbonilo en el compuesto (1-13) a una forma de ácido carboxílico. Esta reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo mediante una reacción convencional para la hidrólisis del éster, por ejemplo, en presencia de un ácido fuerte con o sin disolvente, o, alternativamente, en presencia de una base en un disolvente, de acuerdo con el método descrito por T. W. Greene y PGM Wuts ed., en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley y Sons o métodos equivalentes de los mismos. Más específicamente, por ejemplo, la reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo con ácido trifluoroacético en un disolvente (p. ej., cloroformo) o con hidróxido de sodio acuoso en un disolvente (p. ej., metanol). La temperatura de reacción en esta reacción generalmente varía de 0°C a 120°C, preferiblemente de 15°C a 80°C, y el tiempo de reacción generalmente varía de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

(Etapa 18)

La etapa 18 está destinada a obtener el compuesto (1-15) de la presente invención mediante ciclación intramolecular del compuesto (1-14). Esta reacción de ciclación intramolecular se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales para la conversión de un ácido carboxílico en un éster, por ejemplo, a través de condensación mediante deshidratación entre el ácido carboxílico y el alcohol en condiciones ácidas o en presencia de un agente deshidratante con o sin disolvente.

La presente invención se describirá adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo, que no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Los datos de los aparatos mostrados en los ejemplos se obtuvieron con la medición

Espectro MS: SHIMADZU LCMS-2010EV o Micromass Platform LC

Espectro de RMN: JNM-ECA600 (JEOL Ltd., Japón)

Espectro IR: Spectrum One (Perkin Elmer)

Punto de fusión: Thermoplus TG8120 (Rigaku Corporation, Japón)

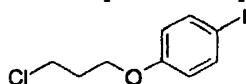
Termogravimetría: Thermoplus TG8120 (Rigaku Corporation, Japón)

Ejemplo 1

Preparación de éster etílico de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

(1) Preparación de 1-(3-cloropropoxi)-4-yodobenceno

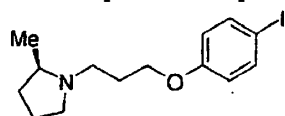
[Fórmula 30]



A una solución de 4-yodofenol (20,0 g) y 1-bromo-3-cloropropano (18,6 g) en 2-butanona (200 ml), se le añadió carbonato de potasio (25,1 g) y se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (28,4 g) en forma de un aceite de color naranja.

(2) Preparación de (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina

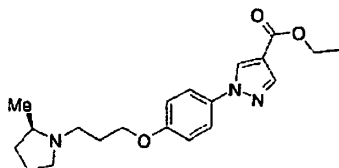
[Fórmula 31]



Una suspensión de 1-(3-cloropropoxi)-4-yodobenceno obtenido en el Ejemplo 1-(1) (2,79 g), (R)-2-metilpirrolidina (0,961 g), yoduro de sodio (0,282 g) y carbonato de potasio (2,60 g) en acetonitrilo (2,8 ml) se agitó en un tubo sellado a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (3,27 g) en forma de un aceite de color amarillo.

(3) Preparación de éster etílico de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

[Fórmula 32]



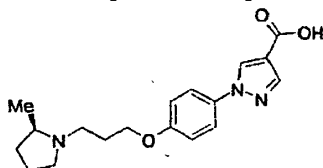
- 5 Una suspensión de (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 1-(2) (1,60 g), éster etílico de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,779 g), (rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,263 g), yoduro de cobre (0,088 g) y carbonato de cesio (3,02 g) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se agitó a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (1,11 g) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,95-3,02 (m, 1 H), 3,18 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 4,33 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H)
- 15 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 358 (M + H)⁺

Ejemplo 2

- 20 Preparación de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparación de hidrocloreto de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

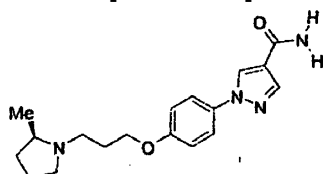
[Fórmula 33]



- 25 A éster etílico de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 1-(3) (1,11 g), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (7,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,08 g) en forma de un sólido de color marrón claro.
- 30

(2) Preparación de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 34]



- 35 A una suspensión de hidrocloreto de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 2-(1) (1,08 g) en N,N-dimetilformamida (11 ml), se le añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,539 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,679 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de adición de amoníaco acuoso (25%, 0,702 g) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la adición de agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (0,504 g) en forma de un sólido incoloro.
- 40
- 45

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 5,60 (s ancho, 2H), 6,94-7,02 (m, 2 H), 7,52-7,60 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 329 (M + H)⁺

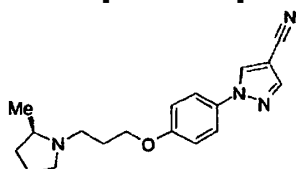
5

Ejemplo 3

Preparación de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

10

[Fórmula 35]



A una solución de la 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida obtenida en el Ejemplo 2-(2) (0,466 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), se le añadió cloruro de tionilo (1,0 ml) gota a gota enfriando con hielo y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 mediante adición de agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano:acetato de etilo = 1:1), y el cristal resultante se lavó con hexano:éter diisopropílico (1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,253 g) en forma de un sólido incoloro.

15

20

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,88-2,06 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,95-7,02 (m, 2 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 311 (M + H)⁺

25

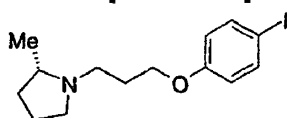
Ejemplo 4

Preparación de 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

30

(1) Preparación de (2S)-1-(3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina

[Fórmula 36]

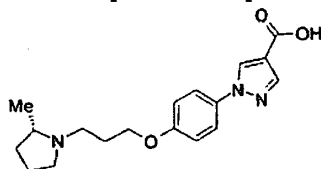


35

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 1-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por (S)-2-metilpirrolidina.

(2) Preparación de hidrocloreto de ácido 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

[Fórmula 37]



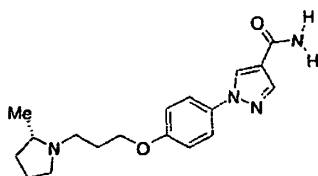
40

Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(3) y en el Ejemplo 2-(1) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por (2S)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 4-(1).

45

(3) Preparación de 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 38]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el hidrocloreto de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico se reemplazó por hidrocloreto de ácido 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 4-(2).

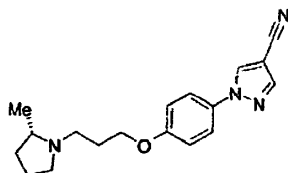
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H) 1,37-1,44 (m, 1 H) 1,57-1,72 (m, 2 H) 1,87-1,94 (m, 1 H) 1,95-2,03 (m, 1 H) 2,08-2,13 (m, 2 H) 2,16-2,22 (m, 1 H) 2,25-2,32 (m, 1 H) 2,94-3,00 (m, 1 H) 3,19-3,24 (m, 1 H) 4,02-4,08 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 329 (M + H)⁺

Ejemplo 5

Preparación de 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[Fórmula 39]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 3 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida se reemplazó por la 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida obtenida en el Ejemplo 4-(3).

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3 H) 1,38-1,44 (m, 1 H) 1,59-1,82 (m, 2 H) 1,88-1,95 (m, 1 H) 1,96-2,04 (m, 2 H) 2,08-2,13 (m, 1 H) 2,16-2,23 (m, 1 H) 2,25-2,34 (m, 1 H) 2,93-3,01 (m, 1 H) 3,14-3,20 (m, 1 H) 4,04-4,09 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

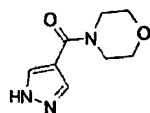
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 311 (M + H)⁺

Ejemplo 6

Preparación de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

(1) Preparación de 4-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)morfolina

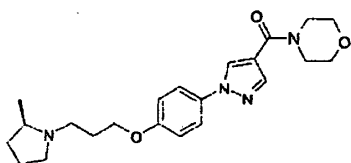
[Fórmula 40]



Una suspensión de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1,05 g), 1-{3-(dimetilamino)propil}-3-etilcarbodiimida (2,5 g), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,6 g) y morfolina (1,2 g) en cloroformo (18 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) y cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10). El sólido incoloro resultante se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,00 g) en forma de un sólido incoloro.

(2) Preparación de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

[Fórmula 41]



Una suspensión de (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 1-(2) (0,30 g), 4-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)morfolina obtenida en Ejemplo 6-(1) (0,19 g), (rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, (0,049 g), yoduro de cobre (0,017 g) y carbonato de cesio (0,57 g) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a 120°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo = 2:1 a 1:1). El cristal resultante se lavó con éter isopropílico para proporcionar el compuesto del título (0,20 g) en forma de un sólido blanco.

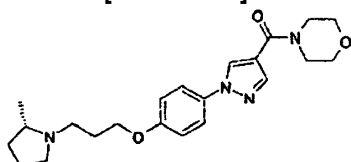
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,05 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,1-4,10 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 399 (M + H)⁺

Ejemplo 7

Preparación de 4-([1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina

[Fórmula 42]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por la (2S)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina preparada en el Ejemplo 4-(1).

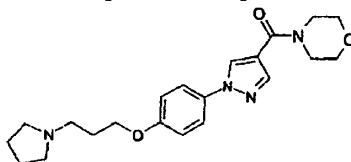
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,05 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,1 a 4,10 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 399 (M + H)⁺

Ejemplo 8

Preparación de 4-([1-(4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina

[Fórmula 43]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2) y en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por pirrolidina.

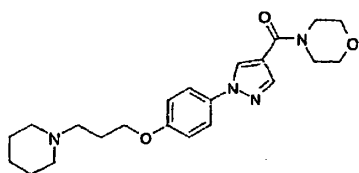
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,75-1,82 (m, 4 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 385 (M + H)⁺

Ejemplo 9

Preparación de 4-([1-(4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina

[Fórmula 44]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2) y en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por piperidina.

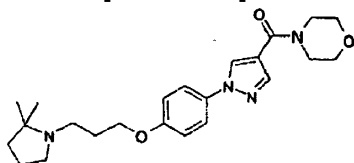
5 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,41-1,48 (m, 2 H), 1,55-1,63 (m, 4 H), 1,96-2,03 (m, 2 H), 2,34-2,50 (m, 6 H), 3,70-3,80 (m, 8 H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 399 (M + H)⁺

10 Ejemplo 10

Preparación de 4-[(1-{4-[3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbonil]morfolina

[Fórmula 45]



15 Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2) y en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por 2,2-dimetilpiperidina.

20 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,97 (s, 6 H), 1,60-1,66 (m, 2 H), 1,71-1,80 (m, 2 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 2,54 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,68-3,80 (m, 8 H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

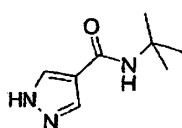
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 413 (M + H)⁺

25 Ejemplo 11

Preparación de N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparación de N-terc-butil-1H-pirazol-4-carboxamida

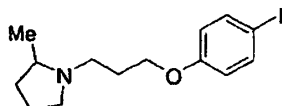
30 [Fórmula 46]



35 Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 6-(1) para proporcionar el compuesto del título, salvo que la morfolina se reemplazó por 2-metilpropano-2-amina.

