

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 891**

51 Int. Cl.:

C07D 231/06 (2006.01)

C07D 231/54 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 513/10 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2011 E 11702415 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2528900**

54 Título: **Síntesis de derivados de pirazolina carboxamidina sustituidos**

30 Prioridad:

29.01.2010 US 299363 P

29.01.2010 EP 10152097

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

14.08.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

VAN LOEVEZIJN, ARNOLD;
LANGHE, JOSEPHUS H. M.;
BARF, GERRIT A. y
DEN HARTOG, ARNOLD P.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 485 891 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

Síntesis de derivados de pirazolina carboxamida sustituidos

5 Esta invención se relaciona con la química orgánica, en particular con los procesos para la preparación de derivados de pirazolina carboxamida, conocidos como antagonistas potentes de 5-HT₆. La invención se relaciona además con nuevos intermedios de estos compuestos.

Antecedentes

10

Los derivados de sulfonilpirazolina carboxamida como antagonistas potentes de 5-HT₆ se describieron primero en WO 2008/034863. Las (hetero)arilsulfonilpirazolina carboxamidinas relacionadas con la misma actividad farmacológica se dieron a conocer en WO 2009/115515. Las rutas sintéticas descritas en estas solicitudes tienen rendimientos razonables, pero no son ideales para la síntesis en la escala requerida para los fármacos en desarrollo clínico, y mucho menos en la escala necesaria para los medicamentos comercializados.

15

El objetivo de la presente invención fue desarrollar una nueva ruta sintética para los derivados de sulfonilpirazolina carboxamida con mejora de la eficiencia del tomo [Trost, B.M. Science 1991, 254, 1471; Sheldon, R.A. Pure Appl. Chem. 2000, 72, 1233] y mayor rendimiento en comparación con las rutas conocidas, que emplean bloques de construcción fácilmente disponibles o accesibles bajo condiciones suaves de reacción, y la limitación del uso y liberación de sustancias químicas nocivas.

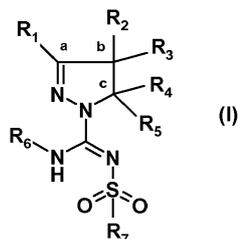
20

Descripción

25

Se encontró que una nueva ruta sintética de átomo más eficiente produjo derivados de (aril)sulfonilpirazolina carboxamida con rendimientos sustancialmente superiores que las rutas conocidas bajo condiciones más suaves más susceptibles de escalado. La invención se relaciona con a proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I):

30



35

40

o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

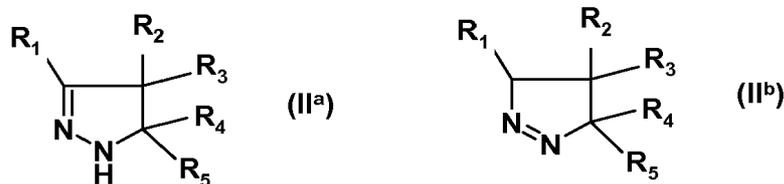
- R₁ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxil,
- 45 – R₂ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, un grupo hidroxil, un grupo benciloximetil, un grupo amino, un grupo monometil amino, un grupo dimetilamino o un grupo amino Boc-, Fmoc- o Cbz-prottegido, cuyo grupo alquil(C₁₋₄) puede incorporar un grupo ceto, un grupo sulfonil o un átomo de N, O o S,
- R₃ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, un grupo hidroxil, un grupo benciloximetil, un grupo amino, un grupo monometil amino, un grupo dimetilamino o un grupo amino Boc-, Fmoc- o Cbz-prottegido, cuyo grupo alquil(C₁₋₄) puede incorporar un grupo ceto, un grupo sulfonil o un átomo de N, O o S, o
- 50 R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo C₅₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, un grupo hidroxil o un grupo alquil(C₁₋₄), o,
- 55 R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₃₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil o un grupo hidroxil, o
- R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil, un grupo bencil o un grupo hidroxil,
- R₄ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxil, o R₄ representa un grupo aril o heteroaril monocíclico opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes Q que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometil, trifluorometoxil, ciano, C₁₋₃-alquil, C₁₋₃-alcoxil, hidroxil, amino, acetil, acetamido, trifluoroacetamido, -CONH₂, -SO₂NH₂ o -CO₂H, o
- 60

R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₃₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil o un grupo hidroxil, o R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil, un grupo bencil o un grupo hidroxil,

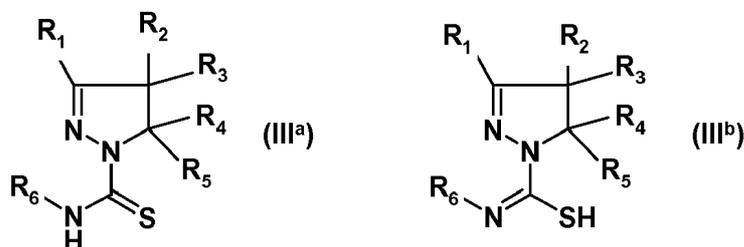
- 5
- R₅ representa hidrógeno o metil,
 - R₆ se selecciona de átomo de hidrógeno, o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxil,
 - R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes Q, como se definió anteriormente, o R₇ representa un grupo 2-aril-etenil o un grupo 2-aril-etinil, o
- 10
- R₇ representa un grupo piperidinil insustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de flúor o un grupo CF₃, o R₇ representa un grupo 2,3-dihidroindolil o un grupo bencimidazol-2-ona

que comprende las etapas de:

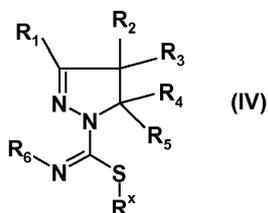
- 15
- (i) reaccionar un 4,5-dihidro-(1H)-pirazol sustituido de la Fórmula (II^a) o el 4,5-dihidro-3H-pirazol sustituido isomérico de la Fórmula (II^b):



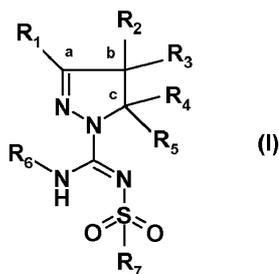
en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados dados anteriormente, con un isotiocianato de la Fórmula R₆-N=C=S, en donde R₆ tiene el significado dado anteriormente, para dar una amida del ácido 4,5-dihidro-(1H)-pirazol-1-carboxilico sustituido de la Fórmula (III^a) o el ácido 4,5-dihidro-(1H)-pirazol-1-carboximidotioico sustituido tautomérico de la Fórmula (III^b):



- 45
- (ii) reaccionar el compuesto obtenido de la Fórmula (III^a) o (III^b), con un reactivo de alquilación de la Fórmula general R^x-L, en donde R^x representa un grupo (C₁₋₈)-alquilo lineal y L representa un grupo saliente, preferentemente seleccionados de Br, Cl o I, para dar un compuesto de la Fórmula (IV):



- 60
- (iii) reaccionar el compuesto obtenido de la Fórmula (IV) con un derivado de sulfonamida de la Fórmula R₇SO₂NH₂, en donde R₇ tiene el significado dado anteriormente, para dar un compuesto de la Fórmula (I):



5

10 En la Etapa (i) los reactivos, como bases libres o sales de estos, se disuelven en un solvente adecuado, preferentemente un solvente polar, con la máxima preferencia un (C₁₋₈)-alcohol, o una mezcla de estos, opcionalmente que contengan agua. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura elevada, con la máxima preferencia a reflujo, por aproximadamente 1-16 horas, preferentemente aproximadamente 2.5 a aproximadamente 5 horas.

15

Además en la Etapa (ii) los reactivos, como bases libres o sales de estos, se disuelven en un solvente adecuado, preferentemente un solvente polar, tal como acetonitrilo, metil etil cetona, un (C₁₋₈)-alcohol, u una mezcla de solventes polares, con la máxima preferencia metanol o acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura elevada, pero puede llevarse a cabo temperatura ambiente. Se prefiere una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C. La más preferida es una temperatura de reacción de 50°C. El tiempo de reacción es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas. Los reactivos de alquilación preferidos de la Fórmula general R^x-L, en donde R^x representa un grupo (C₁₋₈)-alquilo lineal y L representa a 'grupo saliente', preferentemente seleccionados de Br, Cl o I, son halogenuros de metilo. El más preferido es el yoduro de metilo.

20

25 En la Etapa (iii) los reactivos, como bases libres o sales de estos, se disuelven en un solvente adecuado, preferentemente un solvente polar, con la máxima preferencia acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura elevada, preferentemente a reflujo, por aproximadamente 16-72 horas, preferentemente por aproximadamente 10 a aproximadamente 16 horas.

30

La invención se relaciona con racematos, mezclas de diaestereómeros así como también los estereoisómeros individuales de los compuestos que tienen la Fórmula (I). La invención se relaciona además con el isómero *E*, isómero *Z* y mezclas *E/Z* de los compuestos que tienen la Fórmula (I) y sus sales. La invención se relaciona además con racematos, mezclas de diaestereómeros así como también los estereoisómeros individuales de los compuestos que tienen la Fórmula (III^a), (III^b) y (IV) y formas de sal de los compuestos que tienen la Fórmula (III^a), (III^b) y (IV).

35

La invención se relaciona además con a proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) en donde

– R₁ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₂),

40

– R₂ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo,

– R₃ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo, o

45

R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo C₅₋₈-cicloalquil, o, R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₃₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor o un grupo hidroxilo, o

R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con un grupo bencil o metil o un grupo hidroxilo,

50

– R₄ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₂), o R₄ representa un grupo aril o heteroaril monocíclico opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Q como se definió anteriormente, o

R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₅₋₈-cicloalquil, o

55

R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con un grupo bencil o metil,

– R₅ representa hidrógeno,

– R₆ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor,

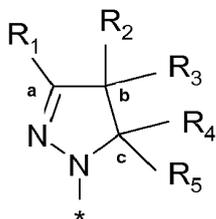
60

– R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituídos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes Q, como se definió anteriormente o R₇ representa un grupo 2-aril-etinilo o un grupo 2-aril-etinilo, o

R₇ representa un grupo piperidinil, o
 R₇ representa un grupo 2,3-dihidroindolil o un grupo bencimidazol-2-ona

Otra modalidad se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) en donde la porción:

5

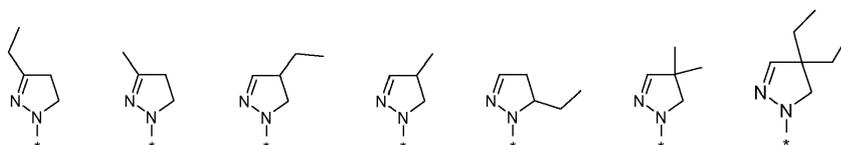


10

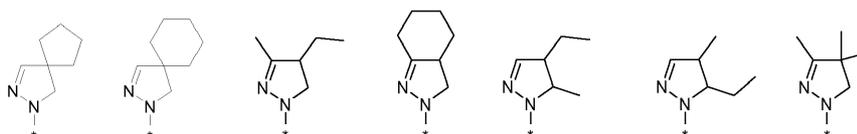
15

se selecciona de:

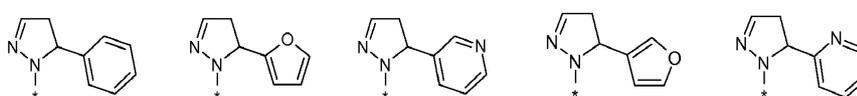
20



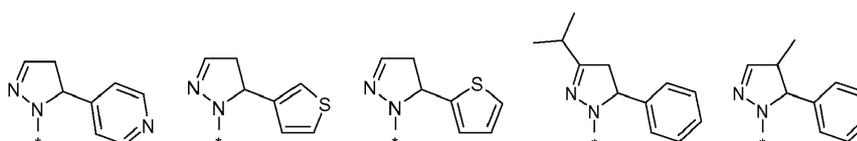
25



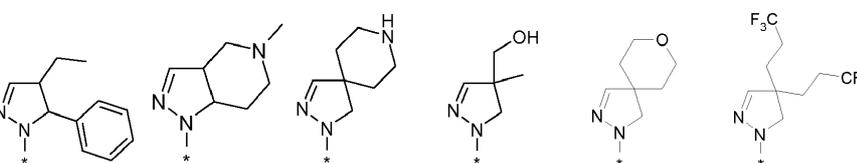
30



35



40



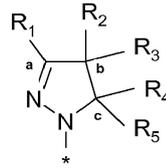
45

50

- R₆ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor,
- R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes Q, como se definió anteriormente, o R₇ representa un grupo 2-aryl-etenoil o un grupo 2-aryl-etinilo, o R₇ representa un grupo piperidinil, o R₇ representa un grupo 2,3-dihidroindolil o un grupo bencimidazol-2-ona

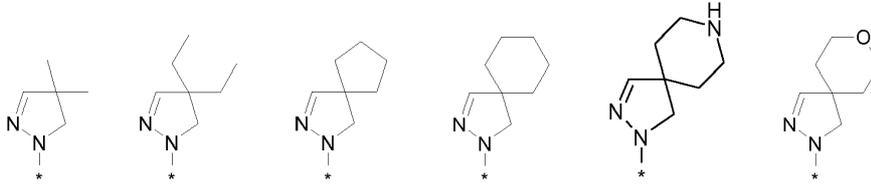
60

Otra modalidad se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) en donde la porción:



5 se selecciona de:

10



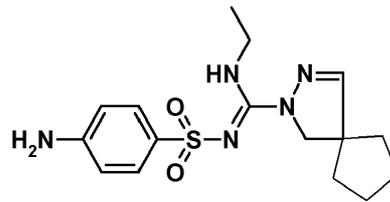
15

- R₆ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₂) opcionalmente sustituido con tres átomos de flúor,
- 20 - R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituídos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de metil, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, acetamido, trifluoroacetamido, trifluorometil, amino o hidroxil

25

Una modalidad específica se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula:

30



35

y tautómeros y formas de sales de este, que comprende las Etapas de:

40

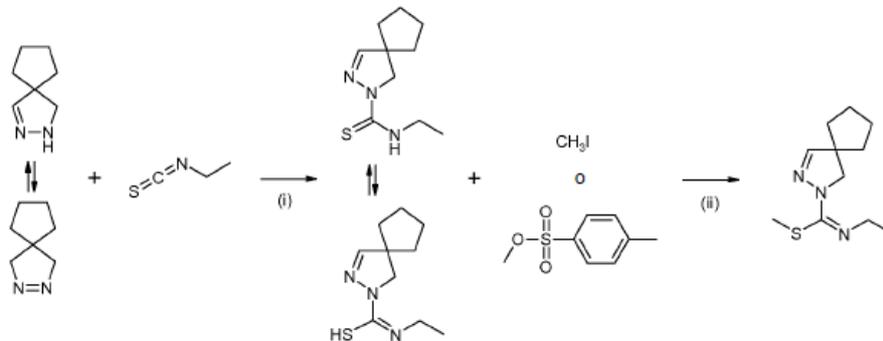
- (i) reaccionar 2,3-diaza-espiro[4.4]non-2-eno o 2,3-diaza-espiro[4.4]non-1-eno, o sales de estos, sintetizados como se describe en WO 2008/034863, con etil isotiocianato, para producir etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidoico o sus tautómeros
- (ii) reaccionar este con yodometano o metil p-toluenosulfonato produciendo metil éster del ácido N-etil-2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carboximido-tioico,

45

50

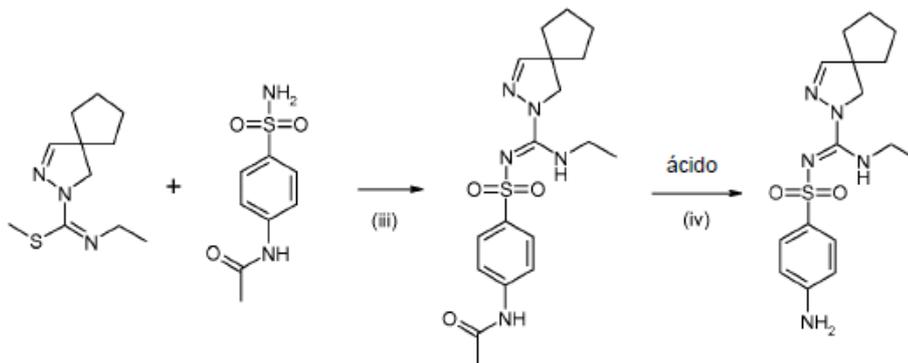
55

60

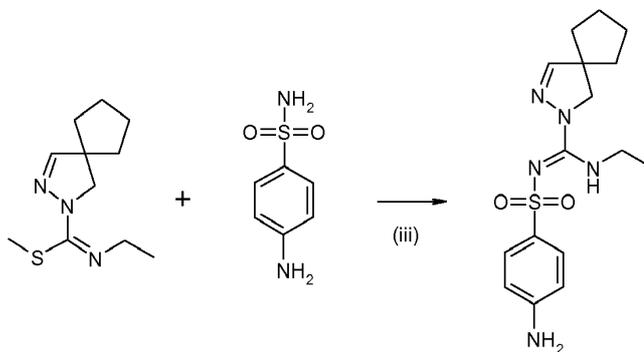


(iii) reaccionar el último, como base libre o sal de este, con 4-acetamidobencenosulfonamida (CAS 121-61-9, disponible comercialmente) produciendo N-(4-[[2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-sulfamoil)-fenil)-acetamida

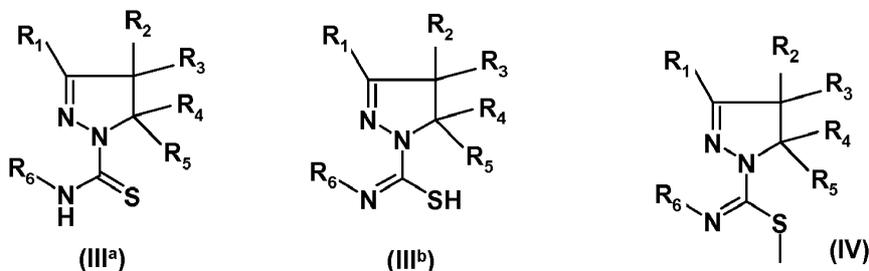
(iv) desproteger el último bajo condiciones ácidas, produciendo 4-amino-N-[(2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida



Otra modalidad específica se relaciona con un proceso como el descrito anteriormente en donde la Etapa (iii) consiste en reaccionar metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico con sulfanilamida (CAS 129-56-6, disponible comercialmente), produciendo 4-amino-N-[(2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida:



Otra modalidad se relaciona con compuestos de las Fórmulas (III^a), (III^b) o (IV):



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados dados anteriormente, así como también tautómeros, estereoisómeros, y sales de cualquiera de los anteriores, dichos compuestos son útiles en la síntesis de compuestos de la Fórmula (I).

5 Los compuestos e intermedios descritos en la presente descripción pueden, si se desea, aislarse y purificarse por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía en líquido de alta o
10 baja presión preparativa, o una combinación de estos procedimientos. Las preparaciones y ejemplos ilustran cómo separar y aislar los compuestos, pero otros procedimientos equivalentes pudieran usarse también.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden existir así como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas de diastereómeros y diaestereómeros individuales.

15 Dependiendo de la naturaleza de los distintos sustituyentes, la molécula puede tener centros asimétricos adicionales. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos. Todos los posibles isómeros ópticos, enantiómeros y diaestereómeros, en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados, pertenecen a esta invención. La presente invención comprende todas estas formas isoméricas de estos compuestos. La Fórmula (I) muestra la estructura de las clases de compuestos sin estereoquímica preferida. La síntesis independiente de estos isómeros ópticos, o sus separaciones cromatográficas, pueden alcanzarse por métodos conocidos, al modificar
20 adecuadamente la metodología descrita en la misma. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos, derivados si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse en los enantiómeros individuales por métodos bien conocidos, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereómeros, seguido por la
25 separación de los diaestereómeros individuales por métodos estándares, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. El acoplamiento frecuentemente consiste en la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente pura, por ejemplo, ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse después a los enantiómeros puros por clivaje del residuo quirál añadido. La mezcla racémica de los compuestos pueden separarse además directamente por métodos cromatográficos bien conocidos
30 utilizando fases estacionarias quirales. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materiales o reactivos de partida ópticamente puros de configuración conocida por métodos conocidos en la técnica.

35 Los isómeros cis y trans de los compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pertenecen además a la invención, y esto aplica también para los tautómeros de los compuestos de la Fórmula (I).

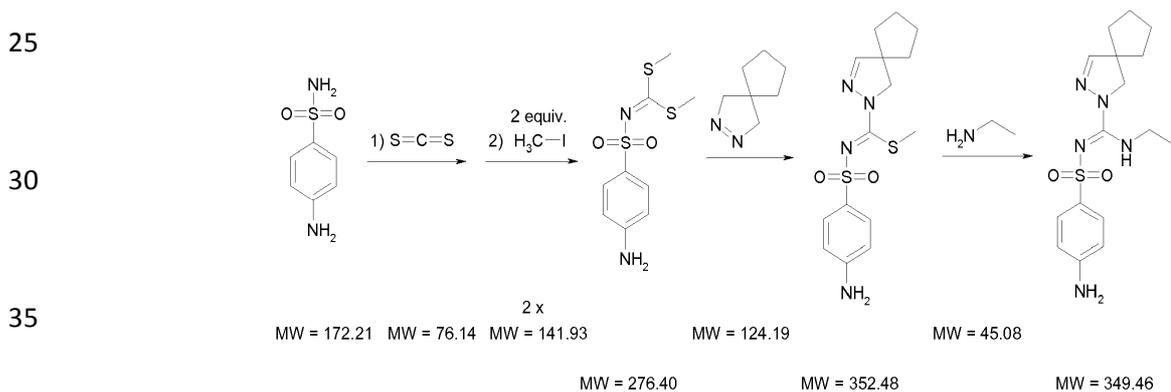
La estrategia de síntesis en la nueva ruta es prácticamente diferente de las rutas conocidas, introduciendo los sustituyentes R₆ y R₇ en diferentes etapas de síntesis y/o a través de diferentes clases de unidades estructurales. Comenzando a partir de un intermedio de fórmula tautomérica (II^a) o (II^b), que es una unidad estructural común en la
40 nueva ruta y las rutas descritas previamente, el sustituyente R₆ se introduce a partir de un isotiocianato en lugar de una unidad estructural amina (rutas 1 y 3 descritas en WO 2009/115515) o una tiourea (ruta 2 descrita en WO 2009/115515). Como tal, los nuevos intermedios de fórmula tautomérica (III^a) o (III^b) se forman con máxima eficiencia atómica (100%) bajo condiciones neutras, susceptibles de escalado. Los nuevos intermedios de la Fórmula (IV), en los que se genera fácilmente un grupo saliente S-alquil sustituido, se obtienen fácilmente a partir de (III^a)/(III^b) bajo condiciones suaves de
45 alquilación. En contraste, la ruta 3 descrita en WO 2009/115515 requiere condiciones significativamente más duras para generar, *in situ*, el grupo saliente halógeno para ser sustituido con la unidad estructural R₆ amina en la etapa final. La etapa final de la nueva ruta es sustitución del grupo saliente S-alquilo a partir del intermedio (IV), pero a diferencia de ruta 1 descrita en WO 2009/115515 en la que una unidad estructural R₆ amina desplaza la porción S-alquil, esta nueva
50 ruta termina con la introducción de la unidad estructural R₇ sulfonamida, notablemente bajo condiciones neutras y calentamiento suave. Las rutas 1 y 3 descritas en WO 2009/115515 tomadas a lo largo del sustituyente R₇ sulfonilo bajo condiciones más duras de una etapa anterior en la ruta, mientras que en contraste la ruta 2 se describe en WO 2009/115515 también introduce el sustituyente R₇ sulfonilo en la etapa final pero con una unidad estructural R₇ sulfonil
55 cloruro más reactiva bajo condiciones básicas (y de ese modo limita el uso de porciones nucleofílicas no protegidas en el residuo R₇). Como tal, la nueva ruta comprende una mejora con respecto a la tolerancia del grupo funcional en el sustituyente R₇ - ilustrado aquí en varios ejemplos tales como la síntesis del compuesto 4 donde los sustituyentes R₇ que contienen funcionalidades aminoarilo se introducen quimioselectivamente sin necesidad de protección.

Además de una diferencia obvia en la estrategia sintética y la suavidad asociada de las condiciones de reacción bajo las cuales pueden llevarse a cabo generalmente las etapas, esta nueva ruta se beneficia claramente de varios otros
60 aspectos que se convierten de especial relevancia durante el escalado. La ruta 3 descrita en WO 2009/115515 emplea agentes de halogenación corrosivos y como tal porta sus limitaciones. La ruta 1 descrita en WO 2009/115515 usa CS₂ tóxico bajo condiciones muy básicas y así tiene la desventaja de que se incorporan dos equivalentes molares del agente de alquilación y están involucradas dos Etapas donde en cada una se libera un equivalente molar de alcanotiol. La

nueva ruta, que evita condiciones fuertemente básico o ácidos, no emplean CS₂, incorpora solamente un equivalente del agente de alquilación y contiene solamente una Etapa en la cual se libera un equivalente molar de alcanotiol. Aunque los últimos argumentos también son válidos para la ruta 2 descrita en WO 2009/115515, el requerimiento de usar unidades estructurales de sulfonyl cloruro reactivas en esta ruta pueden ser un factor limitante - no solamente en el manejo sino en casos particulares también en la tolerabilidad del grupo funcional. Como se ilustra para la síntesis del compuesto **4**, la incorporación de la porción 4-aminofenilsulfonyl a través de la ruta 2 en WO 2009/115515, requiere protección del grupo amino. La eliminación del grupo protector N-acetil (procedente de N-acetilsulfanilil cloruro, CAS 121-60-8, disponible comercialmente) implica que se lleva a cabo una etapa adicional, bajo condiciones muy ácidas (corrosivas) que traen un riesgo de hidrólisis de sulfonamida concomitante, y de ese modo resulta solamente en campos moderados como se ilustró.

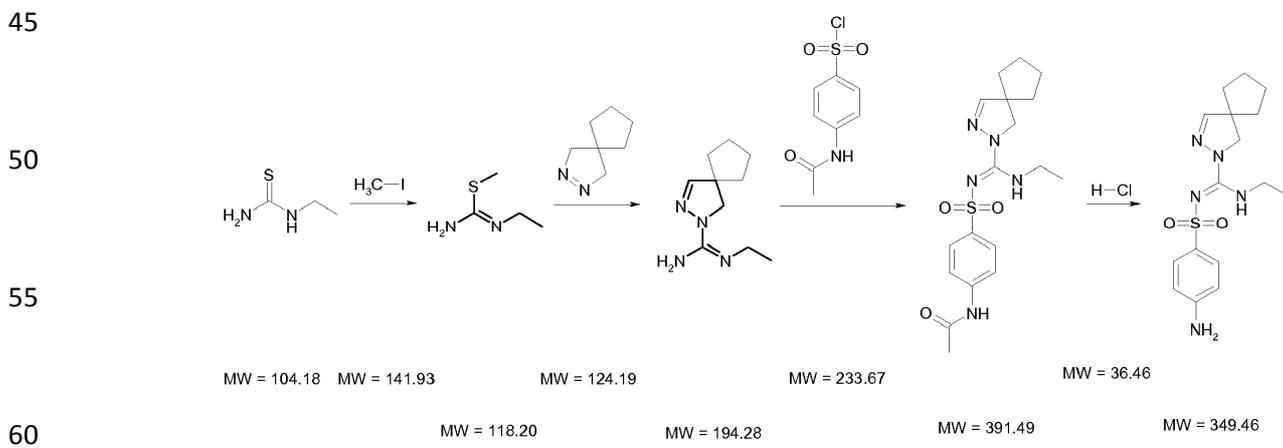
En una era en la que la disponibilidad de materias primas y las preocupaciones ambientales son cada vez más importantes, en particular para los procesos que se llevan a cabo a gran escala, la eficiencia atómica es un parámetro reconocido para evaluar las rutas de síntesis. La eficiencia atómica [Sheldon, R.A. Pure Appl. Chem. 2000, 72, 1233] (expresado como porcentaje) puede calcularse tomando la relación del peso molecular del producto final sobre los pesos moleculares añadidos de todas las unidades estructurales usadas que transfieren los átomos de los que se constituye el producto. Comparado con el compuesto **4** de la presente invención, basado en las etapas requeridas para llegar al producto final excluyendo la síntesis del intermedio de la Fórmula (IIa)/(IIb) común en todas las rutas, se ilustra que la nueva ruta de la presente invención supera a las rutas descritas en la técnica anterior en términos de eficacia atómica y rendimiento general:

Ruta 1 descrita en WO 2009/115515:



Eficacia atómica: $[349.46 / (172.21 + 76.14 + (2 \times 141.93) + 124.19 + 45.08)] \times 100\% = 50\%$
Rendimiento: $40\% \times 25\% \times 67\% = 7\%$

Ruta 2 descrita en WO 2009/115515:



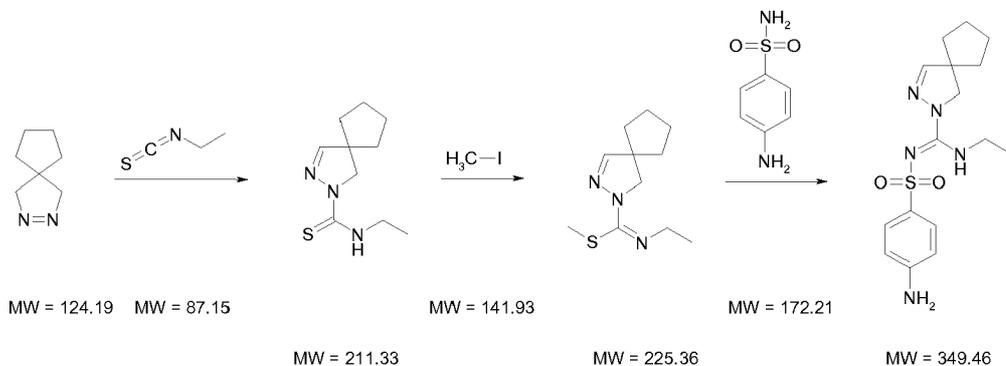
Eficacia atómica: $[349.46 / (104.18 + 141.93 + 124.19 + 233.67 + 36.46)] \times 100\% = 55\%$

Rendimiento: $100\% \times 78\% \times 77\% \times 55\% = 33\%$ (Los rendimientos de los últimos 2 pasos de este ejemplo en particular no se ilustran en WO 2009/115515 pero se especifican en esta descripción).