(2) Preparación de 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina

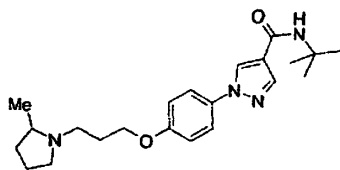
[Fórmula 47]



40 Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 1-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por 2-metilpirrolidina.

45 (3) Preparación de N-terc-butil-1-{4-[3-propoxi(2-metilpirrolidin-1-il)]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 48]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 1-(3) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 11-(2), y el éster de ácido de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico se reemplazó por la N-terc-butil-1H-pirazol-4-carboxamida obtenida en el Ejemplo 11-(1).

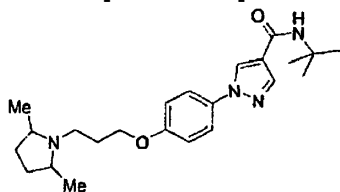
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,75-1,82 (m, 1 H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,11-2,17 (m, 1 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,29-2,36 (m, 1 H), 2,96-3,02 (m, 1 H), 3,17-3,21 (m, 1 H), 4,3-4,9 (m, 2 H), 5,63 (s ancho, 1 H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 385 (M + H)⁺

Ejemplo 12

Preparación de N-terc-butil-1-[4-{3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 49]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 11-(2) y en el Ejemplo 11-(3) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 2-metilpirrolidina se reemplazó por 2,5-dimetilpirrolidina.

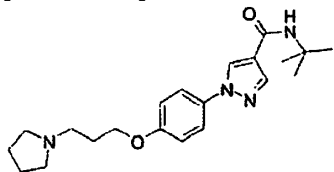
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,33-1,41 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,77-1,85 (m, 2 H), 1,91-2,04 (m, 2 H), 2,55-2,64 (m, 2 H), 2,73-2,77 (m, 2 H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 5,61 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 399 (M + H)⁺

Ejemplo 13

Preparación de N-terc-butil-1-[4-{3-(pirrolidin-1-il)propoxi}fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 50]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 11-(2) y en el Ejemplo 11-(3) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 2-metilpirrolidina se reemplazó por pirrolidina.

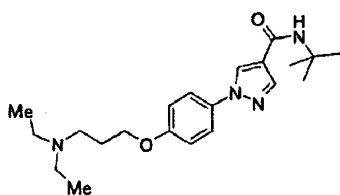
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 1,76-1,81 (m, 4 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 2,58-2,67 (m, 2 H), 4,05 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,92-7,01 (m, 2 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 371 (M + H)⁺

Ejemplo 14

Preparación de N-terc-butil-1-[4-{3-(dietilamino)propoxi}fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 51]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 11-(2) y en el Ejemplo 11-(3) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 2-metilpirrolidina se reemplazó por dietilamina.

5 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,55 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 2,59-2,63 (m, 2 H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,97 (d, 2 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 373 (M + H)⁺

Ejemplo 15

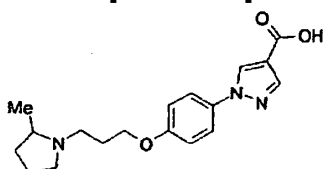
10

Preparación de N-(4-fluorofenil)-1-[4-[3-propoxi(2-metilpirrolidin-1-il)]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparación de hidrocloreto de ácido 1-[4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico

15

[Fórmula 52]

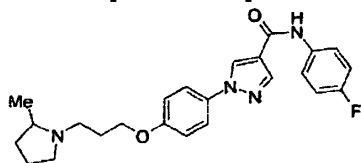


Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(3) y en el Ejemplo 2-(1) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 11-(2).

20

(2) N-(4-fluorofenil)-1-[4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 53]



25

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el hidrocloreto de ácido 1-(4-[3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 15-(1) se reemplazó por hidrocloreto de ácido 1-[4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico, y el amoníaco acuoso se reemplazó por 4-fluoroanilina.

30

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,40-2,35 (m, 9 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 6,99-7,02 (m, 2 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,48 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

35

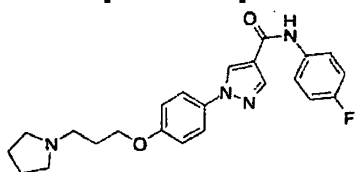
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 423 (M + H)⁺

Ejemplo 16

Preparación de N-(4-fluorofenil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

40

[Fórmula 54]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2), el Ejemplo 1-(3), el Ejemplo 2-(1) y el Ejemplo 15-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 2-metilpirrolidina se reemplazó por pirrolidina.

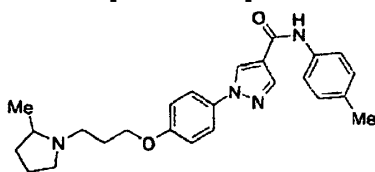
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,77-1,83 (m, 4 H), 2,00-2,07 (m, 2 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 409 (M + H)⁺

Ejemplo 17

Preparación de N-(4-metil-fenil)-1-{4-[3-propoxi(2-metilpirrolidin-1-il)]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 55]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 15-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-fluoroanilina se reemplazó por 4-metilaniлина.

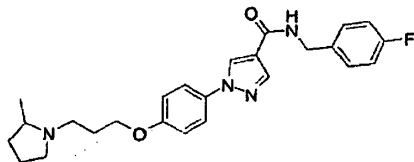
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,12 (s ancho, 3 H), 1,46 (s ancho, 1 H), 1,66-1,87 (m, 2 H), 1,89-2,39 (m, 9 H), 3,01 (s ancho, 1 H), 3,21 (s ancho, 1 H), 4,04-4,12 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,99 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 419 (M + H)⁺

Ejemplo 18

Preparación de 4-fluorobencilamiduro de ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico

[Fórmula 56]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 15-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-fluoroanilina se reemplazó por 4-fluorobencilamina.

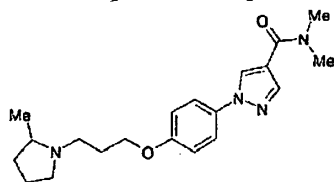
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,41 (dddd, J = 12,5, 10,4, 8,7, 6,0 Hz, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,11 (c, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,5-6,10 (m, 1 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,1-7,6 (m, 2 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 437 (M + H)⁺

Ejemplo 19

Preparación de dimetilamiduro de ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico

[Fórmula 57]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 15-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-fluoroanilina se reemplazó por dimetilamina.

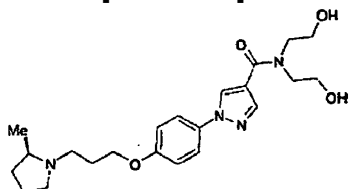
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,11 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H),

2,94-3,01 (m, 1 H), 3,03-3,33 (m, 7 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,54- 7,59 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 357 (M + H)⁺

5 Ejemplo 20

Preparación de bis-(2-hidroxietil)-amiduro de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

10 [Fórmula 58]



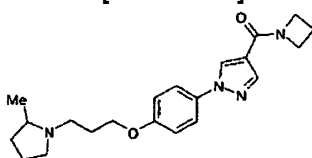
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 15-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-fluoroanilina se reemplazó por dietanolamina.

15 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 4 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,36 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,21 (m, 1 H), 3,70 (s ancho, 4 H), 3,83-4,08 (m, 6 H), 6,90-6,99 (m, 2 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 417 (M + H)⁺

20 Ejemplo 21

Preparación de azetidín-1-il-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)metanona

[Fórmula 59]



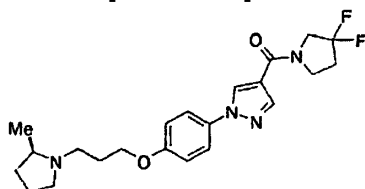
25 Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 15-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-fluoroanilina se reemplazó por ciclobutilamina.

30 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,10 (c, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,17-2,22 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,36-2,43 (m, 2 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,17 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 4,17-4,24 (m, 2 H), 4,41-4,48 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 369 (M + H)⁺

35 Ejemplo 22

Preparación de 4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}propoxi)fenil)-1H-pirazol

[Fórmula 60]



40 Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por 3,3-difluoropirrolidina.

45 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,48 (m, 1 H), 1,65-1,84 (m, 2 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 2 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,39-2,56 (m, 2 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 1 H), 3,87-4,14 (m, 6 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,92 (s ancho, 1 H), 8,26 (s ancho, 1 H)

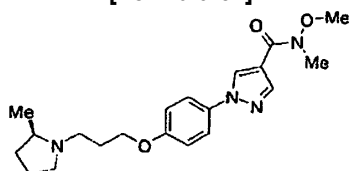
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 419 (M + H)⁺

Ejemplo 23

5 Preparación de (4-fluorofenil)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

(1) Preparación de metoximetilamido de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

10 [Fórmula 61]

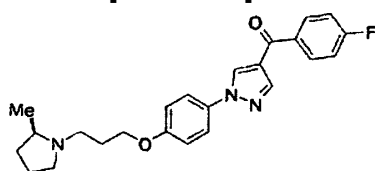


Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por N,O-dimetilhidroxilamina.

15

(2) Preparación de (4-fluorofenil)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

[Fórmula 62]



20

A una solución de metoximetilamido del ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 23-(1) (0,25 g) en tetrahidrofurano (3 ml), se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio en tetrahidrofurano (1,0 M, 4,0 ml) en un baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: hexano:acetato de etilo = 5:01-4:01) y cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g) en forma de un sólido de color azul.

25

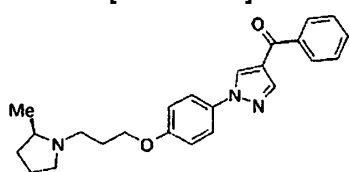
30 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,39-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 1,99-2,06 (m, 2 H), 2,12-2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,17 a 7,22 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,93 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 408 (M + H)⁺

35 Ejemplo 24

Preparación de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](fenil)metanona

[Fórmula 63]



40

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 23-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el bromuro de 4-fluorofenil-magnesio se reemplazó por bromuro de fenilmagnesio.

45 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,87-2,07 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,27-2,32 (m, 1 H), 2,96- 3,01 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 7,57-7,63 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

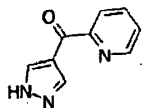
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 390 (M + H)⁺

Ejemplo 25

Preparación de (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(piridin-2-il)metanona

(1) Preparación de (1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilmetanona

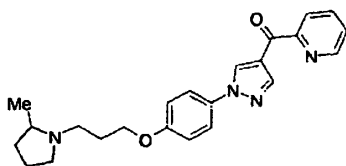
[Fórmula 64]



A una solución de 4-yodopirazol (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (2,6 M, 4,8 ml) a -10°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se añadieron a la misma picolinato de etilo (0,86 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: hexano: acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,090 g) en forma de un sólido incoloro.

(2) Preparación de (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(piridin-2-il)metanona

[Fórmula 65]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 1-(3) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 11-(2), y el éster etílico de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico se reemplazó por la (1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilmetanona obtenida en el Ejemplo 25-(1).

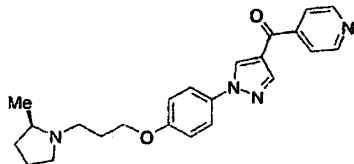
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,63-1,72 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,05 (m, 2 H), 2,9-2,14 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,16-3,20 (m, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87-7,91 (m, 1 H), 8,18-8,20 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,74 -8,76 (m, 1 H), 9,04 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 391 (M + H)⁺

Ejemplo 26

Preparación de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](piridin-4-il)metanona

[Fórmula 66]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 25-(1) y en el Ejemplo 25-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el picolinato de etilo se reemplazó por isonicotinato de etilo, y la 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 1-(2).

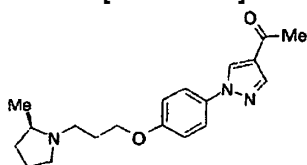
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,44 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,05 (m, 2 H), 2,11 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26- 2,32 (m, 1 H), 2,95-3,01 (m, 1 H), 3,17 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 391 (M + H)⁺

Ejemplo 27

Preparación de 1-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]etanon

5 [Fórmula 67]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 23-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el bromuro de 4-fluorofenil-magnesio se reemplazó por yoduro de metilmagnesio.

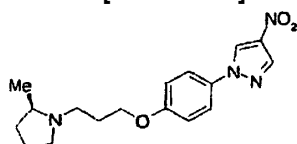
10 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,94 (m, 1 H), 1,96-2,04 (m, 2 H), 2,8-2,14 (m, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,32 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,95-3,00 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1 H), 4,03-4,09 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

15 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 328 (M + H)⁺

Ejemplo 28

Preparación de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4-nitro-1H-pirazol

20 [Fórmula 68]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 1-(3) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el éster etílico de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico se reemplazó por 4-nitro-1H-pirazol.

25 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 2 H), 2,11 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,91-3,03 (m, 1 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 6,96-7,07 (m, 2 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H)

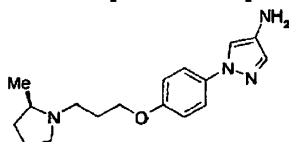
30 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 331 (M + H)⁺

Ejemplo 29

Preparación de 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida

(1) Preparación de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-ilamina

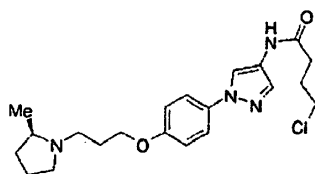
35 [Fórmula 69]



40 A una solución del 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4-nitro-1H-pirazol obtenido en el Ejemplo 28 (0,67 g) en metanol (10 ml), se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,067 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: hexano:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,258 g) en forma de un sólido de color amarillo.

(2) Preparación de 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida

[Fórmula 70]



A una solución de la 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-ilamina obtenida en el Ejemplo 29-(1) (0,256 g) y piridina (0,135 g) en cloroformo (2,6 ml), se le añadió cloruro de 4-clorobutirilo (0,132 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,224 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

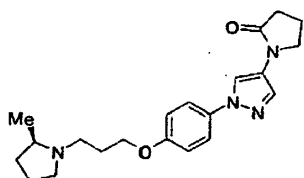
RMN H1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,82-2,21 (m, 6 H), 2,30-2,52 (m, 3 H), 2,97-3,13 (m, 2 H), 3,33-3,45 (m, 2 H), 3,52-3,72 (m, 3 H), 4,00-4,16 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,54-7,74 (m, 3 H), 8,42 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 405 (M + H)⁺

Ejemplo 30

Preparación de 1-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]pirrolidina-2-ona

[Fórmula 71]



A una suspensión de 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida obtenida en el Ejemplo 29-(2) (0,224 g) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se le añadió hidruro de sodio (55% en aceite mineral, 0,111 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 100:1), y el cristal resultante se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0,127 g) en forma de un sólido de color amarillo claro .

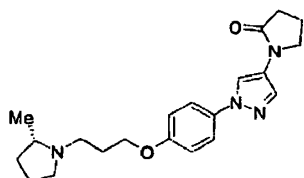
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,87-2,07 (m, 3 H), 2,7-2,16 (m, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,80 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 369 (M + H)⁺

Ejemplo 31

Preparación de 1-[1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]pirrolidina-2-ona

[Fórmula 72]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 28, el Ejemplo 29-(1), el Ejemplo 29-(2) y el Ejemplo 30 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por la (2S)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 4-(1).

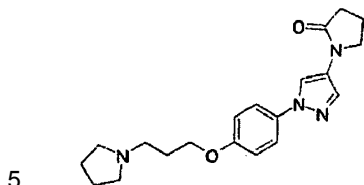
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,87-2,07 (m, 3 H), 2,7-2,16 (m, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,80 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 369 (M + H)⁺

Ejemplo 32

Preparación de 1-{1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}pirrolidina-2-ona

[Fórmula 73]



Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2), el Ejemplo 28, el Ejemplo 29-(1), el Ejemplo 29-(2) y el Ejemplo 30 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 2-metilpirrolidina se reemplazó por pirrolidina.

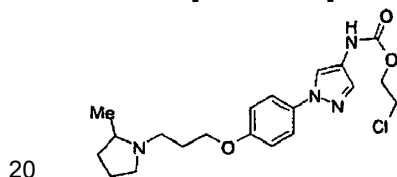
10 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,72-1,82 (m, 4 H), 2,02 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,47-2,66 (m, 8 H), 3,76-3,84 (m, 2 H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 355 (M + H)⁺

15 Ejemplo 33

Preparación de éster 2-cloroetílico de ácido (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbámico

[Fórmula 74]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloroformiato de 2-cloroetilo.

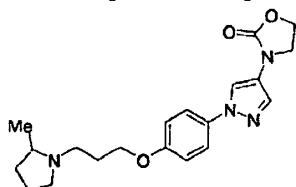
25 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,91-2,38 (m, 7 H), 2,49-3,51 (m, 4 H), 3,67-3,97 (m, 4 H), 4,2-4,16 (m, 2 H), 4,36-4,51 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 6,87-6,97 (m, 2 H), 7,51-7,61 (m, 3 H), 8,09 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 407 (M + H)⁺

Ejemplo 34

30 Preparación de 3-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

[Fórmula 75]



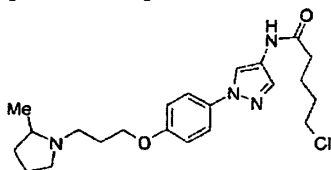
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 30 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida se reemplazó por el éster 2-cloroetílico de ácido (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbámico obtenido en el Ejemplo 33.

40 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,05 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,97-4,08 (m, 4 H), 4,52-4,57 (m, 2 H), 6,93-6,98 (m, 2 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 371 (M + H)⁺

Ejemplo 35

45 Preparación (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)amiduro de ácido 5-cloropentanóico

[Fórmula 76]

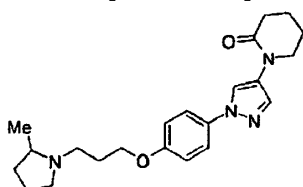
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de 5-clorovalerilo.

RMN H1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,42 (m, 3 H), 1,54-1,79 (m, 5 H), 1,83-2,32 (m, 7 H), 3,06 (s ancho, 2 H), 3,24-3,48 (m, 2 H), 3,54-3,68 (m, 3 H), 4,04 (s ancho, 2 H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,60-7,74 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H)

MS (ESI) (positivo) m/z; 419 (M + H)⁺

Ejemplo 36

Preparación de 1-(1-(4-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il)piperidin-2-ona

[Fórmula 77]

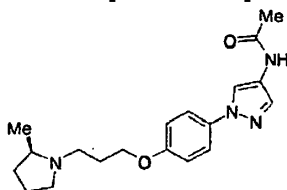
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 30 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-cloro-N-[1-(4-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida se reemplazó por el ácido 5-cloropentanoil (1-(4-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il)amida obtenido en el Ejemplo 35.

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,45 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 1,85-2,05 (m, 7 H), 2,10 (c, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,00-4,08 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 383 (M + H)⁺

Ejemplo 37

Preparación de N-[1-(4-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 78]

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de acetilo.

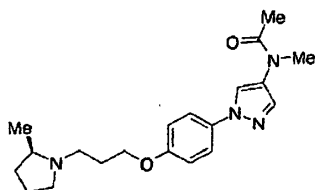
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,15-2,24 (m, 4 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,02 (m, 1 H), 3,18 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 343 (M + H)⁺

Ejemplo 38

Preparación de N-metil-N-[1-(4-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 79]



A una solución de la N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida obtenida en el Ejemplo 37 (0,34 g) en tetrahidrofurano (3,5 ml), se le añadió hidruro de sodio (55% en aceite mineral, 0,048 g) y a continuación se añadió gota a gota enfriando con hielo yodometano (0,225 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: acetato de etilo:hexano = 1:01 → acetato de etilo), y el cristal resultante se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0,187 g) en forma de un sólido de color blanco.

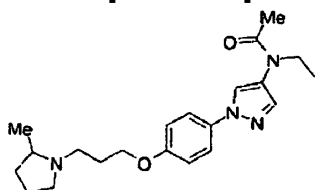
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,60-1,83 (m, 2 H), 1,86-2,07 (m, 5 H), 2,7-2,15 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 2 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,40 (s, 1 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 6,92-7,01 (m, 2 H), 7,50-7,60 (m, 8/3 H), 7,66 (s, 1/3 H), 7,77 (s, 2/3 H), 8,42 (s, 1/3 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 357 (M + H)⁺

Ejemplo 39

Preparación de N-etil-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)acetamida

[Fórmula 80]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto del título, excepto que el yodometano se reemplazó por yodoetano.

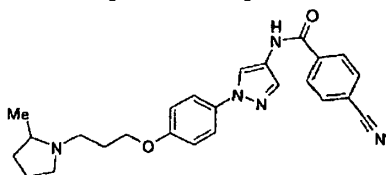
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3 H-5/6), 1,24-1,32 (m, 1 H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3 H-1/6), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,89 -2,34 (m, 8 H), 2,30 (s, 1 H), 2,96-3,03 (m, 1 H), 3,19 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,69 (c, J = 6,9 Hz, 2 H-5/6), 3,78 (c, J = 7,0 Hz, 2 H-1/6), 4,03-4,11 (m, 2 H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 7,54-7,65 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H-5/6), 8,41 (s, 1 H-1/6)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 371 (M + H)⁺

Ejemplo 40

Preparación de 4-ciano-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)benzamida

[Fórmula 81]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de 4-cianobenzóilo.