5 Nueva ruta:

10

15



20

Eficacia atómica: $[349.46 / (124.19 + 87.15 + 141.93 + 172.21)] \times 100\% = 67\%$

Rendimiento: $83\% \times 97\% \times 67\% = 54\%$ (primera etapa: escalado a partir de la sal de pirazolina HCl)

25

Definiciones

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos descritos en este documento tienen sus significados habituales. El término **alquil** denota una cadena de hidrocarburo recta o ramificada, univalente saturada. A menos que se indique lo contrario, tales cadenas pueden contener de 1 a 18 átomos de carbono. Los representantes de tales grupos alquil son metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, *sec*-butil, *terc*-butil, pentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil, tridecil, tetradecil, pentadecil, hexadecil, heptadecil, octadecil, etc. Cuando se califica como "inferior", el grupo alquil contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El mismo contenido de carbono se aplica al término raíz "alcano", y a los términos derivados tales como "alcoxi". El contenido de carbono de diversas porciones que contienen hidrocarburo se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en la porción, es decir, el prefijo C_{x-y} define el número de átomos de carbono presentes desde el número entero "x" al entero "y" incluido. El '**alquil(C₁₋₃)**' por ejemplo, incluye metil, etil, n-propil o isopropil, y el '**alquil(C₁₋₄)**' incluye 'metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, 2-butil, isobutil o *terc*-butil'.

El término '**Aril**' abarca grupos aromáticos mono o policíclicos, que incluyen fenil, naftil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftil, indenil, fluorenil, antraceniil, fenantrenil, naftaceniil y azuleniil. '**Heteroaril**' abarca hetero-aromáticos mono- o policíclicos, que incluyen furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, indazolil, indolil, indoliziniil, isoindolil, benzo[b]furanil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, indanil, indenil, benzo[b]tienil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il, bencimidazolil, cinnolinil, carbazolil, acridinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, benzotiazolil, benzo[1,2,5]tia-diazolil, purinil, quinolinil, isoquinolinil, quinoliziniil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxalinil, 1,8-naftiridinil y pteridinil.

'**Halo**' o '**halógeno**' se refiere a cloro, fluoro, bromo o yodo; '**hetero**' como en 'heteroalquil, heteroaromático', etc. incluye contener uno o más átomos N, O o S. '**heteroalquil**' incluye grupos alquil con heteroátomos en cualquier posición, así incluyen grupo alquilo N-enlazados O-enlazados o S-enlazados.

El término "**sustituido**" significa que el grupo o porción especificada porta uno o más sustituyentes. Donde cualquier grupo puede portar múltiples sustituyentes, y pueda proporcionarse una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes son independientemente seleccionados, y no necesitan ser iguales. El término "**no sustituido**" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes son posibles, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

'**C₃₋₈-cicloalquil**' incluye ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil o ciclooctil; '**C₅₋₈ heterocicloalquil**' se refiere al heteroátomo que contiene anillos que incluyen piperidinil, morfolinil, azepanil, pirrolidinil, tiomorfolinil, piperazinil, tetrahidrofuril, tetrahidropiraniil;

Los términos "**oxi**", "**tio**" y "**carbo**" cuando se usan como parte de otro grupo, se refieren, respectivamente, a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo carbonilo (C = O, sirve como un enlazador entre dos grupos, por ejemplo

5 hidroxil, oxialquil, tioalquil, carboxialquil, etc. El término "amino" como se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de nitrógeno que puede ser terminal, o un enlazador entre dos grupos, en donde el grupo puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria (dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno y sin átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno, respectivamente). Los términos "sulfinil" y "sulfonil" cuando se usan como parte de otro grupo respectivamente se refiere a un grupo -SO- o un -SO₂.

10 Para proporcionar una descripción más concisa, los términos '**compuesto**' o '**compuestos**' incluyen tautómeros, estereoisómeros, N-óxidos, análogos isotópicamente marcados, o sales farmacéuticamente aceptables, también cuando no se mencionan explícitamente.

15 El término "**grupo saliente**" (L) comprende un átomo cargado o no cargado o grupo de salida durante una reacción de sustitución o desplazamiento. El término se refiere a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como, una amina, un tiol o un alcohol nucleófilo. Dichos grupos salientes se conocen bien. Los ejemplos incluyen N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros (Br, Cl, I), triflatos, mesilatos, tosilatos, etc.

20 Para dar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se dan en la presente descripción no se califican con "**alrededor**" o "**aproximadamente**". Se entiende que si cualquiera de estos términos se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada pretende referirse al valor real, y además a la aproximación a dicho valor dado que pudiera inferirse razonablemente basado en el conocimiento ordinario, que incluye aproximaciones debido a condiciones experimentales o de medición para tal valor dado. En toda la descripción y las reivindicaciones de esta descripción, la palabra "**comprende**" y variaciones de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", no pretenden excluir otros aditivos, componentes, enteros o etapas.

25 Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
API	ionización a presión atmosférica
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Cbz	benciloxicarbonil
30 CUR	gas cortina
DCM	diclorometano
DiPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	etilacetato
35 ESI	ionización por electro spray
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonil
FP	potencial de enfoque
MeOH	metanol
m.p.	punto de fusión <i>c.q.</i> intervalo de fusión
40 MS	Espectrometría de masa
PA	Éter de petróleo (40-60)
R _f	factor de retención (cromatografía de capa delgada)
R _t	tiempo de retención (LC/MS)
RT	temperatura ambiente
45 THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1: Métodos analíticos

50 Los espectros ¹H NMR se registraron en un instrumento Varian UN400 (400 MHz) o un instrumento Bruker Avance DRX600 (600 MHz) usando DMSO-*d*₆, CD₃CN o CDCl₃ como solventes con tetrametilsilano como un estándar interno. Los cambios químicos se dan en ppm (escala δ) a campo abajo del tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. La cromatografía rápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, Merck). La cromatografía de columna se llevó a cabo usando gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm, Merck) o alumina (acto III). Las separaciones cromatográficas Sepacore se llevaron a cabo usando el equipo Supelco, columnas VersaFLASH™, cartuchos de sílice VersaPak™, monitor UV Büchi C-630, módulo de bomba Büchi C-605, colector de fracciones Büchi C-660 y Controlador de bomba Büchi C-615. Los puntos de fusión se registraron en un aparato de punto de fusión Büchi B-545 o se determinaron por métodos de DSC (calorimetría de barrido diferencial).

60 **Cromatografía en líquido- espectrometría de masa (LC-MS):** El sistema LC-MS consistió de 2 micro bombas Perkin Elmer series 200. Las bombas se conectaron una a otra por un mezclador en T de 50 µl, conectado a un auto muestreador Gilson 215. El método fue como sigue:

etapa	tiempo total	flujo (µl/min)	A(%)	B(%)
0	0	2000	95	5
1	1.8	2000	0	100
2	2.5	2000	0	100
3	2.7	2000	95	5
4	3.0	2000	95	5

A= 100% agua con 0.025% HCOOH y 10mmol NH₄HCOO pH= ± 3

B= 100% ACN con 0.025% HCOOH

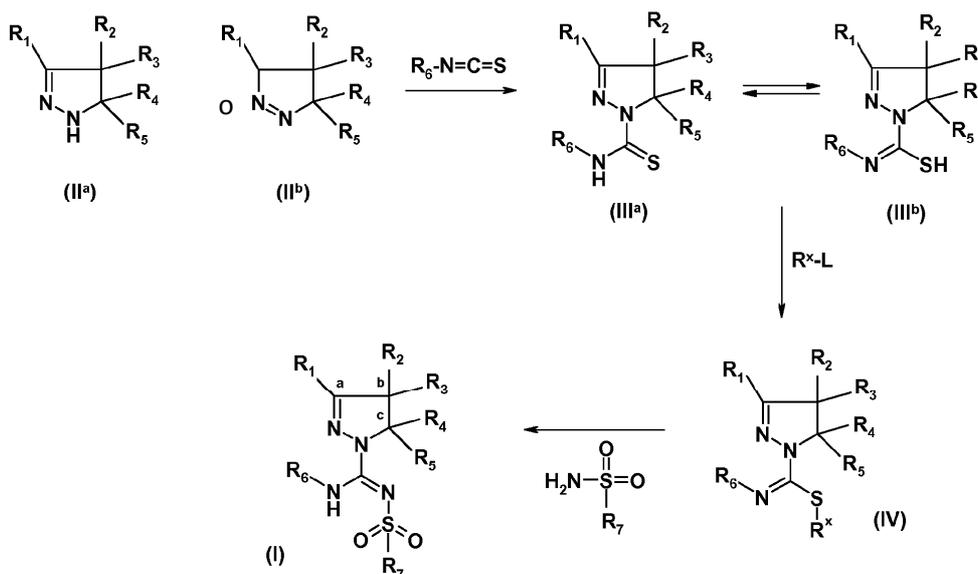
El auto muestreador tenía un circuito de inyección de 2 µl, y se conectó a una columna Waters Atlantis C18 30*4.6 mm con partículas de 3 µm. La columna se reguló en un horno de columna Perkin Elmer serie 200 a 40° C. La columna se conectó a un medidor UV Perkin Elmer series 200 con un flujo de 2.7 µl. La longitud de onda se fijó a 254 nm. El medidor UV se conectó a un espectrómetro de masas Sciex API 150EX. El espectrómetro de masas tenía los siguientes parámetros:

Intervalo de exploración :150-900 a.m.u.; polaridad: positiva; modo de exploración: perfil; resolución Q1: UNIT; tamaño de la etapa: 0.10 a.m.u.; tiempo por exploración: 0.500 seg; NEB: 10; CUR: 10 IS: 5200; TEM: 325; DF: 30; FP: 225 y EP: 10. El detector de dispersión de luz se conectó al Sciex API 150. El detector de dispersión de luz fue un Sedere Sedex 55 que opera a 50° C y 3 bar N₂. El sistema completo se controló por una Powermac G3.

Ejemplo 2: Aspectos generales de síntesis

Los 4,5-dihidro-(1H)-pirazoles sustituidos de la Fórmula (II^a) o 4,5-dihidro-3H-pirazoles sustituidos de la Fórmula (II^b) pueden prepararse como se describe en WO 2008/034863, y pueden reaccionar con isotiocyanatos de la Fórmula R₆-N=C=S, en donde R₆ tiene el significado dado anteriormente, para dar amidas del ácido 4,5-dihidro-(1H)-pirazol-1-carboxioico sustituidas de la Fórmula (III^a) o ácido 4,5-dihidro-(1H)-pirazol-1-carboximidotioico sustituido de la Fórmula (III^b). Los compuestos de la Fórmula (III^a) o (III^b) pueden ser S-alquilados, por ejemplo con un haluro de alquilo tal como metil yoduro, para dar compuestos de la Fórmula (IV). El último puede reaccionar con un derivado de sulfonamida de la Fórmula R₇SO₂NH₂, en donde R₇ tiene el significado dado anteriormente, resultando en compuestos de la Fórmula (I). Una persona experta se dará cuenta de que el grupo S-alquil actúa como un grupo saliente en esta reacción particular. En el esquema de reacción anterior, R₁ - R₇ tienen los significados dados anteriormente. Los compuestos (II^a) y (II^b) son tautómeros, ya que son compuestos (III^a) y (III^b), y como tal parte de la invención. Los compuestos de las Fórmulas (III^a), (III^b) y (IV) son nuevos.

El Esquema 1 esboza la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I):



Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándar bien conocidos, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, o con un ácido orgánico como el ácido fumárico.

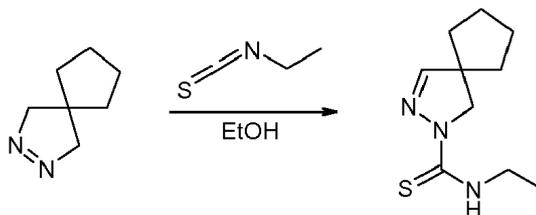
5 La selección de procedimientos sintéticos particulares depende de factores conocidos por las personas expertas. Por ejemplo, la compatibilidad de los grupos funcionales con reactivos usados, la posibilidad de usar grupos protectores, catalizadores, reactivos de activación y acoplamiento, y las características estructurales finales presentes en el compuesto final que se prepara. Por ejemplo, los grupos amino en R₂, R₃ o R₄ pueden protegerse antes de la reacción con R₆-NCS.

10

Ejemplo 3: síntesis de los compuestos de la invención

Etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carbotioico (compuesto 1, pequeña escala).