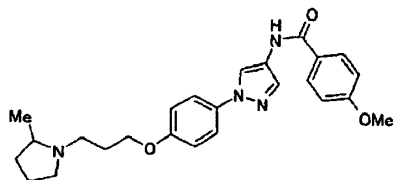
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,96- 3,02 (m, 1 H), 3,18 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 430 (M + H)⁺

Ejemplo 41

Preparación de 4-metoxi-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)benzamida

[Fórmula 82]



5

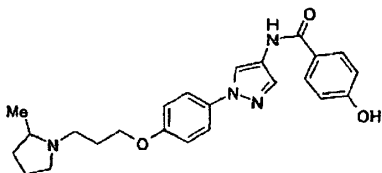
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de 4-metoxibenzoilo.

10 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,39-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,96-3,02 (m, 1 H), 3,19 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 6,96-7,01 (m, 4 H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 435 (M + H)⁺

15 **Ejemplo 42**

Preparación de 4-hidroxi-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il]benzamida

[Fórmula 83]



20

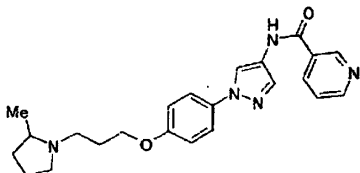
Una suspensión de la 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-ilamina obtenida en el Ejemplo 29-(1) (0,191 g), ácido 4-hidroxibenzoico (0,097 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,107 g) y 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (0,18 g) en cloroformo (6,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: cloroformo \rightarrow cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (0,137 g) en forma de una sustancia amorfa incolora.

25 RMN H1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 ppm (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,24-1,32 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 3 H), 2,04 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,9-2,15 (m, 1 H), 2,20-2,29 (m, 1 H), 2,87-2,96 (m, 1 H), 3,08 (td, J = 8,4, 3,0 Hz, 1 H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,53 (s, 1H), 10,14 (s ancho, 1 H), 10,32 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 421 (M + H)⁺

35 **Ejemplo 43**

Preparación de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il]piridina-3-carboxamida

[Fórmula 84]



40

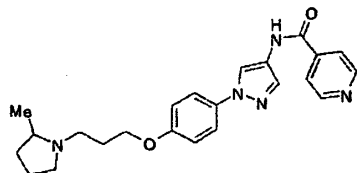
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo.

45 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,76-8,80 (m, 1 H), 9,08-9,12 (m, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 406 (M + H)⁺

Ejemplo 44

Preparación de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]piridina-4-carboxamida

[Fórmula 85]



5

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo.

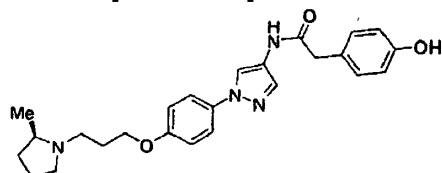
10 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,01 (m, 1 H), 3,15-3,20 (m, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,56-7,60 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 8,02 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,77-8,84 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 406 (M + H)⁺

15 Ejemplo 45

Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 86]



20

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 42 para proporcionar el compuesto del título, excepto que el ácido 4-hidroxibenzoico se reemplazó por ácido 4-hidroxifenilacético.

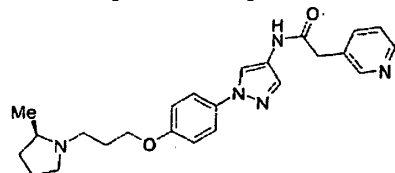
25 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,44 (dddd, J = 17,0, 4,0, 2,5, 2,2 Hz, 1 H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,88-2,03 (m, 3 H), 2,11-2,25 (m, 2 H), 2,29-2,38 (m, 1 H), 2,97-3,05 (m, 1 H), 3,15-3,21 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 4,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,77-6,82 (m, 2 H), 6,86-6,92 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,43-7,51 (m, 3 H), 8,32 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 435 (M + H)⁺

30 Ejemplo 46

Preparación de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida

[Fórmula 87]



35

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 42 para proporcionar el compuesto del título, excepto que el ácido 4-hidroxibenzoico se reemplazó por ácido 3-piridilacético.

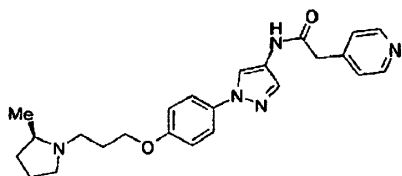
40 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 1,86-2,05 (m, 3 H), 2,10 (c, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,33 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,72 (s, 2H), 3,99-4,08 (m, 2 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 7,30-7,41 (m, 2 H), 7,49-7,57 (m, 3 H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,53-8,61 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 420 (M + H)⁺

45 Ejemplo 47

Preparación de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(piridin-4-il)acetamida

[Fórmula 88]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 42 para proporcionar el compuesto del título, excepto que el ácido 4-hidroxibenzoico se reemplazó por ácido 4-piridilacético.

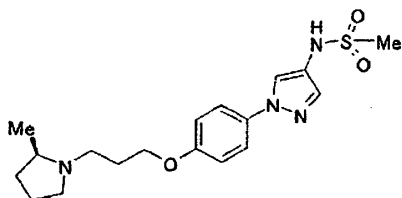
5 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,72-1,81 (m, 1 H), 1,86-2,04 (m, 3 H), 2,10 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,93- 3,00 (m, 1 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,71 (s, 2H), 3,99-4,07 (m, 2 H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,50-7,55 (m, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 8,59-8,62 (m, 2 H)

10 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 420 (M + H)⁺

Ejemplo 48

Preparación de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanosulfonamida

15 [Fórmula 89]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de metanosulfonilo.

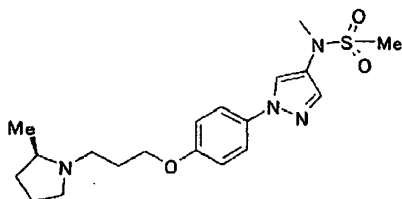
20 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,07-2,34 (m, 3 H), 2,95-3,02 (m, 4 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 4,02-4,08 (m, 2 H), 6,94-6,98 (m, 2 H), 7,51-7,55 (m, 2 H), 7,59-7,61 (m, 1 H), 7,92-7,94 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 379 (M + H)⁺

25 Ejemplo 49

Preparación de N-metil-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanosulfonamida

30 [Fórmula 90]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida se reemplazó por la N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanosulfonamida obtenida en el Ejemplo 48.

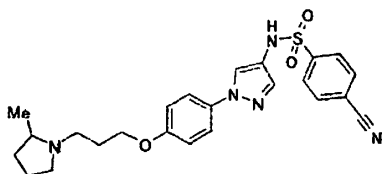
35 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,03 (m, 3 H), 2,11 (c, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,94-6,99 (m, 2 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 393 (M + H)⁺

40 Ejemplo 50

Preparación de 4-ciano-N-(1-(4-{3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 91]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de 4-cianobencenosulfonilo.

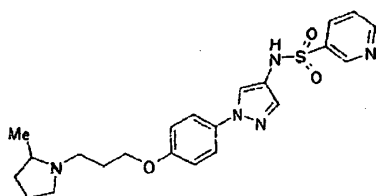
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 1,17 ppm (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,49-1,57 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 1,96-2,12 (m, 3 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,50-2,58 (m, 1 H), 3,2-3,9 (m, 1 H), 3,31 (td, J = 8,9, 3,2 Hz, 1 H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 5,55 (s ancho, 1 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 466 (M + H)⁺

Ejemplo 51

Preparación de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]piridina-3-sulfonamida

[Fórmula 92]



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 29-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el cloruro de 4-clorobutirilo se reemplazó por cloruro de piridin-3-sulfonilo.

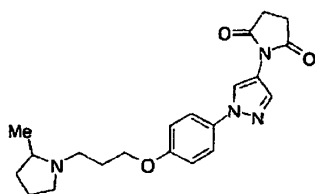
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,40-1,48 (m, 1 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,16 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,20-2,27 (m, 1 H), 2,31-2,38 (m, 1 H), 2,99 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 3,99-4,06 (m, 2 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,44-7,48 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,00-8,04 (m, 1 H), 8,76-8,79 (m, 1 H), 9,01 (d, J = 1,8 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 442 (M + H)⁺

Ejemplo 52

Preparación de 1-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)pirrolidina-2,5-diona

[Fórmula 93]



Una solución de 1-(4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-ilamina obtenida de la misma manera que se muestra en el Ejemplo 29-(1) (0,186 g) y anhídrido succínico (0,074 g) en tolueno (12 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y el cristal precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con tolueno para proporcionar ácido N-(1-(4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il)succinámico (0,191 g) en forma de un polvo incoloro. Una suspensión del ácido N-(1-(4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-1H-pirazol-4-il)succinámico obtenido de este modo (0,108 g) en anhídrido acético (5,4 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: hexano:acetato de etilo = 1:1). El sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0,044 g) en forma de un polvo incoloro.

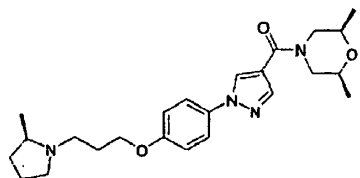
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,89 (s, 4 H), 2,95-3,03

(m, 1 H), 3,18 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 4,3-4,10 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 383 (M + H)⁺

5 Ejemplo 53

Preparación de (2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

10 [Fórmula 94]



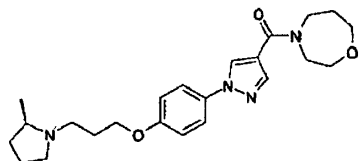
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por cis-2,6-dimetilmorfolina.

15 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,22 (s ancho, 6 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,63-1,84 (m, 3 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,12 (c, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,55 (s ancho, 1 H), 2,81-3,05 (m, 2 H), 3,18 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 3,62 (s ancho, 2 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 4,53 (s ancho, 1 H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 427 (M + H)⁺

20 Ejemplo 54

Preparación de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](1,4-oxazepan-4-il)metanona

25 [Fórmula 95]



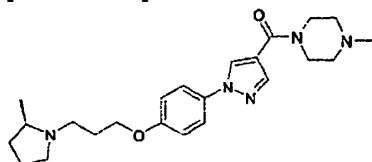
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por homomorfolina.

30 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,83 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 4 H), 2,7-2,15 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,02 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,76-3,89 (m, 8 H), 4,2-4,9 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,75-7,86 (m, 1 H), 8,13-8,21 (m, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 413 (M + H)⁺

35 Ejemplo 55

Preparación de (4-metilpiperazin-1-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

40 [Fórmula 96]



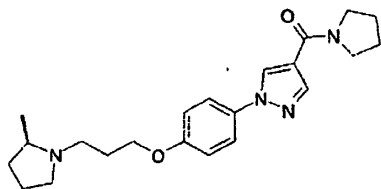
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por 4-metilpiperazina.