15



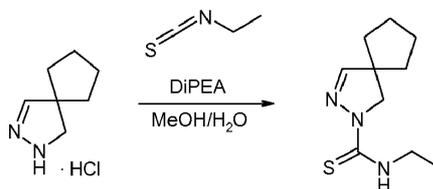
20

25 1.05 g (1 equiv. molar) 2,3-diaza-espiro[4.4]non-2-eno (*sintetizado* como se *describe* en WO 2008/034863) y 0.95 ml (1.3 equiv. molar) etil isotiocianato se añadieron a 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2.5 horas bajo agitación magnética. Se añadió gel de sílice y los volátiles se eliminaron al vacío. El producto se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 1:2) y, después de la evaporación de los volátiles, se agitó con diisopropileter y se recogió por filtración para producir 0.57 g (32%) de etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carbotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.64-1.86 (m, 8H), 3.68 (dq, J=7.2, 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.80 (s, 1 H), 7.08-7.18 (br.s., 1 H).

30

Etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carbotioico (compuesto 1, gran escala).

35



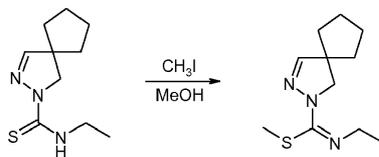
40

45 2,3-Diaza-espiro[4.4]non-1-eno hidrocloreto (15.4 g, 95.9 mmol; aislado de la reacción de 2,3-diaza-espiro[4.4]non-2-eno, sintetizado como se describió en WO 2008/034863, con HCl en isopropanol/tolueno) se tomó en una mezcla de 70 ml de metanol y 30 ml agua. Etil isotiocianato (10.09 g, 115.1 mmol) se añadió usando un embudo de adición, y el embudo se enjuagó con 40 ml de metanol. A 30°C, se añadió diisopropiletilamina (14.8 g, 114.5 mmol) en forma de gotas durante un periodo de 10 minutos, y el embudo de adición se enjuagó con 7 ml agua. Después de agitar la mezcla de reacción por 1 hora a 30°C, la mezcla se enfrió hasta 10°C durante un periodo de 1 hora y posteriormente se agitó a esta temperatura por otras 2 horas. El precipitado se aisló por filtración, se lavó dos veces con 20 ml de una mezcla fría 3:1 de metanol y agua y se secó a 50°C a presión reducida para dar 16.8 g (83%) de etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carbotioico como un sólido blanco a color blanquecino. ¹H NMR idéntico al espectro obtenido a partir del material preparado a pequeña escala (*vide supra*).

50

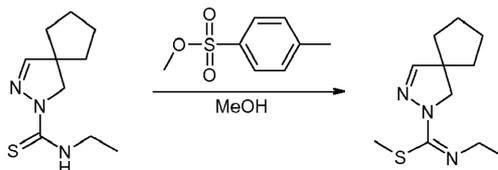
55 Metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico (compuesto 2).

60



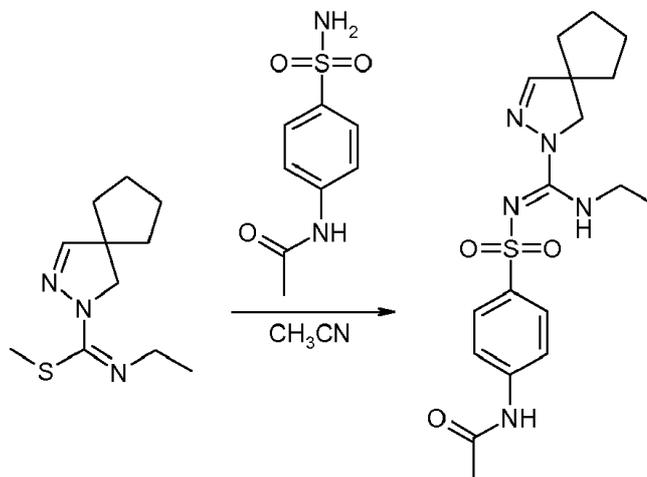
0.55 g (1 equiv. molar) Etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carbotioico se disolvió en 15 ml MeOH, 3.4 ml (21 equiv. molar) de yodometano se añadieron y la mezcla de reacción agitada magnéticamente se calentó a 45°C por 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en diclorometano (DCM) y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar 0.57 g (97%) metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.64-1.80 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 3.54 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 6.72 (s, 1 H).

Metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico (compuesto 2).



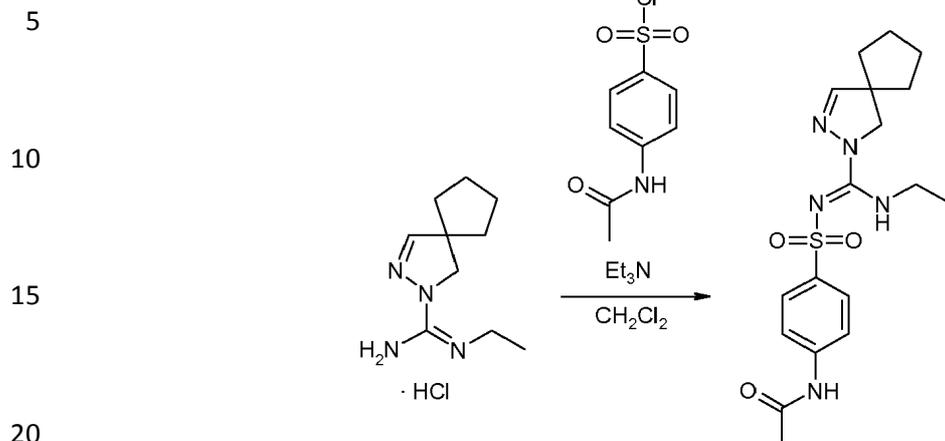
A una solución de 1.0 g (4.7 mmol) de etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carbotioico en 10 ml de metanol se añadió 1.1 g (5.7 mmol) metil p-toluenosulfonato. La mezcla se sometió a reflujo por 48 hrs y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con 30 ml dietil éter y todos los volátiles se eliminaron del producto aceitoso aislado a presión reducida. El aceite residual se tomó en 40 ml de diclorometano y se extrajo 3 veces con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse a presión reducida para proporcionar 0.33 g (1.5 mmol, 31%) de metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico como un aceite marrón claro. ¹H NMR idéntico al espectro obtenido a partir del material preparado mediante el uso de yodometano como agente de metilación (*vide supra*).

N-(4-((2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno)-sulfamoil)-fenil)-acetamida (compuesto 3 a través de nueva ruta).



157 mg (1 equiv. molar) Metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico y 157 mg (1.05 equiv. molar) 4-acetamidobencenosulfonamida se tomaron en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche bajo agitación magnética y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó 236 mg (87%) de N-(4-((2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno)-sulfamoil)-fenil)-acetamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.62-1.83 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.80 (s, 1 H), 6.87 (br.s., 1 H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (br.s., 1 H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H).

N-(4-[[2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-sulfamoil]-fenil)-acetamida (compuesto 3 a través de la ruta 2 descrita en WO 2009/115515).



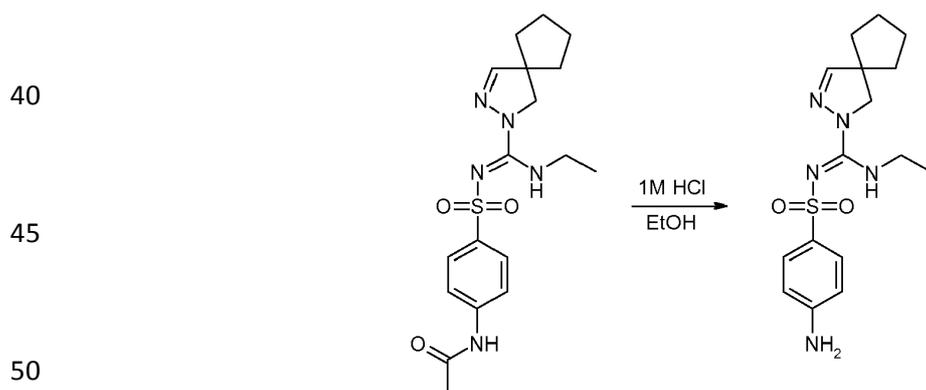
25

30

N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboxamidina hidrocloreuro (60 g, 260.08 mmol; aislado a partir de la reacción de N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboxamidina, sintetizado como se describió en WO 2009/115515, con HCl en isopropanol) se disolvió en 1000 ml de diclorometano, y se añadió 4-acetilamino-bencenosulfonyl cloruro (60.7 g, 260.08 mmol). Bajo agitación mecánica, se añadió trietilamina (131.6 g, 1300.4 mmol) durante un periodo 20 minutos, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua (250 ml) y la fase orgánica se concentró se añadió a una presión reducida (40°C, 600 mbar). El residuo aceitoso se coevaporó dos veces con 96% etanol (250 ml) y se tomó en 500 ml de diclorometano. La fase orgánica se extrajo con HCl acuoso 1 N (75 ml) y posteriormente dos veces con agua (200 ml) y se evaporó hasta secarse a presión reducida para producir 78 g (199.2 mmol, 77%) de N-(4-[[2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-sulfamoil)-fenil)-acetamida. ¹H NMR idéntico al espectro obtenido a partir del material preparado a través de la nueva ruta (*vide supra*).

35

4-Amino-N-[[2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida (compuesto 4 a partir del compuesto 3).



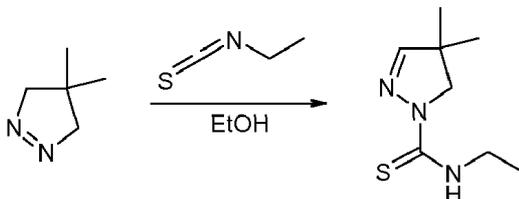
55

60

179 g N-(4-[[2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-sulfamoil)-fenil)acetamida se disolvió en 2685 ml EtOH, y 1370 ml de 1 M HCl (3 equiv. molar) se añadió. La mezcla se agitó a 55°C por 45 h. y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en 2200 ml butil acetato, y 3800 ml de 5% NaHCO₃ acuoso se dosificó durante un periodo 55 minutos bajo agitación. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 200 ml butil acetato. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1300 ml agua y se evaporaron hasta secarse para dar 133 g del material crudo. El residuo se recrystalizó a partir de 800 ml de EtOH y se secó al vacío a 50°C para dar 87.8 g (55%) de 4-amino-N-[[2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (t, J=7.22 Hz, 3H), 1.47-1.89 (m, 8H), 3.35-3.57 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.02 (br.s., 2H), 6.65 (d, J=8.73 Hz, 2H), 6.78 (s, 1 H), 6.91 (br. s., 1 H), 7.70 (d, J=8.73 Hz, 2H).

Etilamida del ácido 4,4-Dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico (compuesto 5).

5

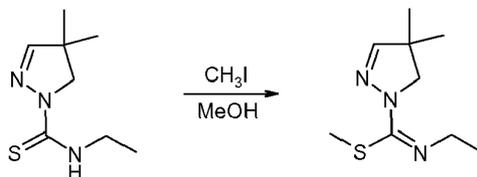


10

15 10 g (1 equiv. molar) 4,4-Dimetil-4,5-dihidro-3H-pirazol (*sintetizado como se describió en WO 2008/034863*) y 11.6 ml (1.3 equiv. molar) etil isotiocianato se añadieron a 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1 hora. Se añadió gel de sílice y los volátiles se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 1:2) proporcionó 15.2 g (80%) de etilamida del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.30 (m, 9H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.14 (br.s., 1H).

20 Metil éster del ácido N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico (compuesto 6).

25

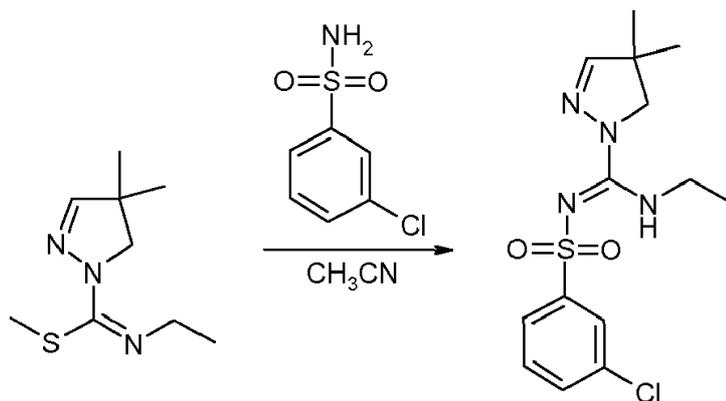


30

35 15 g (1 equiv. molar) 4,4-Dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico etilamida del ácido se disolvió en 300 ml de metanol, 50.4 ml (10 equiv. molar) de yodometano se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 3 h oras. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en DCM y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar 15.5 g (96%) de metil éster del ácido N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.53 (q, J=7.3 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H).

40 3-Cloro-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida (compuesto 7).

45



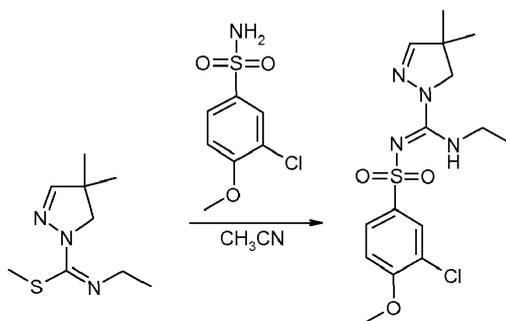
50

55

60 0.75 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 0.76 g (1.05 equiv. molar) de 3-clorobencenosulfonamida se añadieron a 10 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y los volátiles se eliminaron al vacío.

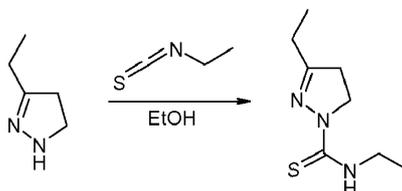
El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O) proporcionó 1.26 g (98%) de 3-cloro-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.79 (br.s., 2H), 6.77 (s, 1 H), 6.60-6.90 (br.s., 1 H), 7.37-7.42 (m, 1 H), 7.43-7.47 (m, 1 H), 7.81-7.85 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H).

3-Cloro-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-4-metoxi-bencenosulfonamida (compuesto 8).



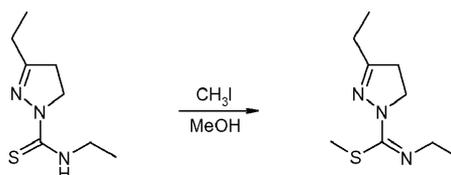
0.75 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 0.94 g (1.05 equiv. molar) de 3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonamida se añadieron a 10 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O) proporcionó 1.43 g (97%) de 3-cloro-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-4-metoxi-bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.77 (br.s., 2H), 3.95 (s, 3H), 6.75 (s, 1 H), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.70-6.90 (br.s., 1 H) 7.82 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

Etilamida del ácido 3-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico (compuesto 9).



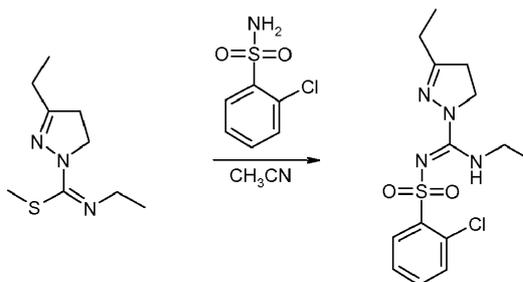
1.25 g (1 equiv. molar) 3-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol (*sintetizado como se describió en WO 2008/034863*) y 1.45 ml (1.3 equiv. molar) de etil isotiocianato se añadieron a 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 horas, se añadió gel de sílice y los volátiles se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 1:1) proporcionó 1.54 g (65%) de etilamida del ácido 3-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.38 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J=9.9 Hz, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.19 (t, J=9.9 Hz, 2H), 7.06 (br.s., 1 H).

Metil éster del ácido 3,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico (compuesto 10).



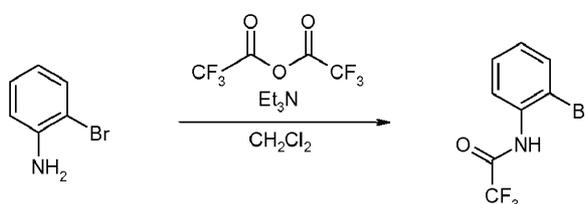
1.51 g (1 equiv. molar) Etilamida del ácido 3-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico se disolvió en 30 ml de metanol, 5.1 ml (10 equiv. molar) de yodometano se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 1 hora. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en DCM y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar 1.44 g (89%) de metil éster del ácido 3,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.21 (m, 6H), 2.39 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.48 (s,3H), 2.70 (t, J=9.7 Hz, 2H), 3.52 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.75 (t, J=9.7 Hz, 2H).

2-Cloro-N-[etilamino-(3-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metileno]-bencenosulfonamida (compuesto 11).



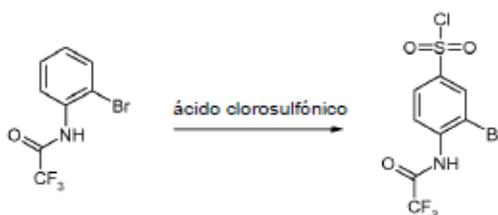
1.42 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido 3,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 1.43 g (1.05 equiv. molar) de 2-clorobencenosulfonamida se añadieron a 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido después de la purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O) se trituró con éter de diisopropilo para proporcionar 2.08 g (81%) de 2-cloro-N-[etilamino-(3-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metileno]-bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.38 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J=9.8 Hz, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H), 4.11 (t, J=9.8 Hz, 2H), 6.73 (br.s., 1 H), 7.33 (dt, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (dt, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H).

N-(2-Bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (compuesto 12).



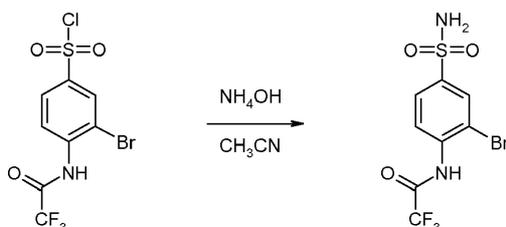
24.9 g (1 equiv. molar) 2-Bromoanilina se disolvió en 200 ml de diclorometano; se añadieron 28 ml (1.4 equiv. molar) de trietilamina, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y 24 ml (1.2 equiv. molar) de trifluoroacético anhídrido se añadieron en forma de gotas (manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C). Después que se completó la adición, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por otras 2 horas. La mezcla se apagó con agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 1:6) proporcionó 34.6 g (89%) de N-(2-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dt, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (dt, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (br.s., 1 H).

3-Bromo-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-bencenosulfonil cloruro (compuesto 13).



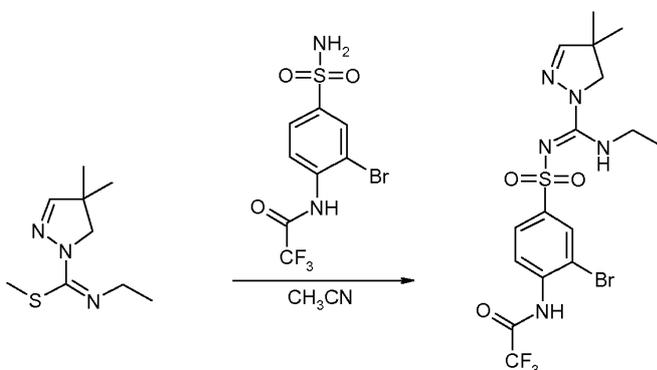
15.0 g (1.0 equiv). N-(2-Bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida se añadió en cuatro porciones a 18.7 ml (5 equiv. molar) de ácido clorosulfónico bajo enfriamiento en un baño de hielo. El baño de hielo se eliminó, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y posteriormente hasta 80°C. Después de agitar por 1 hora la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar 17.4 g (85%) de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-bencenosulfonil cloruro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.71 (br.s., 1 H).

N-(2-Bromo-4-sulfamoil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (compuesto 14).



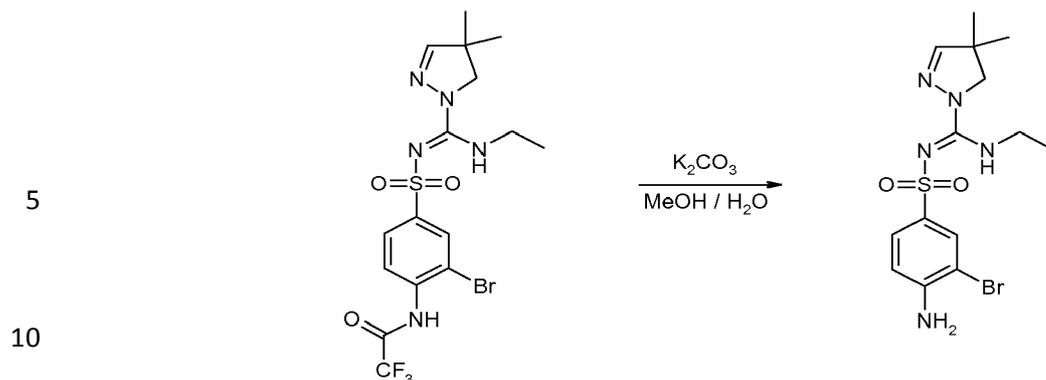
16.2 g (1 equiv. molar) 3-Bromo-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-bencenosulfonil cloruro se disolvió en 150 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron, en forma de gotas, 20.8 ml (3 equiv. molar) de hidróxido de amonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min. durante lo cual se formó un precipitado blanco. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 14.3 g (94%) de N-(2-bromo-4-sulfamoil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 11.55 (s, 1 H).

N-(2-Bromo-4-((4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-sulfamoil)-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (compuesto 15).



3.41 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 6.24 g (1.05 equiv. molar) de N-(2-Bromo-4-sulfamoil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida se añadieron a 100 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, y posteriormente los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O) proporcionó 7.1 g (83%) de N-(2-bromo-4-((4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-sulfamoil)-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 3.43- 3.51 (m, 2H), 3.79 (br.s., 2H), 6.78 (s, 1 H), 7.93 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.61 (br.s., 1 H).

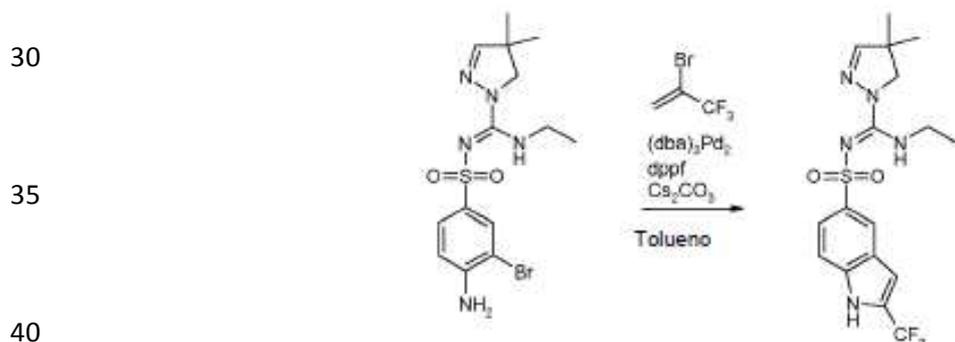
4-Amino-3-bromo-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]benceno-sulfonamida (compuesto 16).



15 7.0 g (1 equiv. molar) N-(2-Bromo-4-((4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno)-sulfamoil)-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida se disolvió en 225 ml de metanol; 10.3 g de (5 equiv. molar) carbonato potásico y 30 ml de agua se añadieron y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2.5 horas. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en gel de sílice. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et_2O) proporcionó 4.1 g (73%) de 4-amino-3-bromo-N-((4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno)-bencenosulfonamida. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.74 (br.s., 2H), 4.45 (br.s., 2H), 6.73 (s, 1 H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.83-6.92 (br.s., 1 H), 7.65 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H).

20

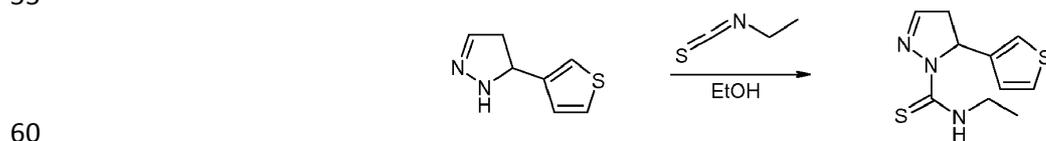
25 (4,4-Dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metilenoamida del ácido 2-trifluorometil-1H-indol-5-sulfónico (compuesto 17).



45 En una botella Pyrex, purgada con y mantenida bajo nitrógeno, 2.23 g (1 equiv. molar) 4-amino-3-bromo-N-((4,4-dimetil-pirazolidin-1-il)-etilamino-metileno)-bencenosulfonamida se disolvió en 33 ml de tolueno desgasificado. posteriormente, se añadieron 2.54 g (0.5 equiv. molar) de tris-(dibencilidenacetone)-dipaladio(0), 4.61 g (1.5 equiv. molar) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2.17 g (1.2 equiv. molar) de carbonato de cesio y 1.94 g (2 equiv. molar) de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno. Después de una noche a 115 $^{\circ}C$, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró sobre hyflo. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et_2O), seguida por purificación por TLC preparativa (Et_2O) proporcionó 254 mg (10%) de (4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metilenoamida del ácido 2-trifluorometil-1H-indol-5-sulfónico. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.76 (br.s., 2H), 6.73 (s, 1 H), 6.70-7.00 (br.s., 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.88 (dd, $J=8.7, 1.5$ Hz, 1 H), 8.31 (br.s., 1 H), 9.39 (br.s., 1 H).

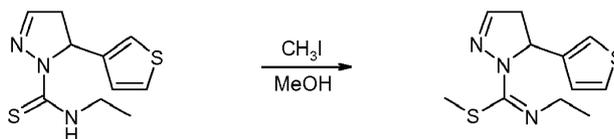
50

55 Etilamida del ácido 5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico (compuesto 18).



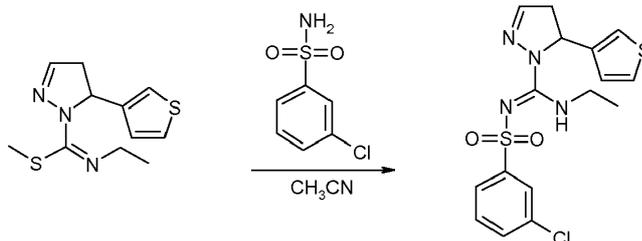
1.82 g (1 equiv. molar) de 5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-1H-pirazol (*sintetizado como se describió en WO 2008/034863*) y 1.36 ml (1.3 equiv. molar) de etil isotiocianato se añadieron a 15 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 horas, y posteriormente se concentró en gel de sílice a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 1:1) proporcionó 0.70 g (26%) de etilamida del ácido 5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidoico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.86 (ddd, J=18.5, 3.3, 1.7 Hz, 1 H), 3.39 (ddd, J=18.5, 11.4, 1.7 Hz, 1 H), 3.56-3.77 (m, 2H), 6.01 (dd, J=11.4, 3.3 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.02 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H).

Metil éster del ácido N-etil-5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico (compuesto 19).



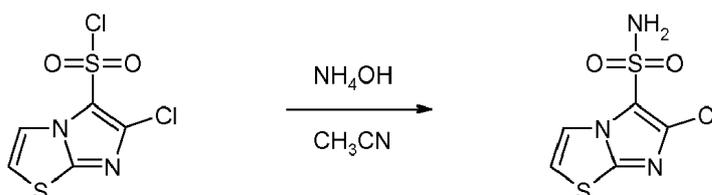
0.70 g (1 equiv. molar) de etilamida del ácido 5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidoico se disolvió en 14 ml de metanol, se añadieron 1.82 ml (10 equiv. molar) de yodometano y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 1 hora. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se tomó en diclorometano y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc:MeOH = 9:1) proporcionó 0.48 g (64%) de metil éster del ácido N-etil-5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, J=7.3, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.84 (ddd, J=18.1, 10.4, 1.5 Hz, 1 H), 3.23-3.51 (m, 3H), 5.57 (t, J=10.4 Hz, 1H), 6.87 (br.s., 1H), 7.00 (d, J=4.8, 1H), 7.13 (d, J=3.0, 1H), 7.24 (dd, J=4.8, 3.0 Hz, 1 H).

3-Cloro-N-[etilamino-(5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metileno]-benceno-sulfonamida (compuesto 20).