45 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,48 (m, 1 H), 1,62-2,07 (m, 5 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,37 (m, 4 H), 2,46 (s ancho, 4 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,78 (s ancho, 4 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 412 (M + H)⁺

Ejemplo 56

Preparación de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](pirrolidin-1-il)metanona

5 [Fórmula 97]



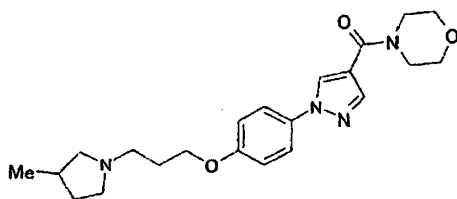
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por pirrolidina.

10 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-2,07 (m, 9 H), 2,09-2,15 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,66 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,96-7,01 (m, 2 H), 7,56-7,61 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 383 (M + H)⁺

15 Ejemplo 57

Preparación de (1-{4-[3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 98]



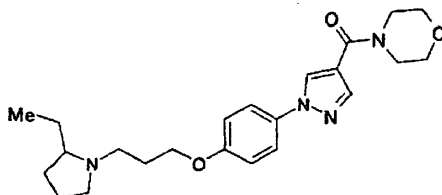
20 Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2) y en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por 3-metilpirrolidina.

25 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 1,04 ppm (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,31-1,40 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 4 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,55-2,61 (m, 1 H), 2,62-2,68 (m, 1 H), 2,69-2,76 (m, 1 H), 2,83-2,89 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 8 H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 399 (M + H)⁺

30 Ejemplo 58

Preparación de (1-{4-[3-(2-etilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 99]



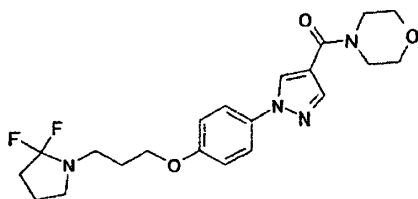
35 Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2) y en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por 2-etilpirrolidina.

40 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 0,87 ppm (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,16-1,29 (m, 1 H), 1,39-1,49 (m, 1 H), 1,67-1,82 (m, 3 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1 H), 2,19-2,27 (m, 1 H), 2,90-3,07 (m, 1 H), 3,11-3,26 (m, 1 H), 3,68-3,85 (m, 8 H), 3,93-4,13 (m, 2 H), 6,93-7,05 (m, 2 H), 7,49-7,61 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 413 (M + H)⁺

45 Ejemplo 59

Preparación de (1-{4-[3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 100]



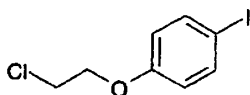
5 Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo 1-(2) y en el Ejemplo 6-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se reemplazó por 2,2-difluoropirrolidina.
 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,94-2,03 (m, 2 H), 2,23-2,34 (m, 2 H), 2,66 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,93 (t, J = 13,3 Hz, 2 H), 3,68-3,83 (m, 8 H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,94-7,02 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H)
 10 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 421 (M + H)⁺

Ejemplo 60

15 Preparación de [1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

(1) Preparación de 1-(2-cloroetoxi)-4-yodobenceno

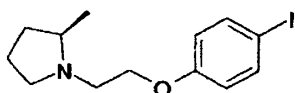
[Fórmula 101]



20 A una solución de 4-yodofenol (1,0 g) en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron carbonato de cesio (3,0 g) y 1-bromo-2-cloroetano (0,8 g) y la mezcla se calentó a una temperatura de 100°C, a la cual se agitó durante 4 horas. Se añadió nuevamente 1-bromo-2-cloroetano adicional (1,0 g) y se agitó 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo = 11:1) para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 68%) en forma de un aceite de color amarillo.

30 (2) Preparación de (2R)-1-[2-(4-yodofenoxi)etil]-2-metilpirrolidina

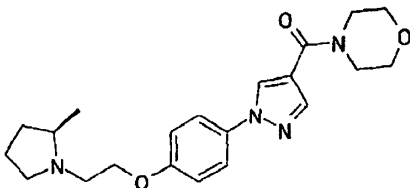
[Fórmula 102]



35 A una suspensión de (2R)-2-metilpirrolidina (0,60 g) y carbonato de cesio (1,2 g) en acetonitrilo (3 ml), se le añadió el 1-(2-cloroetoxi)-4-yodobenceno obtenido en el Ejemplo 60-(1) (0,87 g) y la mezcla se calentó a una temperatura de 100°C, a la cual se agitó durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano:acetato de etilo 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 78%) en forma de un aceite incoloro.

(3) Preparación de [1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 103]



45

Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por la (2R)-1-[2-(4-yodofenoxi)etil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 60-(2).

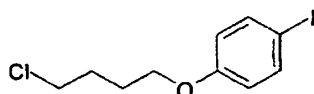
RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 1,15 ppm (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,41-1,51 (m, 1 H), 1,69-1,77 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H), 1,90-1,98 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,39-2,46 (m, 1 H), 2,52-2,60 (m, 1 H), 3,18-3,30 (m, 2 H), 3,70-3,81 (m, 8 H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 6,97-7,03 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 385 (M + H)⁺

Ejemplo 61

Preparación de [1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

(1) Preparación de 1-(4-clorobutoxi)-4-yodobenceno

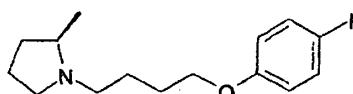
[Fórmula 104]



A una solución de 4-yodofenol (1,0 g) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (3,0 g) y 1-cloro-4-yodobutano (1,2 g) y la mezcla se calentó a una temperatura de 100°C, a la cual se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo = 07:03-01:01) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 99%) en forma de un aceite de color pardo.

(2) Preparación de (2R)-1-[4-(4-yodofenoxi)butil]-2-metilpirrolidina

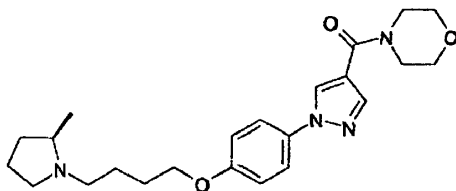
[Fórmula 105]



A una suspensión de (2R)-2-metilpirrolidina (0,8 g) y carbonato de cesio (1,7 g) en acetonitrilo (5 ml), se le añadió el 1-(4-clorobutoxi)-4-yodobenceno obtenido en el Ejemplo 61-(1) (1,4 g) y la mezcla se calentó a una temperatura de 100°C, a la cual se agitó durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 89%) en forma de un aceite incoloro.

(3) Preparación de [1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 106]



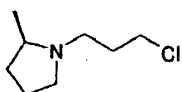
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la (2R)-1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina se reemplazó por (2R)-1-[2-(4-yodofenoxi)etil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 61-(2) (0,8 g).

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,63-1,96 (m, 7 H), 2,3-2,12 (m, 2 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,79-2,88 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 8 H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 413 (M + H)⁺

Ejemplo 62

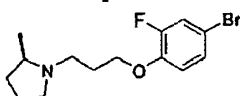
Preparación de [1-(3-fluoro-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

(1) Preparación de (2R)-1-(3-cloropropil)-2-metilpirrolidina

[Fórmula 107]

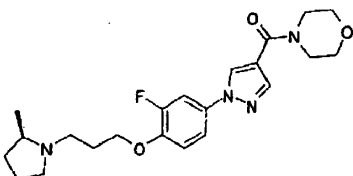
5 A una solución de (R)-2-metilpirrolidina (18,0 g) y 1-bromo-3-cloropropano (100,0 g) en acetona (360 ml), se le añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso (5 M, 50 ml) en un baño de hielo baño y la mezcla se calentó a una temperatura de 80°C, a la cual se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1) y cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (17,8 g, 52%) en forma de un aceite de color amarillo.

15 (2) Preparación de (2R)-1-[3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina

[Fórmula 108]

20 A una suspensión de 4-bromo-2-fluorofenol (0,57 g) y carbonato de cesio (1,6 g) en acetonitrilo (2,5 ml), se le añadió la (2R)-1-(3-cloropropil)-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 62-(1) (0,40 g) y la mezcla se calentó a una temperatura de 100°C, a la cual se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano:acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título (0,73 g, 94%) en forma de un aceite de color amarillo.

(3) Preparación de [1-(3-fluoro-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 109]

30 A una solución de la (2R)-1-[3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil]-2-metilpirrolidina obtenida en el Ejemplo 62-(2) (0,72 g) y morfolin-4-il(1H-pirazol-4-il)metanona (0,45 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se le añadieron carbonato de cesio (1,6 g), yoduro de cobre (0,1 g) y (1R, 2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,36 ml) y la mezcla se calentó a una temperatura de 130°C, a la cual se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 11:1 a 3:1) y cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 10:0 a 100:1) para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 36%) en forma de un sólido incoloro.

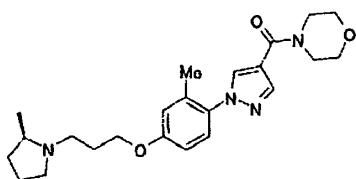
35 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,87-1,96 (m, 1 H), 1,99-2,08 (m, 2 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,18-2,27 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 3,13-3,21 (m, 1 H), 3,70-3,81 (m, 8 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 7,2-7,9 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

45 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 417 (M + H)⁺

Ejemplo 63

Preparación de [1-(2-metil-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

50 **[Fórmula 110]**



Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 62 para proporcionar el compuesto del título, excepto que la 4-bromo-2-fluorofenol se reemplazó por 4-bromo-3-metilfenol.

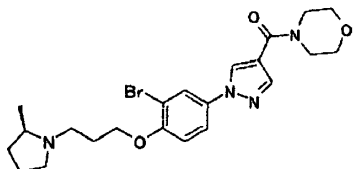
5 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,39-1,48 (m, 1 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,35 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 8 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

10 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 413 (M + H)⁺

Ejemplo 64

Preparación de [1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

[Fórmula 111]



20 A una solución de la 4-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina obtenida en el Ejemplo 6 (0,500 g) en ácido acético (8,0 ml), se le añadió gota a gota bromo (0,200 g) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (disolvente de elución: n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,175 g) como un líquido incoloro sólido.

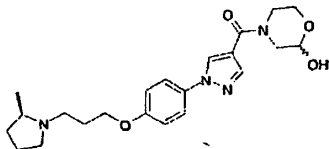
25 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,02-2,37 (m, 12 H), 3,01-3,23 (m, 2 H), 3,71-3,79 (m, 8 H), 4,10-4,17 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 477 (M + H)⁺

30 Ejemplo 65

Preparación de (2-hidroximorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxilfenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

[Fórmula 112]



35 A una solución del bis-(2-hidroxietil)-amida de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 20 (1,0 g) en cloroformo (8 ml), se le añadió reactivo de Dess-Martin (1,1 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 4:1) y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (espesor de 1 mm, disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (0,022 g) en forma de una sustancia amorfa incolora.