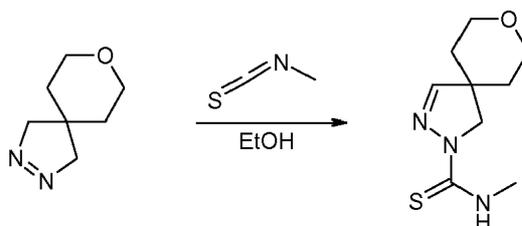
0.47 g (1 equiv. molar) de metil éster del ácido N-etil-5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 0.37 g (1.05 equiv. molar) de 3-clorobencenosulfonamida se añadieron a 7 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O) proporcionó 0.44 g (49%) de 3-cloro-N-[etilamino-(5-tiofen-3-il-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metileno]-bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, J=7.2, 3H), 2.78 (ddd, J=18.6, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J=18.6, 11.8, 1.4 Hz, 1H), 3.54- 3.70 (m, 2H), 5.62 (dd, J=11.8, 6.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.02 (br.s., 1 H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.54 (br.s., 1 H).

Amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico (compuesto 21).



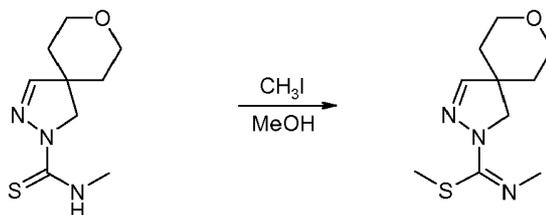
2 g (1 equiv. molar) de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonil cloruro se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron, en forma de gotas, 3.7 ml (3 equiv. molar) de hidróxido de amonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min, durante lo cual se formó un precipitado blanco. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo sólido se lavó con agua y se secó al vacío proporcionando 1.62 g (88%) de amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (d, *J*=4.6 1 H), 7.98 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.00 (br.s., 2H).

Metilamida del ácido 8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-eno-2-carbotioico (compuesto 22).



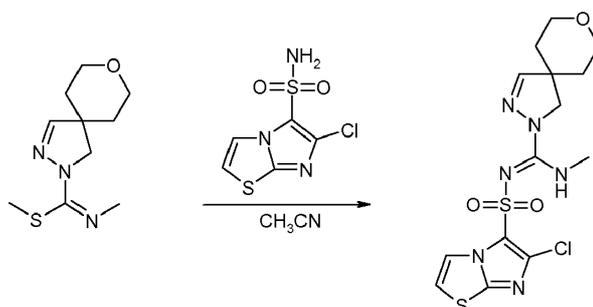
0.8 g (1 equiv. molar) 8-Oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno (*sintetizado como se describió en WO 2008/034863*) y 0.54 g (1.3 equiv. molar) de metil isotiocianato se añadieron a 10 ml de etanol, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 horas. Se añadió gel de sílice y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O) proporcionó 0.52 g (35%) de metilamida del ácido 8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-eno-2-carbotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52-1.59 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 3.17 (d, *J*=5.0, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.80 (s, 1 H), 7.21 (br.s., 1 H).

Metil éster del ácido N-metil-8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-eno-2-carboximidotioico (comp. 23).



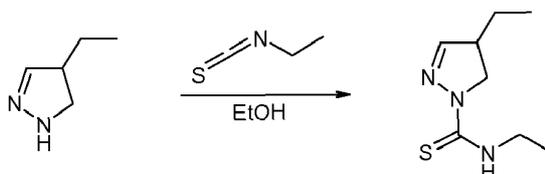
0.50 g (1 equiv. molar) La metilamida del ácido 8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-eno-2-carbotioico se disolvió en 10 ml de metanol; 1.2 ml (10 equiv. molar) de yodometano se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 5 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en DCM y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para producir 0.43g (99%) de metil éster del ácido N-metil-8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-eno-2-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53-1.60 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.56- 3.64 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 6.73 (s, 1 H).

Metilamino-(8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-il)-metilenoamida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico (compuesto 24).



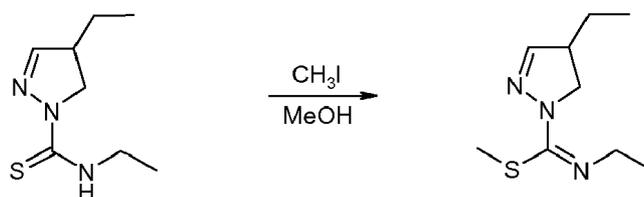
0.42 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido N-metil-8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-eno-2-carboximidotioico y 0.46 g (1.05 equiv. molar) de amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico se añadieron a 7 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en etilacetato y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc) proporcionó 0.56 g (69%) de metilamino-(8-oxa-2,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-il)-metileno-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.51-1.57 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 3.10 (d, J=5.0 Hz, 3H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 6.89 (s, 1 H), 6.99 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.12 (br.s., 1 H), 8.01 (d, J=4.6 Hz, 1 H).

10 Etilamida del ácido 4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico (compuesto 25).



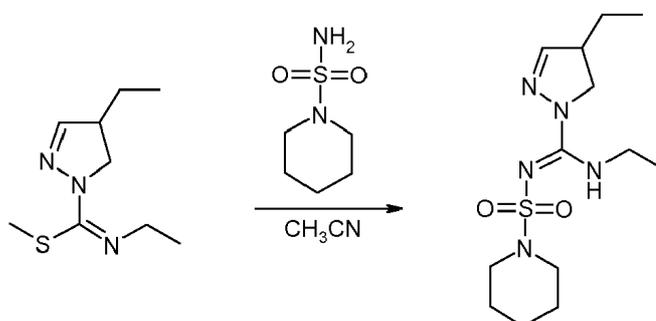
20 2.68 g (1 equiv. molar) 4-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol (sintetizado como se describió en WO 2008/034863) y 3.11 ml (1.3 equiv. molar) de etil isotiocianato se añadieron a 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, gel de sílice se añadió y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 1:3) proporcionó 1.80 g (36%) de etilamida del ácido 4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.47- 1.71 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 1 H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.86 (dd, J=11.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.25 (t, J=11.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.12 (br.s., 1 H).

25 Metil éster del ácido 4,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico (compuesto 26).



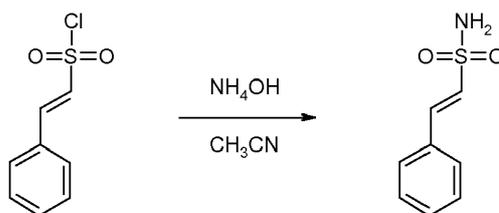
40 1.80 g (1 equiv. molar) de etilamida del ácido 4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico se disolvió en 36 ml de metanol; 6.1 ml (10 equiv. molar) de yodometano se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en DCM y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para producir 1.68 g (87%) de metil éster del ácido 4,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.45-1.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.97-3.07 (m, 1 H), 3.44 (dd, J=11.0, 8.3 Hz, 1 H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.83 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1H).

45 Etilamino-(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metilenoamida del ácido piperidina-1-sulfónico (compuesto 27).



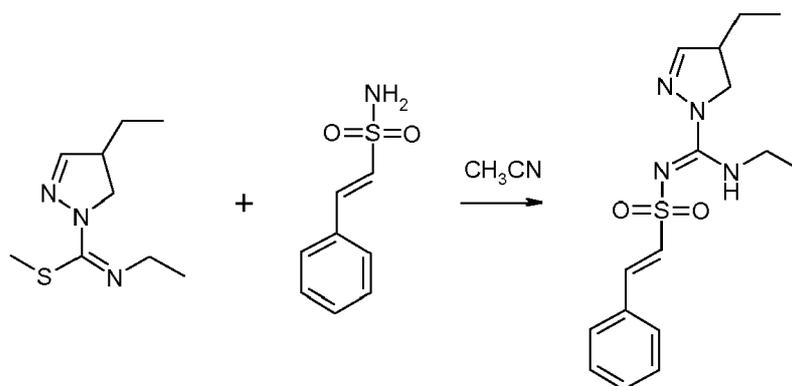
0.70 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido 4,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 0.61 g (1.05 equiv. molar) de amida del ácido piperidina-1-sulfónico se añadieron a 7 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 2:1) proporcionó 1.12 g (96%) de etilamino-(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metilenoamida del ácido piperidina-1-sulfónico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.45-1.72 (m, 8H), 3.07-3.17 (m, 5H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.73 (dd, J=11.0, 7.7 Hz, 1 H), 4.08-4.19 (m, 1 H), 6.58 (br.s., 1H), 6.87 (d, J=1.3 Hz, 1 H)

10 Amida del ácido trans-2-fenil-etenosulfónico (compuesto 28).



3.3 g (1 equiv. molar) Cloruro de trans-2-fenil-etenosulfonilo se disolvió en 33 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron, en forma de gotas, 7.7 ml (3 eq) de hidróxido de amonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1.13 g (38%) de amida del ácido trans-2-fenil-etenosulfónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.11 (br.s., 2H), 7.23 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.64-7.71 (m, 2H).

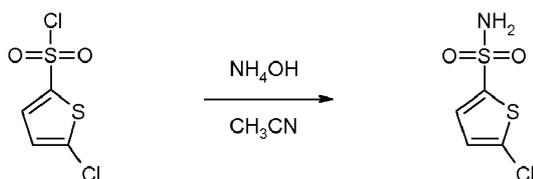
30 Etilamino-(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metileno-amida del ácido trans-2-fenil-etenosulfónico (compuesto 29).



0.70 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido 4,N-dietil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 0.68 g (1.05 equiv. molar) de amida del ácido trans-2-fenil-etenosulfónico se añadieron a 7 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 2:1) proporcionó 1.00 g (81%) de etilamino-(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metilenoamida del ácido trans-2-fenil-etenosulfónico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.46-1.70 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1 H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.74 (dd, J=11.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.13 (t, J=11.3 Hz, 1 H), 6.70-6.92 (m, 1 H), 6.92 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.44 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 7.46-7.50 (m, 2H).

60 Amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (compuesto 30)

5



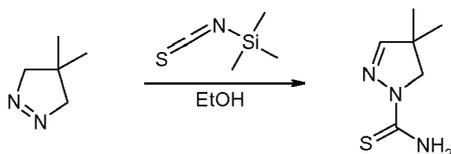
10

3 g (1 equiv. molar) Cloruro de 5-cloro-tiéfeno-2-sulfonilo se disolvió en 30 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron, en forma de gotas, 6.5 ml (3 equiv. molar) hidróxido de amonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2.49 g (91%) de amida del ácido 5-cloro-tiéfeno-2-sulfónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.21 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 7.79 (br.s., 2H).

15

Amida del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico (compuesto 31).

20



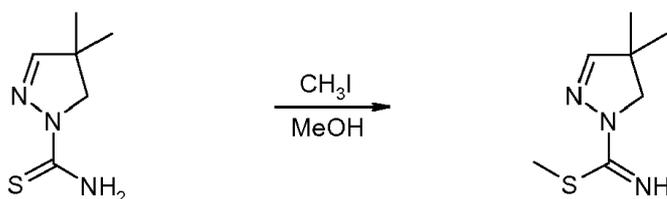
25

3.0 g (1 equiv. molar) 4,4-Dimetil-4,5-dihidro-3H-pirazol (*sintetizado* como se describió en WO 2008/034863) y 5.6 ml (1.3 equiv. molar) de trimetilsilil isotiocianato se añadieron a 30 ml de etanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 horas. Se añadió gel de sílice y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:PA = 2:1) proporcionó 3.91 g (81%) de amida del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 6H), 3.94 (s, 2H), 5.82-6.34 (br.s., 1H), 6.50-7.00 (br.s., 1H), 6.80 (s, 1 H).

30

Metil éster del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico (compuesto 32).

35



40

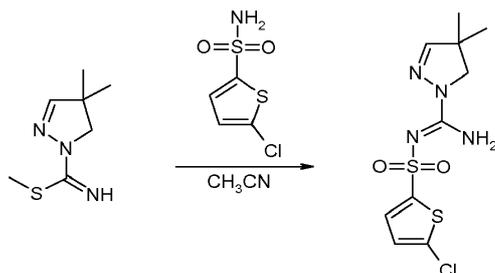
45

1.50 g (1 equiv. molar) Amida del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico se disolvió en 30 ml de metanol; 5.9 ml (10 equiv. molar) de yodometano se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en DCM y se extrajo con 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse, produciendo 1.53 g (94%) de metil éster del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 6.63 (s, 1 H), 6.66-6.85 (br.s., 1 H).

50

Amino-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metileno-amida del ácido 5-cloro-tiéfeno-2-sulfónico (compuesto 33).

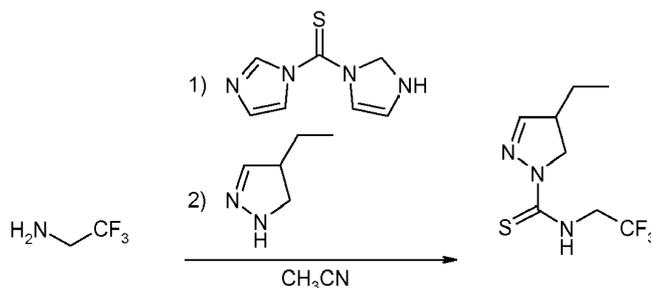
55



60

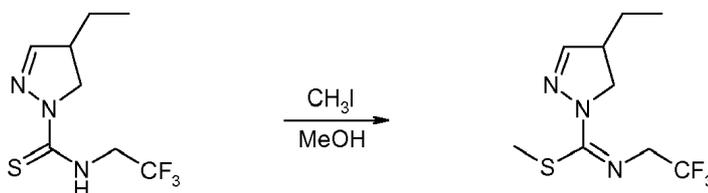
1.0 g (1 equiv. molar) Metil éster del ácido 4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 1.21 g (1.05 equiv. molar) de amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico se añadieron a 10 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PA} = 2:1$) proporcionó 1.58 g (80%) de amino-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-metilenoamida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 6.00-6.50 (br.s., 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.85 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.10-7.35 (br.s., 1 H), 7.37 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H).

(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico (compuesto 34).



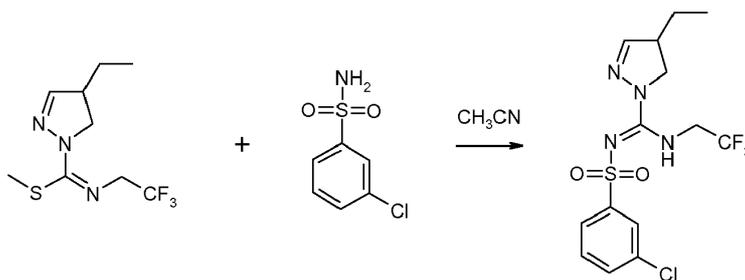
Una solución de 3.2 ml (1 equiv. molar) de 2,2,2-trifluoro-etilamina en 60 ml de acetonitrilo se añadió a una solución agitada de 7.4 g (2.1 equiv. molar) de 1,1'-tiocarbonyldiimidazol en 100 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y 1.96 g (1 equiv. molar) de 4-etil-4,5-dihidro-1 H-pirazol (*sintetizado como se describió en WO 2008/034863*) se añadieron a la mezcla de reacción. Después de 1 hora los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PA} = 1:3$) para proporcionar 2.85 g (60%) de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.50-1.74 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 1 H), 3.86 (dd, $J=11.6, 7.1$ Hz, 1 H), 4.27 (t, $J=11.6$ Hz, 1 H), 4.44 (m, 2H) 6.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.32-7.40 (br.s., 1 H).

Metil éster del ácido 4-etil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico (compuesto 35).



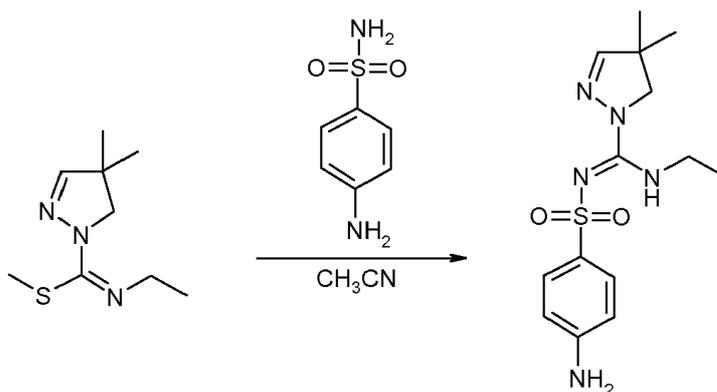
2.80 g (1 equiv. molar) de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbotioico se disolvió en 56 ml de metanol; 7.3 ml (10 equiv. molar) de yodometano se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se tomó en DCM y se extrajo con 5% NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PA} = 1:1$) proporcionó 0.57 g (19%) de metil éster del ácido 4-etil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.46-1.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.01-3.11 (m, 1 H), 3.50 (dd, $J=11.5, 7.8$ Hz, 1 H), 3.90 (t, $J=11.5$ Hz, 1 H), 3.99-4.11 (m, 2H), 6.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

3-Cloro-N-[(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metilenol-benceno-sulfonamida (compuesto 36).



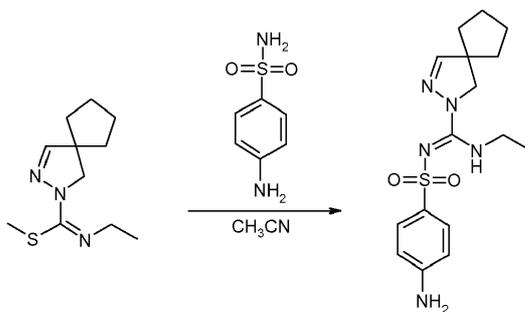
0.57 g (1 equiv. molar) de metil éster del ácido 4-etil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 3.0 g (6.8 equiv. molar) de 3-cloro-bencenosulfonamida se añadieron a 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 72 horas, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PA} = 1:1$) proporcionó 0.36 g (38%) de 3-cloro-N-[(4-etil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metileno]-bencenosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.51-1.74 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 1 H), 3.87 (dd, $J=11.2, 7.5$ Hz, 1 H), 4.03-4.14 (m, 2H), 4.28 (t, $J=11.2$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.46-7.50 (m, 1 H), 7.79-7.84 (m, 1 H), 7.91-7.94 (m, 1 H).

4-Amino-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida (compuesto 37),



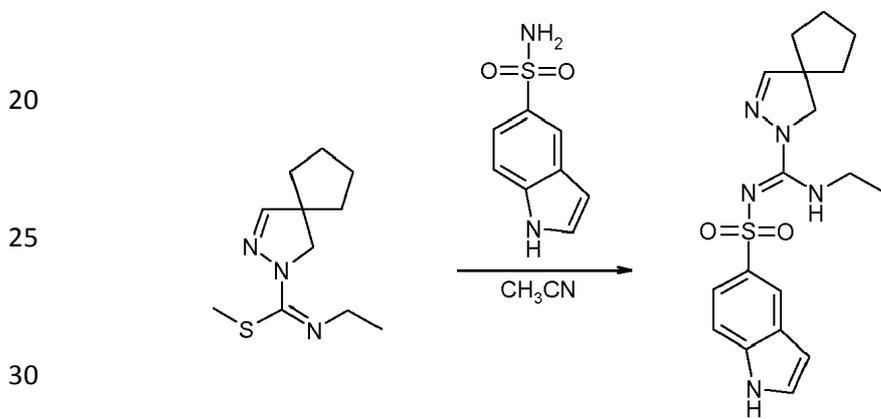
0.75 g (1 equiv. molar) de metil éster del ácido N-etil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-carboximidotioico y 0.65 g (1.0 equiv. molar) de sulfanilamida se añadieron a 10 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc} = 1:1$) proporcionó 1.13 g (86%) de 4-amino-N-[(4,4-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.74 (br.s., 2H), 3.98 (br.s., 2H), 6.66 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

4-Amino-N-[(2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno]-bencenosulfonamida (compuesto 4 a partir del compuesto 2).



En un reactor equipado con un depurador que contiene 50 ml de NaOCl acuoso al 11% 5 ml de NaOH acuoso al 50% y 50 ml agua, 4.00 g (1 equiv. molar) de metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico y 3.06 g (1 equiv. molar) de sulfanilamida se tomaron en 175 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 18 h. y posteriormente se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen al destilar el acetonitrilo a presión atmosférica. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, 30 ml de 2N NaOH y 100 ml de DCM se añadieron y la mezcla se agitó por 5 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (los sólidos que precipitaron durante el segundo lavado se recogieron con la fase orgánica). La fase orgánica se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen a presión reducida, y los sólidos se filtraron, se lavaron dos veces con 5 ml de DCM y se secaron al vacío a 50°C para producir 3.14 g de un sólido blanco. Otros 0.99 g de material sólido se obtuvieron del licor madre después del reposo durante la noche, llevando el rendimiento total hasta 67%. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 1.04 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.58-1.83 (m, 8H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.68 (br.s., 2H), 4.63 (br.s., 2H), 6.64 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 1 H), 3.96 (br.s., 1 H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2H). HR-MS [M+H]⁺ 350.1670 ; MS-MS [m/z] 257, 195, 178, 156 and 125 (idéntica a la muestra de referencia del compuesto 4 preparado por desprotección ácida del compuesto 3).

15 (2,3-Diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metilenoamida del ácido 1H-indol-5-sulfónico (compuesto 38).



35 100 mg (1 equiv. molar) de metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico y 92.5 mg (1.05 equiv. molar) de amida del ácido 1H-indol-5-sulfónico se añadieron a 3 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y se extrajo con 2N NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (Et₂O:EtOAc = 1:1) proporcionó 152 mg (87%) de (2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metilenoamida del ácido 1H-indol-5-sulfónico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.59-1.79 (m, 8H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.79 (br.s., 2H), 6.63-6.65 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.99 (br.s., 1 H), 7.30 (t, J=2.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.27 (br.s., 1 H), 8.54 (br.s., 1 H).

45

50

55

60

	Propiedades físico-químicas		
	TLC	LCMS	m.p.

5

10

15

20

25

30

35

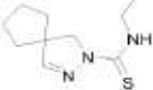
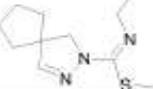
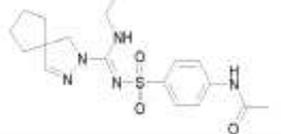
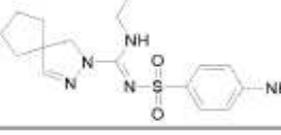
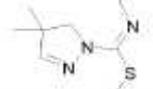
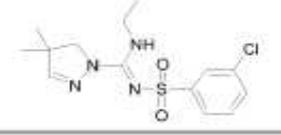
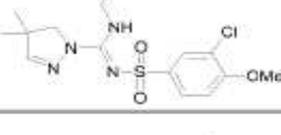
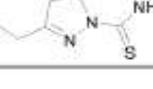
40

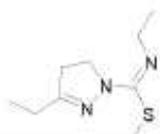
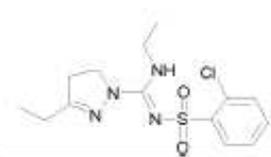
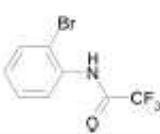
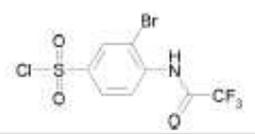
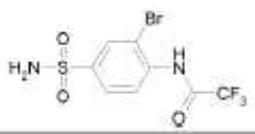
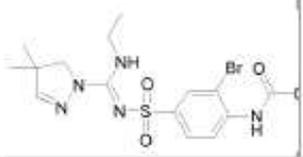
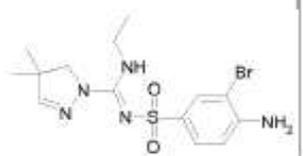
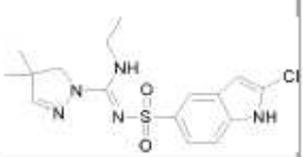
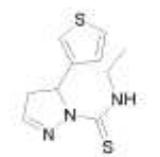
45

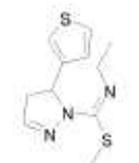
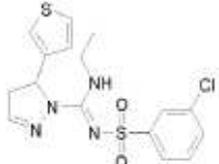
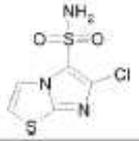
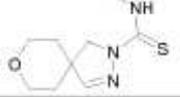
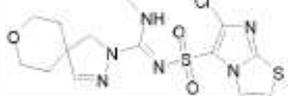
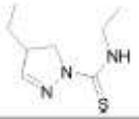
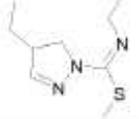
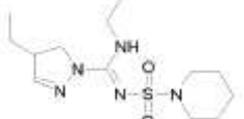
50

55

60

Comp	Estructura	R _f (x)	R _t	°C
1		0.46 (a)	1.95	120-121
2		0.35 (b)	0.97	
3		0.38 (c)	1.56	
4		0.28 (e)	1.55	141-142
5		0.30 (a)	1.73	66-67
6		0.50 (b)	0.89	
7		0.30 (b)	1.97	
8		0.30 (b)	1.87	
9		0.23 (a)	1.66	

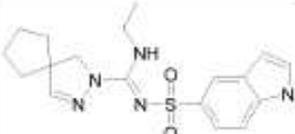
Comp	Estructura	R _f (x)	R _t	°C
10		0.18 (b)	0.95	
11		0.22 (b)	1.76	87-88
12		0.51 (d)	1.86	58-59
13		0.30 (d)	2.15	60-61
14		0.51 (b)	1.56	171-172
15		0.29 (b)	1.92	
16		0.18 (b)	1.70	
17		0.25 (b)	1.80	
18		0.64 (b)	1.64	

Comp	Estructura	R _f (x)	R _t	°C
19		0.30 (b)	0.98	
20		0.29 (b)	1.77	
21		0.28 (b)	1.19	184-185
22		0.30 (b)	1.26	
23		0.04 (b)	0.81	
24		0.20 (c)	1.27	
25		0.34 (a)	1.73	
26		0.32 (b)	0.83	
27		0.40 (b)	1.86	
28		0.08 (a)	1.39	141-142

Comp	Estructura	R _f (x)	R _t	°C
29		0.25 (b)	1.86	91-92
30		0.59 (b)	1.36	109-110
31		0.44 (b)	1.22	149-150
32		0.14 (b)	0.83	
33		0.32 (b)	1.81	164-165
34		0.34	1.91	
35		0.63 (a)	0.94	
36		0.30 (b)	2.02	
37		0.45 (d)	1.39	
38		0.20 (b)	1.72	

5

10

Comp	Estructura	$R_f(x)$	R_t	°C
				
<p>$R_f(x)$ = R_f-valor, (x) entre paréntesis: fase móvil TLC : (a) = dietileter:PA= 1:1 ; (b) = éter ; (c) EA ; (d) = dietileter:PA= 1:3; (e) = DCM:MeOH = 98:4; R_t = tiempo de retención (en minutos) en análisis LC-MS</p>				

15

20

25

30

35

40

45

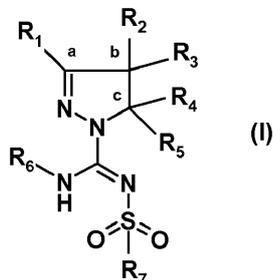
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I):



o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

- R₁ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo,

- R₂ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo benciloximetil, un grupo amino, un grupo monometil amino, un grupo dimetilamino o un grupo amino Boc-, Fmoc- o Cbz-prottegido, cuyo grupo alquil(C₁₋₄) puede incorporar un grupo ceto, un grupo sulfonyl o un átomo de N, O o S,

- R₃ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo benciloximetil, un grupo amino, un grupo monometil amino, un grupo dimetilamino o un grupo amino Boc-, Fmoc- o Cbz-prottegido, cuyo grupo alquil(C₁₋₄) puede incorporar un grupo ceto, un grupo sulfonyl o un átomo de N, O o S, o

R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo C₅₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, un grupo hidroxilo o un grupo alquil(C₁₋₄), o,

R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₃₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil o un grupo hidroxilo, o R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil, un grupo bencil o un grupo hidroxilo,

- R₄ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo, o R₄ representa un grupo aril o heteroaril monocíclico opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes Q que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometil, trifluorometoxi, ciano, C₁₋₃-alquil, C₁₋₃-alcoxi, hidroxilo, amino, acetil, acetamido, trifluoroacetamido, -CONH₂, -SO₂NH₂ o -CO₂H, o

R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₃₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil o un grupo hidroxilo, o

R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos metil, un grupo bencil o un grupo hidroxilo,

- R₅ representa hidrógeno o metil,

- R₆ se selecciona de átomo de hidrógeno, o un grupo alquil(C₁₋₄), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo,

- R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituídos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes Q, como se definió anteriormente o