40 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 1,13 ppm (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,40-2,49 (m, 10 H), 2,97-3,07 (m, 1 H), 3,23 (s ancho, 1 H), 3,49-4,20 (m, 7 H), 5,07 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,87 (s ancho, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

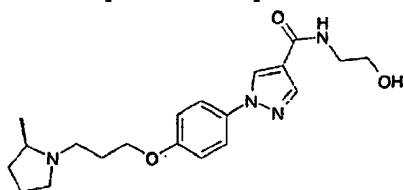
45 MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 415 (M + H)

Ejemplo 66

Preparación de N-(2-hidroxi-etil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

5

[Fórmula 113]



Una mezcla del hidrocloreuro de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico preparado en el Ejemplo 2-(1) (1,00 g), 2-aminoetanol (0,400 g), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,580 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,460 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 18:1) para proporcionar el compuesto del título (0,920 g) en forma de un sólido incoloro.

10

15

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 2,21 (s, 8 H), 2,93-3,25 (m, 2 H), 3,56-3,64 (m, 2 H), 3,79-3,86 (m, 2 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 6,34-6,41 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 373 (M + H)⁺

Ejemplo 67

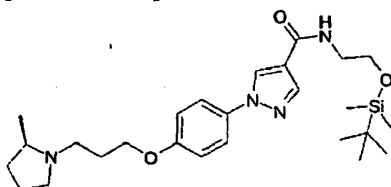
20

Preparación de N-(2-hidroxi-etil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo

25

(1) Preparación de N-{2-(terc-butildimetilsililoxi)etil}-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 114]



30

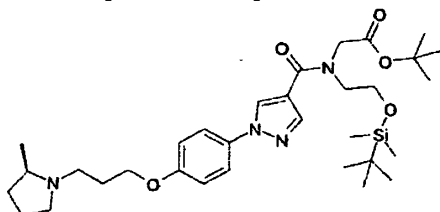
Una mezcla de la N-(2-hidroxi-etil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida preparada en el Ejemplo 66 (0,500 g), terc-butilclorodimetilsilano (0,303 g), imidazol (0,273 g) y N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,550 g) en forma de un sólido incoloro.

35

40

(2) Preparación de N-{2-(terc-butildimetilsililoxi)etil}-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo

[Fórmula 115]



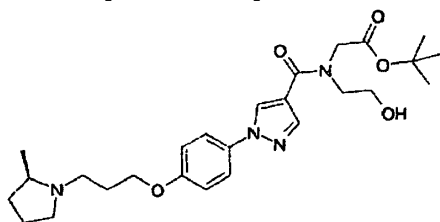
45

A una solución de la N-{2-(terc-butildimetilsililoxi)etil}-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida preparada en el Ejemplo 67-(1) (0,700 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), se le añadió hidruro de

sodio (55% en aceite mineral, 0,058 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (0,281 g) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,220 g) en forma de un aceite incoloro.

(3) Preparación de N-(2-hidroxietyl)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo

[Fórmula 116]



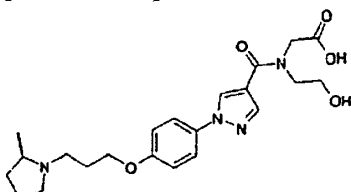
A una solución del N-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo preparado en el Ejemplo 67-(2) (0,220 g) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,37 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo: metanol = 18:1) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,37-2,38 (m, 22 H), 2,92-4,26 (m, 6 H), 6,94-7,20 (m, 2 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,71-8,42 (m, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 487 (M + H)⁺

Ejemplo 68

Preparación de N-(2-hidroxietyl)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicina

[Fórmula 117]



A una solución de N-(2-hidroxietyl)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo preparado en el Ejemplo 67-(3) (0,218 g) en 1,4-dioxano (4,0 ml), se le añadió una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 M, 4,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de octadecilsililo (ODS) (disolvente de elución: acetonitrilo: agua = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0,075 g) en forma de una sustancia amorfa incolora.

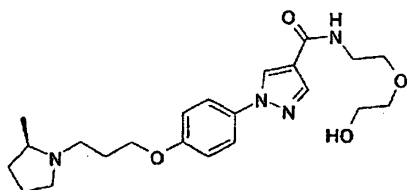
RMN H1 (600 MHz, metanol-d₃) δ ppm 1,37-1,50 (m, 3 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 1,91-2,34 (m, 5 H), 3,12-3,24 (m, 1 H), 3,43-3,61 (m, 3 H), 3,65-3,83 (m, 5 H), 4,12 (s ancho, 4 H), 7,03 (s, 2H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 7,88-8,04 (m, 1 H), 8,30-8,54 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 431 (M + H)⁺

Ejemplo 69

Preparación de N-[2-(2-hidroxietyl)etil]-1-[4-{3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 118]



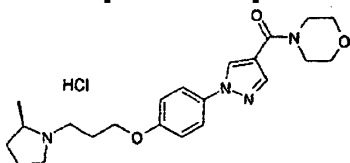
Se repitió el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 2-(2) para proporcionar el compuesto del título, excepto que el amoníaco acuoso se reemplazó por 2-(2-aminoetoxi)etanol.

5 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,03-1,13 (m, 3 H), 1,37-2,34 (m, 9 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,61-3,70 (m, 6 H), 3,76-3,81 (m, 2 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,39-6,44 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H)
MS (ESI/APCI Dual) (Positivo) m/z; 417 (M + H)⁺

10 Ejemplo 70

Preparación de monohidrocloreto de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

15 [Fórmula 119]



A una solución de la 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina obtenida en el Ejemplo 6-(2) (2,62 g) en acetato de etilo (18 ml), se le añadió una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 M, 2,46 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El cristal precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar un cristal en bruto (2,9 g). Una suspensión del cristal bruto resultante en etanol (9 ml) se calentó a reflujo para proporcionar una solución, que después se filtró. Después de la adición de etanol (6 ml), el producto filtrado se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente en un baño de hielo durante 1,5 horas, y el cristal precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,67 g) en forma de un polvo incoloro.

20 RMN H1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10-1,43 (m, 3 H), 1,54-2,24 (m, 6 H), 2,99-3,23 (m, 2 H), 3,33-3,52 (m, 2 H), 3,47-3,89 (m, 9 H), 4,02-4,19 (m, 2 H), 7,1-7,10 (m, 2 H), 7,73-7,82 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H)

IR (KBr, cm⁻¹) 750, 827, 944, 996, 1048, 1119, 1251, 1439, 1518, 1552, 1602, 2453, 2552, 2865

25 Análisis elemental para C₂₂H₃₀N₄O₃ x 1HCl

Calculado: C 60,75% H 7,18% N 12,88%

30 Encontrado: C 60,55% H 7,12% N 12,81%

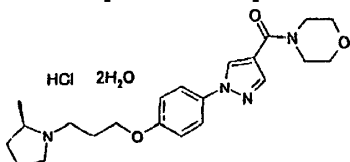
Punto de fusión: 203,0°C

Termogravimetría: sin cambios hasta el punto de fusión (203,0°C)

35 Ejemplo 71

Preparación de dihidrato de monohidrocloreto de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

40 [Fórmula 120]



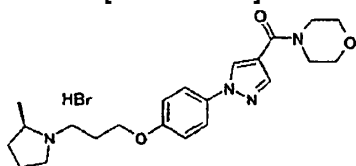
El monohidrocloreto de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina obtenido en el Ejemplo 70 se colocó en un desecador ajustado a una humedad de 93% y se almacenó durante 2 días para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

45 Termogravimetría: 7,32% de reducción (que corresponde a 2H₂O) a aproximadamente 51°C

Ejemplo 72

Preparación de monohidrobromuro de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-2H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

[Fórmula 121]



A una solución de la 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina obtenida en el Ejemplo 6-(2) (1,0 g) en etanol (5 ml), se le añadió una solución de ácido bromhídrico en etanol (1,5 M, 2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la adición de una solución de etanol:metanol (95:5,10 ml) para proporcionar una solución. Esta solución se agitó durante 3 horas mientras se enfriaba en un baño de hielo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un polvo incoloro.

RMN H1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12-1,43 (m, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,84-2,28 (m, 5 H), 3,8-3,18 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 3,57-3,73 (m, 9 H), 4,09-4,16 (m, 2 H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,91-7,96 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,25 (s ancho, 1 H)

IR (KBr, cm^{-1}) 751, 828, 944, 996, 1047, 1119, 1251, 1438, 1519, 1552, 1604, 2519, 2603, 2866

Análisis elemental para $C_{22}H_{30}N_4O_3 \times 1HBr$

Calculado: C 55,12% H 6,52% N 11,69%

Encontrado: C 54,99% H 6,44% N 11,67%

Punto de fusión: 202,0°C

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de unión al receptor H3

Una preparación de membrana de células CHO-K1 que expresan el receptor H3 humano (Euroscreen, ES-392-M, 15 μ g de proteína/200 μ l), R(-)- α -metil[3 H]histamina (Amersham, TRK-1017, actividad específica: 1,74 TBq/mmol, 2 nM) y un fármaco de ensayo se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se sometió a filtración por succión a través de un filtro de vidrio tratado con polietilenimina al 0,3% (GF/C). El filtro de vidrio se lavó cinco veces con solución de lavado Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía EDTA 5 mM. Después del lavado, el filtro de vidrio se secó y se añadió a esto un líquido de centelleo, seguido de la medición de la radiactividad en el filtro utilizando un contador de centelleo líquido.

La unión de R(-)- α -metil[3 H]histamina en presencia de R(-)- α -metilhistamina 10 mM se definió como unión no específica, y la diferencia entre la unión total y la unión no específica de R(-)- α -metil[3 H]histamina se definió como la unión específica de R(-)- α -metil[3 H]histamina. Una concentración fija (2 nM) de R(-)- α -metil[3 H]histamina se hizo reaccionar en las condiciones anteriores con cada fármaco de ensayo a diversas concentraciones para obtener una curva de inhibición. La curva de inhibición se utilizó para determinar la concentración (IC_{50}) de cada fármaco de ensayo requerida para una inhibición de 50% de la unión de R(-)- α -metil[3 H]histamina. Los valores de IC_{50} de los compuestos preparados en los ejemplos se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1-1]

Ejemplo	IC_{50} (NM)
1	24,0
2	6,5
3	4,6
4	33,0
5	10,8
6	4,9
7	12,5
8	24,2
9	8,5
10	49,4
11	1,8

ES 2 436 146 T3

Ejemplo	IC ₅₀ (NM)
12	19,3
13	6,1
14	13,5
15	1,8
16	5,9
17	3,9
18	3,0
19	5,1
20	6,9
21	5,7
22	2,7
23	2,2
24	3,3
25	3,5
26	2,6
27	1,6
28	3,1
29	N.A.
30	3,3
31	5,1
32	8,3
33	N.A.
34	2,1
35	N.A.