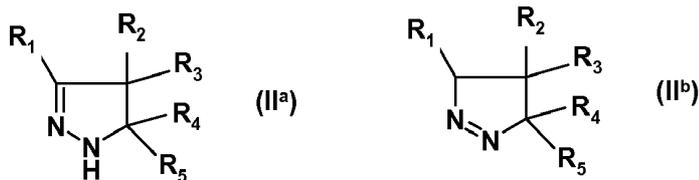
R₇ representa un grupo 2-aril-etenilo o un grupo 2-aril-etinilo, o

R₇ representa un grupo piperidinil insustituído o sustituido con uno a cuatro átomos de flúor o un grupo CF₃, o

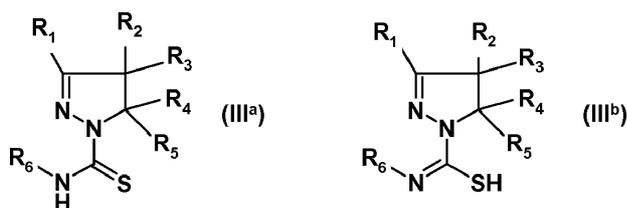
R₇ representa un grupo 2,3-dihidroindolil o un grupo bencimidazol-2-ona

que comprende las etapas de:

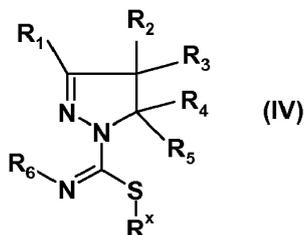
(i) reaccionar un 4,5-dihidro-(1H)-pirazol sustituido de la Fórmula (II^a) o el 4,5-dihidro-3H-pirazol sustituido isomérico de la Fórmula (II^b):



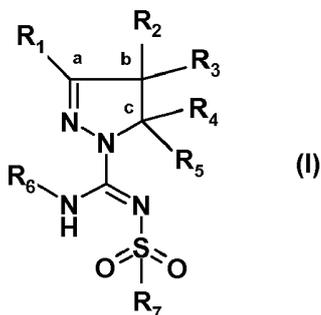
10 en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados dados anteriormente, con un isotiocanato de la Fórmula R₆-N=C=S, en donde R₆ tiene el significado dado anteriormente, para dar una amida del ácido 4,5-dihidro-(1H)-pirazol-1-carbotioico sustituido de la Fórmula (III^a) o el ácido 4,5-dihidro-(1H)-pirazol-1-carboximidotioico sustituido tautomérico de la Fórmula (III^b):



20 (ii) reaccionar el compuesto obtenido de la Fórmula (III^a) o (III^b), con un reactivo de alquilación de la Fórmula general R^x-L, en donde R^x representa un grupo (C₁₋₈)-alquilo lineal y L representa un 'grupo saliente', para dar un compuesto de la Fórmula (IV):



30 (iii) reaccionar el compuesto obtenido de la Fórmula (IV) con un derivado de sulfonamida de la Fórmula R₇SO₂NH₂, en donde R₇ tiene el significado dado anteriormente, para dar un compuesto de la Fórmula (I):



40 (iv) aislar el compuesto de la Fórmula (I) de la mezcla de reacción.

45

50 **2.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), en donde:

55 - R₁ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₂),

- R₂ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo,

- R₃ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃), opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor o un grupo hidroxilo, o

5 R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono marcados 'a' y 'b' forman un anillo C₅₋₈-cicloalquil, o, R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₃₋₈-cicloalquil, opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de flúor o un grupo hidroxilo, o

R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono marcado 'b' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con un grupo bencil o metil o un grupo hidroxilo,

10 - R₄ representa hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₂), o R₄ representa un grupo aril o heteroaril monocíclico opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Q como se definió anteriormente, o

R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₅₋₈-cicloalquil, o R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono marcados 'b' y 'c' forman un anillo C₅₋₈-heterocicloalquil opcionalmente sustituido con un grupo bencil o metil,

15 - R₅ representa hidrógeno,

- R₆ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor,

- R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituídos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes Q, como se definió anteriormente o

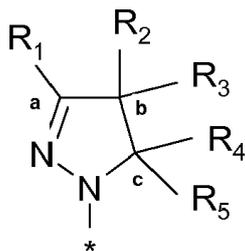
R₇ representa un grupo 2-aril-etenilo o un grupo 2-aril-etinilo, o

20 R₇ representa un grupo piperidinil, o

R₇ representa un grupo 2,3-dihidroindolil o un grupo bencimidazol-2-ona.

3. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), en donde la porción:

25

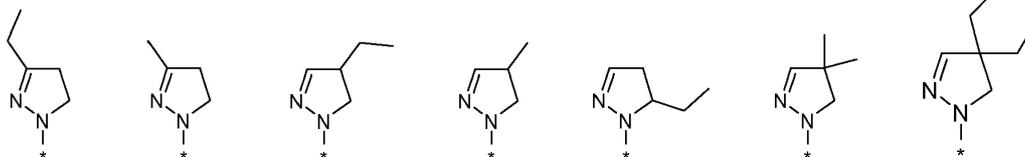


30

35

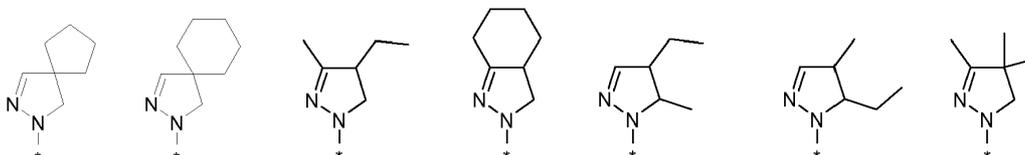
se selecciona de:

40



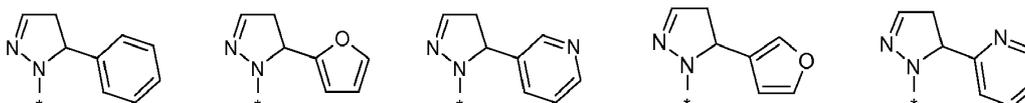
45

50

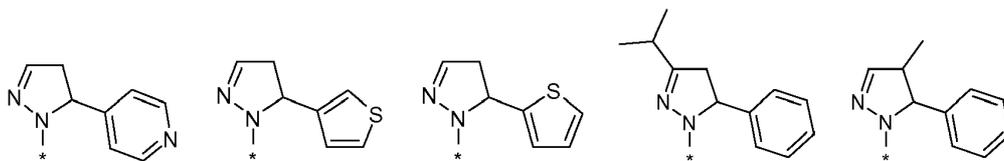


55

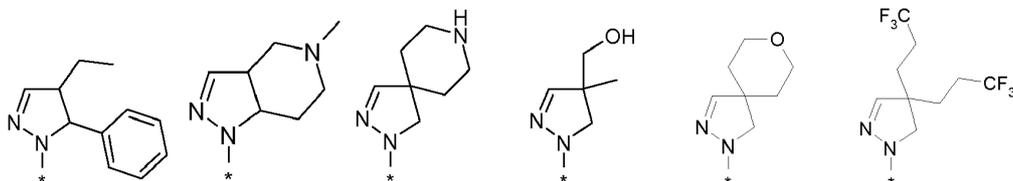
60



5



10



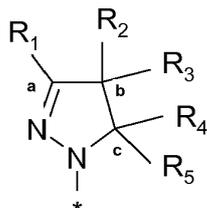
15

- R₆ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor,
- R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituídos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes Q, como se definió anteriormente o
- R₇ representa un grupo 2-aryl-etinilo o un grupo 2-aryl-etinilo, o
- R₇ representa un grupo piperidinil, o
- R₇ representa un grupo 2,3-dihidroindolil o un grupo bencimidazol-2-ona

20

4. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), en donde la porción:

25

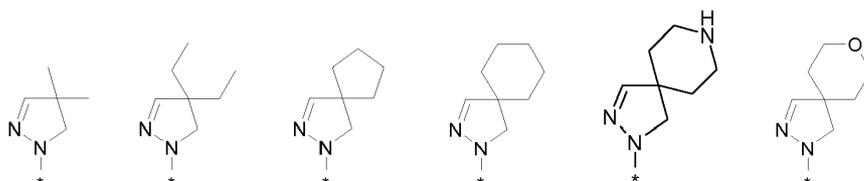


30

35

se selecciona de:

40



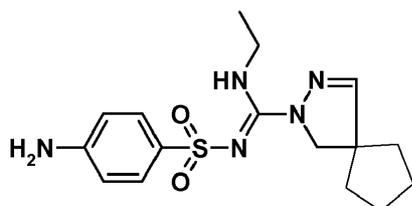
45

- R₆ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquil(C₁₋₂) opcionalmente sustituido con tres átomos de flúor,
- R₇ representa un grupo monocíclico, o un grupo hetero-aromático o aromático bicíclico fundido, cuyos grupos son insustituídos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de metil, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, acetamido, trifluoroacetamido, trifluorometil, amino o hidroxil

50

5. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula

55

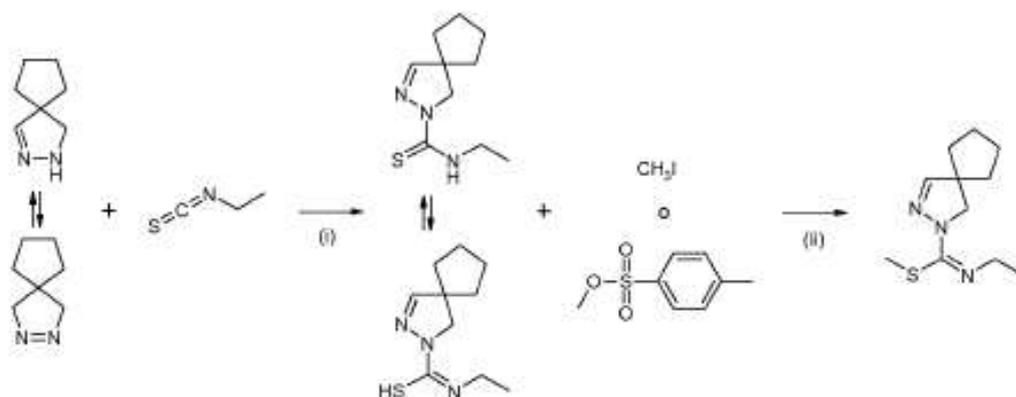


60

y tautómeros y formas de sal de esta, que comprende las etapas de:

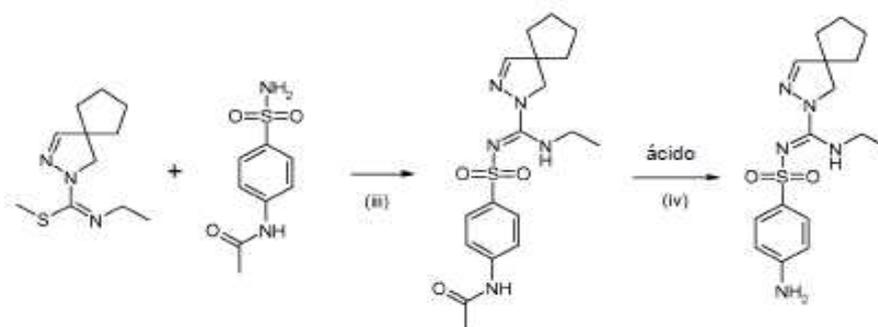
(i) reaccionar 2,3-diaza-espiro[4.4]non-2-eno o 2,3-diaza-espiro[4.4]non-1-eno, o sales de estos, sintetizados como se describe en WO 2008/034863, con etil isotiocianato, para producir etilamida del ácido 2,3-diazaespiro[4.4]non-3-eno-2-carboxioico o sus tautómeros

(ii) reaccionar el último con yodometano o metil p-toluenosulfonato produciendo metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximido-toico,



(iii) reaccionar el último, como base libre o sal de este, con 4-acetamidobencenosulfonamida produciendo N-(4-((2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno)-sulfamoil)-fenil)-acetamida

(iv) desproteger el último bajo condiciones ácidas, produciendo 4-amino-N-((2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno)-bencenosulfonamida

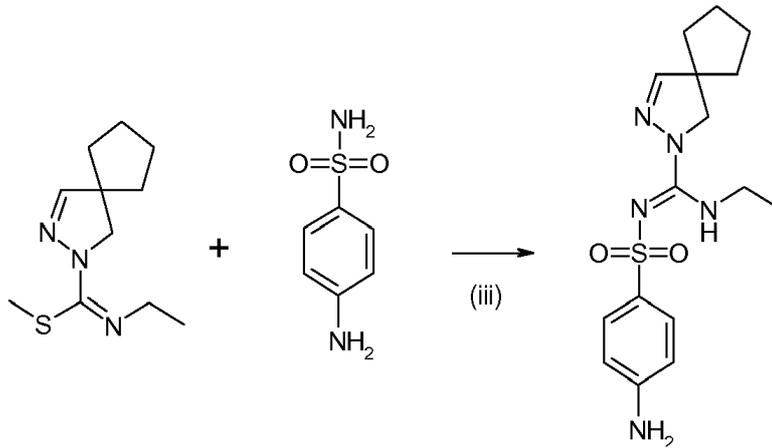


6. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 5, en donde la Etapa (iii) consiste en reaccionar metil éster del ácido N-etil-2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-eno-2-carboximidotioico con sulfanilamida produciendo 4-amino-N-((2,3-diaza-espiro[4.4]non-3-en-2-il)-etilamino-metileno)-bencenosulfonamida:

5

10

15

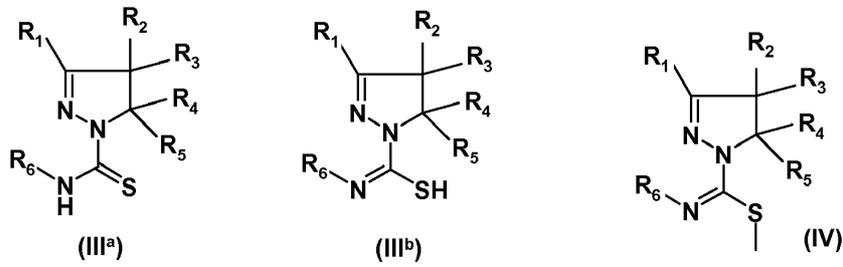


20

7. Un compuesto de la Fórmula (III^a), (III^b) o (IV):

25

30



35

en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados que se dan en la reivindicación 1, así como también tautómeros, estereoisómeros, y sales de cualquiera de los anteriores, dichos compuestos son útiles en la síntesis de compuestos de la Fórmula (I).

40

8. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 7, seleccionado de aquellos de las fórmulas:

45

50