[Tabla 1-2]

Ejemplo	IC ₅₀ (NM)
36	4,0
37	2,1
38	0,9
39	3,5
40	4,4
41	2,1
42	1,7
43	1,0
44	0,8
45	1,1
46	1,4
47	1,5

Ejemplo	IC ₅₀ (NM)
48	4,1
49	3,1
50	31,9
51	13,7
52	6,0
53	6,1
54	4,1
55	5,2
56	2,8
57	50,7
58	8,7
59	1181
60	1560
61	39,2
62	8,7
63	20,7
64	10,0
65	5,9
66	N.A.
67	N.A.
68	74,8
69	4,6
N.A. indica "no analizado".	

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de unión de [³⁵S]GTP-γ-S

5 La misma preparación de membrana del receptor H3 humano que se utilizó en el Ejemplo de Ensayo 1 (7,5 μg de proteína/100 μl), GDP 30 μM, R(-)-α-metilhistamina 100 mM y un compuesto de ensayo se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, se añadió [³⁵S]GTP-γ-S (0,2 nM) y se hizo reaccionar durante 30 minutos adicionales. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se sometió a filtración por succión a través de un filtro de vidrio (GF/C). El filtro de vidrio se lavó tres veces con una solución de lavado de HEPES 20 mM (pH 7,4) que contenía cloruro de sodio 100 mM y cloruro de magnesio 1 mM. Después del lavado, el filtro de vidrio se secó y se añadió a esto un líquido de centelleo, seguido de la medición de la radiactividad en el filtro utilizando un contador de centelleo líquido.

10 La unión de [³⁵S]GTP-γ-S en ausencia de R(-)-α-metilhistamina se definió como unión no específica, y la diferencia entre la unión total en presencia de R(-)-α-metilhistamina y la unión no específica se definió como la unión específica de [³⁵S]GTP-γ-S. Se hicieron reaccionar concentraciones fijas de [³⁵S]GTP-γ-S (0,2 nM) y R(-)-α-metilhistamina (100 mM) en las condiciones anteriores con cada fármaco de ensayo a diversas concentraciones para obtener una curva de inhibición. La curva de inhibición se utilizó para determinar la concentración (CI₅₀) de cada fármaco de ensayo requerida para una inhibición de 50% de la unión de [³⁵S]GTP-γ-S. Como resultado, se encontró que el compuesto del Ejemplo 6 tenía un valor de CI₅₀ de 3,1 nM, y se encontró el compuesto del Ejemplo 30 tenía un valor de CI₅₀ de 1,7 nM.

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de unión de [³H]diprenorfina

25 Se evaluó la afinidad por el receptor μ en un ensayo de unión de [³H]diprenorfina de Cerep, Inc. La preparación de receptor μ utilizada fue receptor μ recombinante humano. El receptor μ recombinante humano se incubó con [³H]diprenorfina (0,4 nM) a 22°C durante 120 minutos. La unión de [³H]diprenorfina en presencia de naltrexona 1 mM

se definió como la unión no específica, y la diferencia entre la unión total y la unión no específica de [³H]diprenorfina se definió como la unión específica de [³H]diprenorfina.

Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo de unión de [³H]DADLE

La afinidad por el receptor δ se evaluó en un ensayo de unión de [³H]DADLE de Cerep, Inc. La preparación del receptor δ utilizada fue de receptor δ recombinante humano. El receptor δ recombinante humano se incubó con [³H]DADLE (0,5 nM) a 22°C durante 120 minutos. La unión de [³H]DADLE en presencia de naltrexona 10 μM se definió como unión no específica, y la diferencia entre la unión total y la unión no específica de [³H]DADLE se definió como la unión específica de [³H]DADLE.

Ejemplo de Ensayo 5: Ensayo de unión de [³H](+)pentazocina

La afinidad por el receptor σ1 se evaluó en un ensayo de unión de [³H](+)pentazocina de Cerep, Inc. La preparación del receptor σ1 utilizada fue la membrana de células Jurkat. La membrana de células Jurkat se incubó con [³H](+)pentazocina (8 nM) a 22°C durante 120 minutos. La unión de [³H](+)pentazocina en presencia de haloperidol 10 μM se definió como la unión no específica, y la diferencia entre la unión total y la unión no específica de [³H](+)pentazocina se definió como unión específica de [³H](+)pentazocina.

Ejemplo de Ensayo 6: Ensayo de unión de [³H]U69593

La afinidad por el receptor κ se evaluó en un ensayo de unión de [³H]U69593 de Cerep, Inc. La preparación de receptor κ utilizada fue receptor κ de rata recombinante. El receptor κ de rata recombinante se incubó con [³H]U69593 (1 nM) a 22°C durante 60 minutos. La unión de [³H]U69593 en presencia de naloxona 10 μM se definió como la unión no específica, y la diferencia entre la unión total y la unión no específica de [³H]U69593 se definió como la unión específica de [³H]U69593.

La Tabla 2 muestra el % de inhibición de la unión a cada ligando causada por el compuesto del Ejemplo 70 en una concentración 10 μM en los Ejemplos de Ensayo 3 a 6.

[Tabla 2]

Tabla 2 Ensayo de unión al receptor de opioides

Receptor	% de Inhibición
	(10 μM)
μ	3
δ	-1
σ1	28
κ	17

Del mismo modo, en el Ejemplo de Ensayo 5, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 54 y 55 a una concentración 10 μM mostraban una inhibición de la unión de ligando de 39% y 3%, respectivamente.

Ejemplo de Ensayo 7: Ensayo de estabilidad metabólica en el hígado humano

Utilizando microsomas de hígado humano (Xenotech, H0630), se calculó la vida media metabólica in vitro. Se preparó una solución de reacción (300 μl) para que contuviera un compuesto de ensayo a 1 mM en tampón de Na-K-fosfato 250 mM (pH 7,4) que contenía, a concentraciones finales, MgCl₂ 2,4 mM, glucosa-6-fosfato (G-6-P) 1,5 mM, 0,18 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-P DH), KCl 69 mM, dinucleótido fosfato de β-nicotinamida-adenina 0,16 mM, forma oxidada (NADP) y 1 mg de proteína microsomal/mL. Después de la pre-incubación a 37°C durante 5 minutos, se añadió la solución de NADP para iniciar la reacción. El tiempo de incubación se ajustó a 0, 10, 20, 30, 45 o 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de CH₃CN:CH₃OH (1:1) en el mismo volumen que el de la solución de reacción. La muestra después de la reacción se centrifugó a 3639 x g a 4°C durante 10 minutos, y el sobrenadante resultante se analizó mediante LC/MS. Usando el período de tiempo durante el cual se observó la linealidad, se calculó la vida media metabólica a partir de la pendiente. Como resultado, se encontró que el compuesto del Ejemplo 6 tenía una vida media metabólica de 180 minutos o más.

Ejemplo de Ensayo 8: Ensayo de reconocimiento social

Este experimento se realizó con ratas Sprague-Dawley (macho) de acuerdo con el método referido (Shimazaki et al., European Journal of Pharmacology, 575, 94-97, 2007). Las ratas adultas (9 semanas de edad) se colocaron en una jaula de ensayo y se aclimataron durante 30 minutos. Después de 30 minutos, las ratas jóvenes (4 semanas de edad) se colocaron en la misma jaula de ensayo que contenía las ratas adultas, y se dejaron reposar durante 5 minutos. Durante estos 5 minutos, se midió el tiempo necesario para que las ratas adultas mostraran el comportamiento social (olfateo, acicalamiento, seguimiento) de las ratas jóvenes (primer tiempo exploratorio). A continuación, las ratas se retiraron de la jaula de ensayo y se devolvieron a sus respectivas jaulas. Después de 85 minutos, las ratas adultas se colocaron de nuevo en la jaula de ensayo y se aclimataron durante 30 minutos. Las mismas ratas juveniles que las utilizadas en la primera exploración se colocaron en la jaula de ensayo, seguido de la medición del tiempo necesario para que las ratas adultas mostraran el comportamiento social (olfateo, acicalamiento, seguimiento) hacia las ratas jóvenes durante 5 minutos (segundo tiempo exploratorio). El reconocimiento social se expresó como la razón del segundo tiempo exploratorio/primer tiempo exploratorio. Se administró por vía oral una sustancia de ensayo (el compuesto del Ejemplo 70) a las ratas adultas inmediatamente después de su primer comportamiento social. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Razón (segundo tiempo exploratoria/primer tiempo exploratorio)
Grupo de vehículo	0,87 ± 0,05
Sustancia de ensayo (10 mg/kg) grupo	0,66 ± 0,06 p<0,01
n = 18, la significación estadística se analizó mediante la prueba t	

El grupo de la sustancia de ensayo mostró una reducción significativa en la razón de segundo tiempo exploratorio/primer tiempo exploratorio en comparación con el grupo de vehículo, lo que indica que la sustancia de ensayo tenía un efecto mejorador de las funciones cognitivas.

Ejemplo de Ensayo 9: Prueba de distribución en ratas

Se utilizaron ratas SD y se les administró por vía oral una vez el compuesto del Ejemplo 70 a una dosis de 3 mg/kg (2,75 mg/kg como forma libre) para confirmar la distribución tisular del compuesto en el plasma, cerebro, hígado, riñón, bazo, pulmón, corazón, músculo, grasa, testículos, médula ósea y glándula adrenal a las 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración. Para la cuantificación, se utilizó cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Como resultado, en el caso del compuesto del Ejemplo 70, se encontró que la forma sin cambios y los principales metabolitos de su forma libre (es decir, el compuesto del Ejemplo 6) desaparecían rápidamente de cada órgano.

Ejemplo de Ensayo 10: Prueba de citotoxicidad

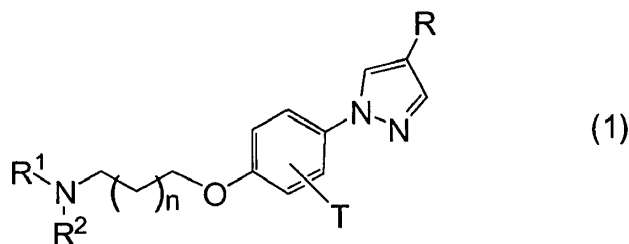
Se sembraron células CHL/IU derivadas de fibroblastos de pulmón de hámster chino (DS Biomedical Pharma Co., Ltd., Japón), y el medio se reemplazó al día siguiente por otro medio (MEM + L-glutamina 2 mM + CS al 10% (todos adquiridos a Invitrogen)) que contenía un compuesto de ensayo a diversas concentraciones, seguido de cultivo durante 48 horas adicionales. Utilizando un kit de Recuento de células-8 (Dojindo Laboratorios, Japón), se determinó la tasa de supervivencia de las células para obtener una curva cuyo eje horizontal representa la concentración de compuesto de ensayo y cuyo eje vertical representa la tasa de supervivencia. La curva obtenida de este modo se utilizó para determinar la concentración del compuesto de ensayo a la que la tasa de supervivencia fue de 50%. Como resultado, esta concentración fue de 275, 441 y >640 $\mu\text{mol/L}$ para los compuestos de los Ejemplos 56, 62 y 70, respectivamente.

Aplicabilidad industrial

La presente invención permite la provisión de preparaciones farmacéuticas que tienen un fuerte efecto inhibitor de la unión a los receptores H3 de histamina y son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor histamina H3, tales como la demencia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, la epilepsia, la convulsión central, los trastornos alimentarios, la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia, los trastornos del sueño, la narcolepsia, el síndrome de apnea del sueño, el trastorno del ritmo circadiano, la depresión, la rinitis alérgica u otras enfermedades. Se espera que la presente invención haga una gran contribución al desarrollo de la industria farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de fenilpirazol representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



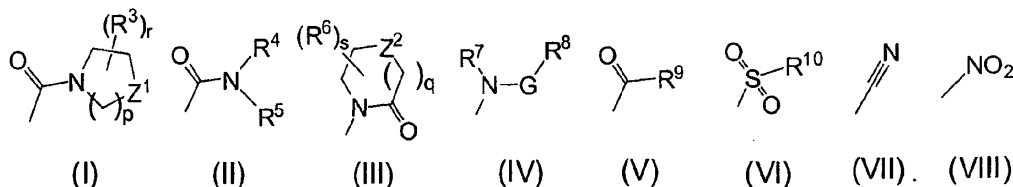
5 {en donde

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , o R^1 y R^2 están unidos entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno o alquilo C_1-C_6),

10 n representa un número entero de 0 a 2,

T representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 , y

R representa una cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII):



(en donde Z^1 y Z^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno $-CH_2-$, $-O-$ o $-NR^{11}-$,

15 p representa un número entero de 0 a 3,

q representa un número entero de 0 a 1,

r y s , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 0 a 2,

R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^1 sea $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^3),

20 R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_2-C_7) carbonilo o carboxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (en donde Ar^1 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2),

R^6 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^2 sea $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^6),

R^7 representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

30 R^8 representa alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), alcoxi C_1-C_6 (en donde dicho alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_1-Ar^2$ (en donde Ar^2 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y 1 representa un número entero de 0 a 2),

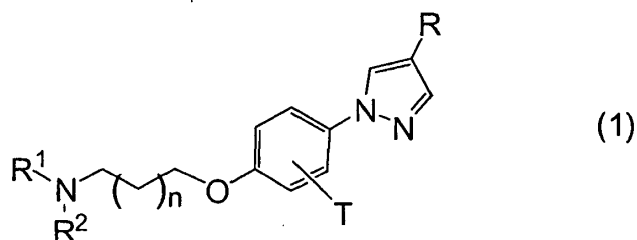
G representa $-CO-$ o $-SO_2-$,

R^9 representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano),

40 R^{10} representa alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_2-C_{12})amino, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y

45 R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6).

2. El derivado de fenilpirazol representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1:



{en donde

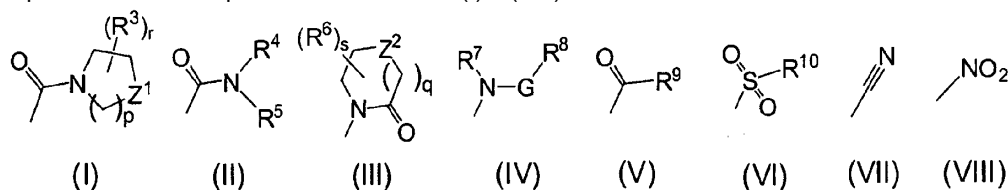
R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , o

5 R^1 y R^2 se anclan entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno o alquilo C_1-C_6),

n representa un número entero de 0 a 2,

T representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 , y

R representa una cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII):



10 (en donde Z^1 y Z^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno $-CH_2-$, $-O-$ o $-NH-$,

p representa un número entero de 0 a 3,

q representa un número entero de 0 a 1,

r y s , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 0 a 2,

15 R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo (siempre que cuando Z^1 es $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^3),

20 R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (en donde Ar^1 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2),

25 R^6 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z^2 sea $-CH_2-$, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R^6 , y siempre que cuando Z^2 es $-NH-$, R^6 es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo),

R^7 representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

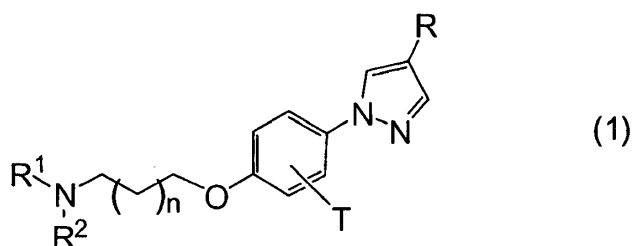
30 R^8 representa alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , C_1-C_6 alcoxi o hidroxilo), alcoxi C_1-C_6 (en donde dicho alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_1-Ar^2$ (en donde Ar^2 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y 1 representa un número entero de 0 a 2),

G representa $-CO-$ o $-SO_2-$,

35 R^9 representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y

40 R^{10} representa alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_2-C_{12})amino, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano)).

3. El derivado de fenilpirazol o representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2:



{en donde

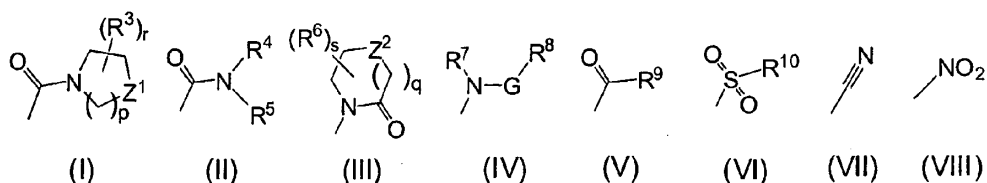
R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , o

R^1 y R^2 se anclan entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno o alquilo C_1-C_6),

n representa un número entero de 0 a 2,

T representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 , y

R representa una cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII):



(en donde Z^1 y Z^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno $-CH_2-$, $-O-$,

p representa un número entero de 0 a 2,

q representa un número entero de 0 a 1,

r y s , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un número entero de 0 a 2,

R^3 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo,

R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (en donde Ar^1 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno,

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y m representa un número entero de 0 a 2),

R^6 representa halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo u oxo,

R^7 representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^8 representa alquilo C_1-C_6 (en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), cicloalquilo C_3-C_8 (en donde dicho cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo), alcoxi C_1-C_6 (en donde dicho alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo) o la fórmula $-(CH_2)_1-Ar^2$ (en donde Ar^2 representa arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y 1 representa un

número entero de 0 a 2),
 G representa $-CO-$ o $-SO_2-$,
 R^9 representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), y
 R^{10} representa alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_2-C_{12})amino, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano), arilo (en donde dicho arilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano) o heteroarilo (en donde dicho heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo o ciano))}.

4. El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (1),

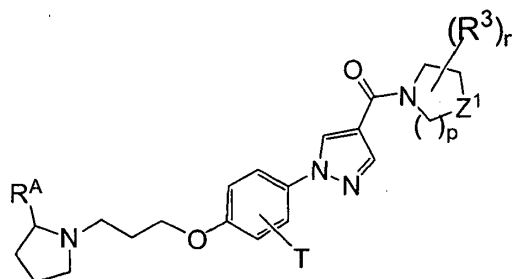
n es 1,
 T representa un átomo de hidrógeno o halógeno, y
 R^1 y R^2 se anclan entre sí junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros (en donde dicho anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6).

5. El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en la fórmula (1), R es la formula (1).

6. El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en la fórmula (1), R es la formula (II).

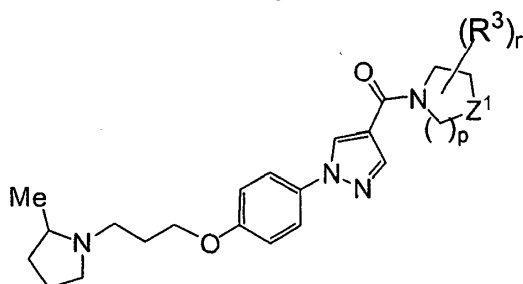
5 7. El derivado de fenilpirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en la fórmula (1), R es la formula (111).

8. El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula:



10 {en donde Z¹ representa -CH₂- o -O-,
 p representa un número entero de 0 a 3,
 r representa un número entero de 0 a 2,
 T representa un átomo de hidrógeno o halógeno,
 15 R³ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo u oxo (siempre que cuando Z¹ sea -CH₂-, el átomo o los átomos de hidrógeno puedan ser remplazados por R³), y
 R^A representa alquilo C₁-C₆.

9. El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula:



25 {en donde Z¹ representa -O- o -NR¹¹- (en donde R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆),
 p representa un número entero de 0 a 3,
 r representa un número entero de 0 a 2, y
 R³ representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo u oxo}.

10. El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina,
 4-[[1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina,
 4-[[1-(4-{3-pirrolidin-1-il}propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina,
 4-[[1-(4-{3-piperidin-1-il}propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina,
 4-[[1-(4-{3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina,
 35 azetidin-1-il-(1-(4-{3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il)metanona,
 4-[[3,3-difluorpirrolidin-1-il]carbonil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol,
 [(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,
 [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](1,4-oxazepan-4-il)metanona,
 (4-metilpiperazin-1-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,
 [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](pirrolidin-1-il)metanona,
 40 (1-(4-{3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona,
 (1-(4-{3-(2-etilpirrolidin-1-il)propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona,
 (1-(4-{3-(2,2-difluorpirrolidin-1-il)propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona,
 [1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,
 [1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,

[1-(3-fluoro-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il] (morfolin-4-il)metanona,
 [1-(2-metil-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,
 [1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona, y
 (2-hidroximorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona.

5 11. El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, que se selecciona del grupo que consiste de:

1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,
 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,
 10 N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-terc-butil-1-{4-[3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-terc-butil-1-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-terc-butil-1-{4-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 15 N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(4-metilfenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 4-fluorobenzilamiduro de ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico,
 dimetilamiduro de ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico,
 bis-(2-hidroxietil)-amiduro de ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 20 N-(2-hidroxietil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(2-hidroxietil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato de terc-butilo,
 N-(2-hidroxietil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicina, y
 25 N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

12. Un agente profiláctico o terapéutico para la demencia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, la epilepsia, la convulsión central, los trastornos alimentarios, la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia, los trastornos del sueño, la narcolepsia, el síndrome de apnea, el trastorno del ritmo circadiano, la depresión o la rinitis alérgica, que comprende el derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como ingrediente activo.

13. El derivado de fenilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la prevención o el tratamiento de la demencia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, la epilepsia, la convulsión central, los trastornos alimentarios, la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia, los trastornos del sueño, la narcolepsia, el síndrome de apnea del sueño, los trastorno del ritmo circadiano, la depresión o la rinitis alérgica.